
Impfung von Kindern mit einem lebend-attenuierten, nasal verabreichbaren Influenza-Impfstoff

Frank Andersohn^{1,2}
Reinhard Bornemann³
Oliver Damm³
Martin Frank⁴
Thomas Mittendorf⁵
Ulrike Theidel^{4,5}

¹ Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 10098 Berlin

² Frank Andersohn Consulting & Research Services, Jablonskistr. 26, 10405 Berlin

³ Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld

⁴ Center for Health Economics Research Hannover, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover

⁵ Herescon GmbH – health economic research & consulting, Königsworther Strasse 2, 30167 Hannover

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Glossar	11
Zusammenfassung	17
Abstract	19
Kurzfassung	21
Hintergrund	21
Forschungsfragen	21
Methodik	22
Ergebnisse	22
Diskussion	25
Schlussfolgerung	26
Summary	27
Background	27
Objectives	27
Methods	28
Results	28
Discussion	31
Conclusion	31
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	33
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	42
3 Forschungsfragen	47
3.1 Medizinische Forschungsfragen	47
3.2 Epidemiologische Forschungsfragen	47
3.3 Gesundheitsökonomische Forschungsfragen	47
3.4 Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen	47
4 Methodik	49
4.1 Methodik der Literaturrecherche	49
4.1.1 Suchbegriffe und Suchstrategie	49
4.1.2 Abgefragte Datenbanken	49
4.1.3 Praktische Durchführung	49
4.1.4 Umgang mit „Fremdtreffern“	50
4.1.5 Ergänzende Recherche	50
4.2 Methodik der Literaturbewertung	50
4.2.1 Selektion der Rechercheergebnisse	50
4.2.2 Bewertung der medizinischen Studien	54
4.2.3 Bewertung der epidemiologischen Studien	55
4.2.4 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien	56
4.2.5 Bewertung der ethischen, sozialen und juristischen Studien	56

5	Ergebnisse.....	57
5.1	Quantitative Ergebnisse	57
5.2	Qualitative Ergebnisse	59
5.2.1	Berücksichtigte medizinische Publikationen.....	59
5.2.2	Berücksichtigte epidemiologische Publikationen.....	154
5.2.3	Berücksichtigte gesundheitsökonomische Publikationen.....	200
5.2.4	Berücksichtigte ethische, soziale und juristische Publikationen.....	248
6	Diskussion.....	257
6.1	Ergebnisse Medizin	257
6.1.1	Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche	257
6.1.2	Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV	260
6.1.3	Forschungsbedarf/offene Fragen	263
6.2	Ergebnisse Epidemiologie.....	263
6.2.1	Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche	263
6.2.2	Wirksamkeit von LAIV.....	265
6.2.3	Sicherheit von LAIV	268
6.3	Ergebnisse Gesundheitsökonomie	270
6.4	Ergebnisse Ethik, Soziales und Juristik	271
6.5	Methodisches Vorgehen	276
7	Beantwortung der Forschungsfragen	278
7.1	Medizinische Forschungsfragen	278
7.2	Epidemiologische Forschungsfragen.....	280
7.3	Gesundheitsökonomische Forschungsfragen.....	281
7.4	Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen.....	281
8	Autoren	284
9	Danksagung	285
10	Literaturverzeichnis.....	286
11	Anhang.....	300
11.1	Suchbegriffe	300
11.2	Suchstrategie	302
11.3	Ausgeschlossene Publikationen	319
11.5	Checklisten.....	328
11.5.1	Checkliste für systematische Reviews und Meta-Analysen	328
11.5.2	Checkliste medizinische Primärstudien	329
11.6	Übersicht zu Regelungen über Influenzaimpfstoffe in den KV-Regionen.....	331

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die in der Literatur verwendeten Begrifflichkeiten zu den Impfstoffen	50
Tabelle 2: Einschlusskriterien nach PICO-Schema	51
Tabelle 3: Weitere Vorgaben für den Einschluss	52
Tabelle 4: Ausschlusskriterien nach PICO-Schema	53
Tabelle 5: Weitere Vorgaben für den Ausschluss	54
Tabelle 6: Evidenzbewertung	55
Tabelle 7: Übersicht über die berücksichtigten medizinischen Publikationen.....	59
Tabelle 8: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen, Placebo-kontrollierten LAIV-Studien.....	61
Tabelle 9: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen, TIV-kontrollierten LAIV-Studien.....	63
Tabelle 10: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen LAIV-Studien mit sonstigen Komparatoren.....	64
Tabelle 11: Beschreibung der Publikation Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³	65
Tabelle 12: Beschreibung der Publikation Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴	68
Tabelle 13: Ereignisraten (Ereignisse pro Studienteilnehmer) in den Studien Belshe <i>et al.</i> (1998) und Belshe <i>et al.</i> (2000a)	70
Tabelle 14: Beschreibung der Studie Bergen <i>et al.</i> (2004) ¹⁰²	71
Tabelle 15: Beschreibung der Studie Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷	74
Tabelle 16: Beschreibung der Studie Breiman <i>et al.</i> (2009) ¹⁰³	78
Tabelle 17: Beschreibung der Studie Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸	80
Tabelle 18: Beschreibung der Studie Halasa <i>et al.</i> (2011) ¹⁰⁴	82
Tabelle 19: Beschreibung der Studie King <i>et al.</i> (2001) ¹⁰⁵	85
Tabelle 20: Beschreibung der Studie Lum <i>et al.</i> (2010) ⁹⁹	87
Tabelle 21: Beschreibung der Studie Nolan <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁶	89
Tabelle 22: Beschreibung der Studie Redding <i>et al.</i> (2002) ¹⁰⁷	92
Tabelle 23: Beschreibung der Studie Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰	94
Tabelle 24: Beschreibung der Studie Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹	97
Tabelle 25: Beschreibung der Studie Vesikari <i>et al.</i> (2006b) ¹⁰⁸	100
Tabelle 26: Beschreibung der Studie Vesikari <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁹	102
Tabelle 27: Beschreibung der Studie Zangwill <i>et al.</i> (2001) ¹¹⁰	105
Tabelle 28: Beschreibung der Studie Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹²	107
Tabelle 29: Beschreibung der Studie Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹	110
Tabelle 30: Beschreibung der Studie Fleming <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰	113
Tabelle 31: Beschreibung der Studie Hoft <i>et al.</i> (2011) ¹¹¹	115
Tabelle 32: Beschreibung der Studie Levin <i>et al.</i> (2008) ¹¹²	117
Tabelle 33: Beschreibung der Studie Block <i>et al.</i> (2007) ¹¹³	119
Tabelle 34: Beschreibung der Studie Block <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁴	123
Tabelle 35: Eingeschlossene Publikationen zu Subgruppenanalysen von Primärstudien	125
Tabelle 36: Altersstratifizierte Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Primärstudien	130
Tabelle 37: Wirksamkeit in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen mit Impfstoff-ähnlichen Stämmen bei Kindern ohne vorherige Influenzaschutzimpfung.....	131
Tabelle 38: Übersicht der Publikationen mit Meta-Analysen / gepoolten Analysen zu beschriebenen Primärstudien	132

Tabelle 39: Beschreibung der Studie Ambrose <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁹	132
Tabelle 40: Beschreibung der Studie Block <i>et al.</i> (2011) ¹²¹	135
Tabelle 41: Beschreibung der Studie Heikkinen <i>et al.</i> (2013) ¹²²	137
Tabelle 42: Beschreibung der Studie Osterholm <i>et al.</i> (2012) ¹²³	139
Tabelle 43: Beschreibung der Studie Rhorer <i>et al.</i> (2009) ¹²⁴	141
Tabelle 44: Beschreibung der Studie Tricco <i>et al.</i> (2013) ¹²⁵	143
Tabelle 45: Übersicht über Ergebnisse von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt labor-bestätigte Influenza-Erkrankungsfälle	146
Tabelle 46: Übersicht über Ergebnisse von Meta-Analysen von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankungsfälle.....	147
Tabelle 47: Übersicht über Ergebnisse von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt Otitis media.....	148
Tabelle 48: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den eingeschlossenen Primärstudien (LAIV versus Placebo und LAIV versus TIV)	149
Tabelle 49: Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Erregerstämmen bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren; stratifiziert nach Geschlecht (aus Meta-Analyse von Ambrose <i>et al.</i> (2012)).....	151
Tabelle 50: Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf akute, mit laborbestätigter Influenza assoziierte Otitis media; stratifiziert nach Alter (aus gepoolter Analyse von Block <i>et al.</i> (2011)).....	152
Tabelle 51: Epidemiologische Studien zur Wirksamkeit	154
Tabelle 52: Epidemiologische Studien zur Sicherheit	155
Tabelle 53: Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit / systematische Reviews	156
Tabelle 54: Beschreibung der Studie Gaglani <i>et al.</i> (2004) ¹²⁶	160
Tabelle 55: Beschreibung der Studie Halloran <i>et al.</i> (2003) ¹²⁷	163
Tabelle 56: Beschreibung der Studie Halloran <i>et al.</i> (2007) ¹²⁸	166
Tabelle 57: Beschreibung der Studie Piedra <i>et al.</i> (2007) ⁷⁰	169
Tabelle 58: Beschreibung der Studie Piedra <i>et al.</i> (2005a) ¹²⁹	172
Tabelle 59: Beschreibung der Studie King <i>et al.</i> (2005) ⁸⁷	175
Tabelle 60: Beschreibung der Studie King <i>et al.</i> (2006) ⁸⁸	177
Tabelle 61: Beschreibung der Studie Poehling <i>et al.</i> (2009) ¹³⁰	180
Tabelle 62: Beschreibung der Studie Piedra <i>et al.</i> (2005b) ¹³²	182
Tabelle 63: Beschreibung der Studie Gaglani <i>et al.</i> (2008) ¹³¹	185
Tabelle 64: Beschreibung der Studie Mears <i>et al.</i> (2009) ⁸⁹	187
Tabelle 65: Beschreibung der Studie Baxter <i>et al.</i> (2012) ¹³³	189
Tabelle 66: Beschreibung der Studie Toback <i>et al.</i> (2013) ¹³⁶	191
Tabelle 67: Beschreibung der Studie Tennis <i>et al.</i> (2011) ¹³⁴	194
Tabelle 68: Beschreibung der Studie Tennis <i>et al.</i> (2012) ¹³⁵	196
Tabelle 69: Beschreibung der Studie Jefferson <i>et al.</i> (2012) ¹³⁷	199
Tabelle 70: Gegenstand und methodischer Rahmen der eingeschlossenen ökonomischen Studien	201
Tabelle 71: Daten zu den analysierten Impfprogrammen	206
Tabelle 72: Ergebnisse der eingeschlossenen ökonomischen Studien	210
Tabelle 73: Beschreibung der Studie Beutels <i>et al.</i> (2013a/2013b) ^{143; 144}	217
Tabelle 74: Beschreibung der Studie Chen und Liao (2013) ¹⁴⁵	218
Tabelle 75: Beschreibung der Studie Cohen und Nettleman (2000) ¹⁴⁶	219
Tabelle 76: Beschreibung der Studie Dayan <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁷	220
Tabelle 77: Beschreibung der Studie Esposito <i>et al.</i> (2006) ¹⁴⁸	221

Tabelle 78: Beschreibung der Studie Fitzner <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁹	222
Tabelle 79: Beschreibung der Studie Giglio <i>et al.</i> (2012) ¹⁵⁰	223
Tabelle 80: Beschreibung der Studie Hall und Katz (2005) ¹⁵¹	224
Tabelle 81: Beschreibung der Studie Hibbert <i>et al.</i> (2007) ¹⁵²	225
Tabelle 82: Beschreibung der Studie Lee <i>et al.</i> (2012) ¹⁵³	226
Tabelle 83: Beschreibung der Studie Luce <i>et al.</i> (2001) ¹⁵⁴	228
Tabelle 84: Beschreibung der Studie Luce <i>et al.</i> (2008) ¹⁵⁵	229
Tabelle 85: Beschreibung der Studie Marchetti <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁶	230
Tabelle 86: Beschreibung der Studie Meltzer <i>et al.</i> (2005) ¹⁵⁷	231
Tabelle 87: Beschreibung der Studie Navas <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁸	232
Tabelle 88: Beschreibung der Studie Newall <i>et al.</i> (2013) ¹⁵⁹	233
Tabelle 89: Beschreibung der Studie Pitman <i>et al.</i> (2013) ¹⁶⁰	234
Tabelle 90: Beschreibung der Studie Prosser <i>et al.</i> (2006) ¹⁶¹	235
Tabelle 91: Beschreibung der Studie Prosser <i>et al.</i> (2010) ¹⁶²	237
Tabelle 92: Beschreibung der Studie Salleras <i>et al.</i> (2009) ¹⁶³	239
Tabelle 93: Beschreibung der Studie Salo <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁴	240
Tabelle 94: Beschreibung der Studie Schmier <i>et al.</i> (2008) ¹⁶⁵	241
Tabelle 95: Beschreibung der Studie Skowronski <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁶	242
Tabelle 96: Beschreibung der Studie Tarride <i>et al.</i> (2012) ¹⁶⁷	243
Tabelle 97: Beschreibung der Studie Turner <i>et al.</i> (2003) ¹⁶⁸	245
Tabelle 98: Beschreibung der Studie Weycker <i>et al.</i> (2005) ¹⁶⁹	246
Tabelle 99: Beschreibung der Studie Yoo <i>et al.</i> (2013) ¹⁷⁰	247
Tabelle 100: Beschreibung der Studie Flood <i>et al.</i> (2010) ¹⁷¹	248
Tabelle 101: Beschreibung der Studie Flood <i>et al.</i> (2011a) ¹⁷²	250
Tabelle 102: Beschreibung der Studie Flood <i>et al.</i> (2011b) ¹⁷³	251
Tabelle 103: Beschreibung der Studie Schuller <i>et al.</i> (2013) ¹⁷⁴	252
Tabelle 104: Beschreibung der Studie Shim <i>et al.</i> (2012) ¹⁷⁵	253
Tabelle 105: Beschreibung der Studie Penfold <i>et al.</i> (2011) ¹⁷⁶	254
Tabelle 106: Beschreibung der Studie King <i>et al.</i> (2006) ⁸⁸	255
Tabelle 107: Anzahl Studien und Influenzasaisons zum primären Wirksamkeitsendpunkt (laborbestätigte Influenza-Erkrankung), stratifiziert nach Alter und Zielpopulation.....	260
Tabelle 108: Ausmaß der aus RCT abgeleiteten Evidenz zur Wirksamkeit von LAIV (im Vergleich zu Placebo oder TIV), gemessen als Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen	278
Tabelle 109: Ausgeschlossene medizinische Publikationen.....	319
Tabelle 110: Ausgeschlossene epidemiologische Publikationen.....	323
Tabelle 111: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen	323
Tabelle 112: Ausgeschlossene ethische / soziale / juristische Publikationen.....	325
Tabelle 113: Regelungen zu Influenzaimpfstoffen der Kassenärztlichen-Vereinigungen (KV) in den Bundesländern	331

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle in Deutschland seit 1985/86	34
Abbildung 2: Empfohlene Immunisierung gegen Influenza in Europa	38
Abbildung 3: Flussdiagramm der Literaturrecherche	58
Abbildung 4: Übersicht über den Altersbereich der in den Wirksamkeits-Studien eingeschlossenen Kinder, unterteilt nach Komparator (Placebo oder TIV)	60
Abbildung 5: Eingeschlossene epidemiologische Studien nach Influenzasaisons und Kindesalter ...	157
Abbildung 6: Konzeptualisierung von elterlichen Entscheidungsprozessen in Bezug auf eine Influenzaschutzimpfung ihrer Kinder.	249

Abkürzungsverzeichnis

AE	<i>Adverse Event</i> (unerwünschtes Ereignis)
AGI	Arbeitsgemeinschaft Influenza
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARI	<i>Acute Respiratory Illness</i> (akute respiratorische Erkrankung), aber auch <i>Acute Respiratory Infection</i> (akute respiratorische Infektion)
AUD	Australischer Dollar
AW	<i>Asthma and Wheezing</i> (Asthma und Giemen)
BCR	<i>Benefit-Cost Ratio</i> (Nutzen-Kosten-Verhältnis)
CAIV	<i>Cold-Adapted Influenza Vaccine</i> (kälteadaptierte Influenza-Vakzine)
CBA	<i>Cost-Benefit Analysis</i> (Kosten-Nutzen-Analyse)
CBR	<i>Cost-Benefit Ratio</i> (Kosten-Nutzen-Verhältnis)
CC	<i>Cost Comparison</i> (Kostenvergleich)
CCA	<i>Cost-Comparison Analysis</i> (Kostenvergleichsanalyse)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEA	<i>Cost-Effectiveness Analysis</i> (Kosteneffektivitätsanalyse)
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i> (Kosten-Nutzen-Analyse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EISN	<i>European Influenza Surveillance Network</i>
EISS	<i>European Influenza Surveillance Scheme</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFU	<i>Fluorescent Focus Units</i> (fluoreszierende Zellfoci)
FRI	<i>Febrile Respiratory Illness</i> (febrile respiratorische Erkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Britisches Pfund
GKID ₅₀	Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HA	Hämagglutinin
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HKD	Hongkong Dollar
HPV	Humane Papillomviren
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (Technologiebewertung im Gesundheitswesen)
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>

ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> (inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IIV-T	<i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine, Trivalent</i> (Trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine)
ILI	<i>Influenza-Like Illness</i> (Influenza-ähnliche Erkrankung)
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
KP	Kaiser Permanente
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LAIV	<i>Live-Attenuated Influenza Vaccine</i> (lebend-attenuierte Influenza-Vakzine)
LYG	<i>Life Year Gained</i>
MAARI	<i>Medically Attended Acute Respiratory Illness</i> (ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung), aber auch <i>Medically Attended Acute Respiratory Infection</i> (ärztlich behandelte akute Atemwegsinfektion)
MAE	<i>Medically Attended Event</i> (ärztlich behandeltes Ereignis)
MMR	Masern, Mumps und Röteln
NA	Neuraminidase
NHS	<i>(UK-) National Health Service</i>
NIH	<i>(US-) National Institutes of Health</i>
OPV	Orale Poliomyelitis-Vakzine
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
P&I	Pneumonie und Influenza
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Polymerasekettenreaktion)
PP	<i>Per Protocol</i>
PSDI	<i>PreSpecified Diagnoses of Interest</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RRR	Risikoreduktionsrate
S&W	<i>Scott & White</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SBI	<i>Systemic Bacterial Infection</i> (körperübergreifende bakterielle Infektion)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
STIKO	Ständige Impfkommission
SWHP	<i>Scott & White Health Plan</i>
TIIV	<i>Trivalent <u>Inactivated</u> Influenza Vaccine</i> (Trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine), aber auch <i>Trivalent <u>Intranasal</u> Influenza Vaccine</i> (Trivalente intranasale Influenza-Vakzine)
TIIVL	<i>Trivalent Intranasal Influenza Vaccine, Live</i> (Trivalente Intranasale Influenza-Vakzine, lebend-attenuiert)

TIIV-L	<i>Trivalent Intranasal Influenza Vaccine, Live</i> (Trivalente Intranasale Influenza-Vakzine, lebend-attenuiert)
TIV	<i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i> (Trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
USA	<i>United States of America</i>
USD	US-Dollar
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
WISO	<i>Weekly Influenza Surveillance Overview</i>
WTI	Wildtyp-Influenza

Glossar

Adjuvans	Hilfsstoff, der die Wirkung des Impfstoffs verstärkt
ambulant	In der Sprechstunde, ohne stationäre Aufnahme erfolgend
Anamnese	Ärztliche Erhebung einer Krankheitsvorgeschichte
Anaphylaxie	Akute, überschießende Reaktion des Immunsystems auf biogene Arzneistoffe, z.B. Impfstoffe
Antigen	Stoff, der vom Organismus als fremd erkannt wird und eine Immunantwort auslöst
Antigendrift	Gering bis moderat ausgeprägte, saisonale Veränderung der immunitätsbildenden Oberflächenstrukturen der zirkulierenden Influenza-Viren
Antigenshift	Stark ausgeprägte Veränderung der immunitätsbildenden Oberflächenstrukturen und der Virulenz der zirkulierenden Influenza-Viren, gegebenenfalls gefolgt von einer Pandemie (siehe dort)
<i>Assessment</i>	Einschätzung/Bewertung
Attenuiert	Abgeschwächt, vermindert. Hier: Verminderung der Virulenz eines Krankheitserregers
Basisfallanalyse	Analyse eines entscheidungsanalytischen Modells unter Verwendung der wahrscheinlichsten strukturellen Annahmen und Ausprägungen für unsichere Parameter. Eine Variation dieser Parameter ist im Rahmen von Sensitivitätsanalysen möglich, deren Ergebnisse dann mehr oder weniger vom Ergebnis der Basisfallanalyse abweichen.
Basisreproduktionszahl	Gibt an, wie viele andere Personen eine infektiöse Person in einer suszeptiblen, das heißt, keine Immunität gegenüber dem Erreger besitzenden Population im Mittel ansteckt
<i>Benefit-Cost Ratio</i>	Gesundheitsökonomisches Verhältnismaß aus Nutzen und Kosten
<i>Bias</i>	Systematischer Fehler oder Verzerrung durch nicht zufällige systematische Messfehler
Bronchodilatator	Arzneimittel, das die Bronchien erweitert
Bronchospasmus	Krampf der glatten Bronchialmuskulatur
<i>Cross-over-Studie</i>	Studie zur Wirksamkeit zweier Behandlungsformen, indem diese zeitlich versetzt den gleichen Studienteilnehmern verabreicht werden
<i>Cross-protection</i>	Übergreifender Schutz gegen mehrere Varianten eines Krankheitserregers
Diabetes mellitus	Zuckerkrankheit; chronische Erhöhung des Blutzuckerspiegels mit daraus folgender Störung anderer Stoffwechselprozesse und Organschäden
Diskontrate	Rate, die verwendet wird, um aus zukünftigen Kosten und/oder Nutzen einen Gegenwartswert (Barwert) zu ermitteln
Doppelblind	Sowohl Patienten als auch behandelnde Mediziner in einer klinischen Studie wissen nicht, wer welche Prüfsubstanz erhält
<i>Drop-out</i>	Hier: Ausscheiden von Studienteilnehmern
Durchimpfungsrate	Anteil der geimpften Personen in einer Population
<i>Effectiveness</i>	Wirksamkeit unter Praxisbedingungen (in epidemiologischen / interventionellen / nicht-interventionellen Studien erfasst)
Effektmodifikator	Verändert den Effekt einer Einflussvariablen
Effektschätzer	Schätzt das Ausmaß des Effektes, der von einer bestimmten Exposition verursacht wird

<i>Efficacy</i>	Wirksamkeit im Rahmen einer klinischen Studie
<i>Efficiency</i>	Effizienz
Einarmige Studie	Studie, in der alle eingeschlossenen Studienteilnehmer dieselbe Intervention erhalten
Enzephalitis	Gehirnentzündung
Epidemie	Zeitliche und örtliche Häufung einer Infektionskrankheit innerhalb einer menschlichen oder tierischen Population
Eradikation	Eliminierung eines Erregers durch bestimmte medizinische Maßnahmen, z.B. Impfung
Exazerbation	Akute Verschlechterung einer chronischen Krankheit
Exposition	Faktor, der die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Krankheit erhöht
Exzess-Konsultationen	Während einer Influenzawelle über das übliche Konsultationsmaß hinausgehende Arztbesuche
Fall-Kontroll-Studie	Epidemiologischer Studientyp, bei dem es sich um eine retrospektive Untersuchung einer Stichprobe handelt, die aus erkrankten Personen besteht (Fall), und einer Stichprobe, die aus gesunden Personen besteht (Kontrolle). Bei beiden Gruppen wird nun ermittelt, ob in der Vergangenheit eine Exposition gegenüber potenziellen Risikofaktoren vorlag.
Festbetrag	Die Höchstgrenze, bis zu der die Gesetzliche Krankenversicherung bestimmte Medikamente und Hilfsmittel bezahlt
<i>Fluorescent focus unit</i>	Fluoreszierende Zellfoci; Einheit bei Durchführung eines Immunfluoreszenz-experiments zur Bestimmung des Virengehalts (pro Milliliter angegeben)
<i>Follow-up</i>	Nachbeobachtung
Gastrointestinal	Den Magen-Darm-Trakt betreffend
Glykoprotein	Protein, an das Kohlenhydratgruppen (Zuckergruppen) gebunden sind
Guideline	Leitlinie
Guillain-Barré-Syndrom	Idiopathische Polyneuritis der spinalen Nervenwurzeln und peripheren Nerven. Typische Symptome bei Guillain-Barré-Syndrom (GBS) sind fortschreitende Lähmungen und Gefühlsstörungen in Armen und Beinen.
Herdenschutz	Schutz auch von nichtgeimpften Personen in einer Population, indem geimpfte Personen die Infektion nicht weiterverbreiten (sog. „indirekter Schutz“)
Hospitalisierung	Aufnahme in ein Krankenhaus
Immunisierung	Einbringen eines Immunogens in einen Organismus
Immunogen	Antigen, das in der Lage ist eine Immunantwort auszulösen
Immunogenität	Eigenschaft eines Stoffes, im menschlichen oder tierischen Körper eine Reaktion des Immunsystems (sog. „Immunantwort“) auszulösen
Immunsuppressiv	Körperliche Abwehrreaktionen unterdrückend
Impfquote/-abdeckung	Anteil der geimpften Personen zur Grundgesamtheit in einer bestimmten Periode (engl. <i>coverage</i>)
Indikation	Grund zur Anwendung eines bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens in einem Krankheitsfall, der seine Anwendung hinreichend rechtfertigt

Indikationsimpfung	Impfung, die bei einer bestimmten Sachlage (Impfindikation) von der STIKO empfohlen oder aufgrund der Impfstoffzulassung angewandt wird. Die Indikation kann sich auf berufliche Exposition, Infektionsgefährdung innerhalb von Risikogruppen, Kontakt mit einem Erreger (postexpositionelle I.) oder Kontakt mit erkrankten Personen (Riegelungsimpfung) beziehen, sowie auf Reiseimpfungen, die aufgrund internationaler Vorschriften bzw. nationaler Einreisebestimmungen (Gelbfieber) oder zum persönlichen Schutz des Reisenden erfolgen.
Infektionsschutzgesetz (IfSG)	Regelt die gesetzlichen Pflichten zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen
Influenzapneumonie	Im Rahmen einer Influenzainfektion ausgelöste Lungenentzündung
Informationsbias	Verzerrung (Bias) der Studienergebnisse durch fehlende oder fehlerhafte Daten / Informationen
<i>Intention-to-treat</i> -Analyse (ITT)	Einbeziehung aller in die Studie aufgenommenen und der Interventionsgruppe zugeordneter Probanden, unabhängig davon, ob sie im Laufe der Studie ausscheiden oder nicht
Intramuskulär	In den Muskel hinein
Intranasal	In die Nase hinein
Inzidenz(-rate)	Anzahl der Neuerkrankungen in einer definierten Bevölkerungsgruppe (als Rate in der Regel bezogen auf einen bestimmten Zeitraum, z.B. ein Jahr)
Kälteadaptiert	Vermehrungsfähig im Temperaturniveau der Nasenschleimhaut von 32-33° C, nicht aber bei Körperkerntemperatur von 37°C
Kardiopulmonal	Herz und Lunge betreffend
Kohortenstudie	Epidemiologischer Studientyp, mit dem Ziel, einen Zusammenhang zwischen einer oder mehreren Expositionen und dem Auftreten einer Krankheit aufzudecken. Dabei wird eine Gruppe exponierter und eine Gruppe nicht-exponierter Personen über einen bestimmten Zeitraum hinsichtlich des Auftretens oder der Sterblichkeit bestimmter Krankheiten beobachtet.
Komparator	Hier: Vergleichsimpfung
Konfidenzintervall	Der auch Vertrauensbereich genannte Bereich für eine Parameterschätzung im Rahmen eines statistischen Modells. Ein „95 %-Konfidenzintervall“ überdeckt in 95 % aller Fälle (Experimente/Studien) den „wahren“ Wert.
Kongestion	Zunahme der Blutmenge in einem bestimmten Gebiet des Körpers
Kontraindikation	Umstand, der die Anwendung eines diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens bei einer ansonsten gegebenen Indikation untersagt
Kosten, inkrementelle	Differenz zwischen den Kosten einer Strategie und den Kosten der Alternativstrategie
Kosteneffektivität	Wirtschaftlichkeit einer Intervention (z. B. im Gesundheitswesen)
Kosten-Effektivitäts-Analyse	Form der Wirtschaftlichkeitsanalyse, bei der der nicht-monetäre Nutzen in natürlichen Einheiten (z. B. vermiedene Fälle oder gewonnene Lebensjahre) gemessen wird
Kosten-Nutzwert-Analyse	Form der Wirtschaftlichkeitsanalyse, bei der der nicht-monetäre Nutzen in Nutzwerten (z. B. QALYs) gemessen wird
Kosten-Vergleichs-Analyse	Gegenüberstellung von Kosten zu Vergleichszwecken
Lebend-attenuiert	Lebend, aber in der Vermehrungsfähigkeit abgeschwächt (bezogen auf einen zur Impfung eingesetzten Erreger)

Letalität	Mortalität bezogen auf eine bestimmte Krankheit (bzw. Sterblichkeit in einer Gruppe von Kranken)
Leukämie	Blutkrebs
<i>Loss-to-Follow-up</i>	Anteil der Teilnehmer einer wissenschaftlichen Studie, die der Beobachtung nicht mehr zur Verfügung stehen, weil der Kontakt zu ihnen abgebrochen ist
Markov-Modell	Mathematischer Modelltyp der Entscheidungsanalyse
Meta-Analyse	Statistisches Verfahren zur quantitativen Synthese von Ergebnissen einzelner Studien
<i>Mismatch</i>	Diskrepanz der verimpften und der später zirkulierenden Variante
Monozentrische Studie	Studie, die an nur einem Studienzentrum durchgeführt wird
Morbidität	Erkrankungsrate (die in einem bestimmten Zeitraum registrierte Zahl der Krankheitsfälle einer definierten Krankheit, bezogen auf die Bevölkerungszahl)
Mortalität	Allgemeine Sterblichkeit in einer definierten Bevölkerungsgruppe
Mukosal	Die Schleimhaut betreffend
Multizentrische Studie	Studie, an der sich mehr als ein Krankenhaus beteiligt
Mutation	Dauerhafte Veränderung des Erbgutes
Nasopharynx	Nasen-Rachen-Raum
Obstruktion	Verstopfung oder Verengung von Gefäßen oder Kanälen
<i>Odds ratio</i>	Bezeichnet das Verhältnis zwischen der Chance (engl. <i>odds</i>), dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu der Chance, dass das Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt (nicht identisch zum Relativen Risiko)
Offene Feldstudie	Epidemiologischer Studientyp; systematische wissenschaftliche Beobachtung unter natürlichen Bedingungen, ohne Verblindung
Otitis media	Entzündung des Mittelohrs
<i>Outcome</i>	Ergebnis, das durch eine medizinische Therapie erzielt wird
Pädiatrie	Medizinisches Fachgebiet, das sich mit der Erkennung und Behandlung der Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen befasst
Pandemie	Auf große Gebiete der Erde übergreifende Erkrankung von hoher Krankheitsbedeutung
<i>Per-protocol</i>	Gemäß Studienprotokoll
phänotypisch	Menge aller äußerlich erkennbaren Merkmale eines Organismus
Pivotal Studie	Zentrale, ausschlaggebende Studie
Pneumonie	Lungenentzündung
Polio(myelitis)	Kinderlähmung
Prävalenz	Anteil Erkrankter an der Gesamtzahl einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt
Primärer Endpunkt	Jenes (patientenrelevante) Krankheitsereignis, zu dem in einer Studie aufgrund des Designs die verlässlichsten Aussagen getroffen werden können
Primärprävention	Maßnahmen zur Verhinderung des Eintretens einer Erkrankung
Prospektiv	Vorausschauend
p-Wert	Maß für die statistische Signifikanz

QALY	Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Randomisierung	Verfahren, um Teilnehmer einer kontrollierten Studie frei von subjektiven Einflüssen auf die Untergruppen der Studie (Therapie- bzw. Kontrollgruppe) zu verteilen
Reaktogenität	Nebenwirkungen eines Impfstoffes; ausgelöst z. B. durch Lösungs- u. Konservierungsmittel, Nährmedien oder Bestandteile von Mikroorganismen, die zur Herstellung des Impfstoffes verarbeitet wurden; in Frage kommen entzündliche und allergisch-toxische Krankheitsbilder
Rekurrierend	Wiederauftretend
Relatives Risiko	bezeichnet das Verhältnis zwischen der Proportion des Eintritts eines Ereignisses oder Endpunktes in der experimentellen Gruppe zur entsprechenden Proportion in der Kontrollgruppe (nicht identisch zur Odds ratio)
Rezidiv	Rückfall einer Krankheit
Rhinitis	Nasenschleimhautentzündung
Rhinorrhoe	Heftige Nasenschleimhautabsonderung
Satzungsleistung	Leistung einer Krankenkasse, die aufgrund ihrer Satzung gewährt wird
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	Im Rahmen einer Studie auftretendes, aber nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang stehendes Ereignis (Kriterien: tödlich oder lebensbedrohlich; eine Hospitalisierung erforderlich bzw. eine Verlängerung eines Klinikaufenthaltes erforderlich; zu dauerhafter oder erheblicher Behinderung führend; kongenitaler bzw. Geburtsdefekt)
SEED ^{ARI}	Sentinel zur elektronischen Überwachung von Diagnosecodes akuter Atemwegserkrankungen
Sensitivitätsanalyse	Mathematisches Verfahren, welches die Auswirkungen von Modellannahmen auf den Entscheidungsausgang untersuchen. Wichtige Ziele der Sensitivitätsanalyse sind die Prüfung der Stabilität der Ergebnisse, die Identifizierung einflussreicher Parameter und die Ermittlung von Schwellenwerten.
Sentinel	Hier gemeint als Stichprobe
Sinusitis	Entzündung der Nasennebenhöhle
Surrogatparameter	Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer gesundheitlicher Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind
Surveillance	Systematische und kontinuierliche Überwachung von Erkrankungen bzw. Todesfällen bzw. den zugehörigen Risiko- oder Schutzfaktoren
Tetravalente Impfstoffe	Impfstoffe mit Antigen-Material von vier Influenza-A-Stämmen; hier H1N1 und H3N2 und zwei Influenza-B-Stammlinien (auch quadrivalent genannt)
Transmissionsmodell	Mathematisches Modell zur Darstellung der Ausbreitungsdynamik von Infektionskrankheiten
Trimenon	Jeweils dreimonatiger Abschnitt im Schwangerschaftsverlauf (1., 2., 3. Trimenon)
Trivalente Impfstoffe	Impfstoffe mit Antigen-Material von drei Virenstämmen; hier zwei Influenza-A-Stämmen (H1N1 und H3N2) und einer Influenza-B-Stammlinie
Unerwünschtes Ereignis	Im Rahmen einer Studie, aber nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend
Vakzine	Impfstoff
Verblindung	Verfahren, um bei einer Interventionsstudie Erwartungseffekte von Teilnehmern und/oder Untersuchern in Bezug auf die Wirksamkeit einer Therapie zu kontrollieren
Verum	Wirkstoff

Waning

Im zeitlichen Abstand von einer Impfung allmählich abnehmender Impfschutz

Zoonose

Zwischen Tier und Mensch übertragbare Infektionskrankheit

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Influenza ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt. Influenza ist impfpräventabel, und die Impfung wird von der Ständigen Impfkommission als Standardimpfung für über Sechzigjährige empfohlen. Bislang kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen, der seit 2013 von der Ständigen Impfkommission – im Rahmen der Indikationsimpfung – für die Altersgruppe von zwei bis 17 Jahren empfohlen wird. Ziel dieses *Health Technology Assessment* war die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen zur Impfung mit LAIV, insbesondere bei Kindern, aus medizinischer, epidemiologischer, gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

Methode

Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Die gefundene Literatur wurde auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern durchgesehen und inhaltlich ausgewertet. Eingeschlossene Literatur wurde mittels anerkannter Standards bewertet.

Ergebnisse

Für den medizinischen Teil liegt die Altersverteilung von Studienteilnehmern bei sechs Monaten bis 17 Jahren. Hinsichtlich der Wirksamkeit (*Efficacy*) ist LAIV bei Kindern von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren sowohl Placebo als auch TIV überlegen (ca. 80 % bzw. 50 %). Bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren mit Asthma ist die Wirksamkeit der Impfung mit LAIV der Impfung mit TIV überlegen (32 %); im Vergleich zu Placebo liegen keine Studien vor. Die Evidenzlage für Kinder >7 bis 17 Jahren mit Asthma ist als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren ebenso wirksam (indirekte Evidenz). LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich.

In der Mehrzahl der ausgewerteten epidemiologischen Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen als wirksam in der Prävention von Influenza bei Kindern im Alter von zwei bis 18 Jahren. Im Trend war LAIV dabei wirksamer als TIV, was jedoch methodikbedingt (Beobachtungsstudien) nur eingeschränkt zu bewerten ist. Neben einem direkten Schutzeffekt für die Kinder selbst konnten auch indirekte Schutzeffekte („Herdenschutz“) bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen gezeigt werden, und zwar bereits bei einer relativ geringen Impfquote. In Bezug auf die Sicherheit kann LAIV im Vergleich zu TIV insgesamt als gleichwertig betrachtet werden. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, denen daher LAIV nicht vorenthalten werden muss.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht geht in den bewerteten Studien sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hoch-kosteneffektiv beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen. Vereinzelt werden auch verhältnismäßig hohe Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren. Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden. Keine der bewerteten Studien liefert Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext.

Die ethische, soziale und juristische Perspektive ergibt: Die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen scheinen bei der Impfscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern ist es zudem bedeutsam, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird.

Schlussfolgerung

Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte insbesondere bei älteren Altersgruppen erwartet werden. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosten-Effektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung gesundheitsökonomischer Studien zu den Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern. Solche Studien sollte auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung miterfassen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegen eine breitere Impfquote erforderlich.

Der vorliegende *Health Technology Assessment*-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.

Abstract

Background

Influenza is a worldwide prevalent infectious disease of the respiratory tract annually causing high morbidity and mortality in Germany. Influenza is preventable by vaccination and this vaccination is so far recommended by the The German Standing Committee on Vaccination (STIKO) as a standard vaccination for people from the age of 60 onward. Up to date a parenterally administered trivalent inactivated vaccine (TIV) has been in use almost exclusively. Since 2011 however a live attenuated vaccine (LAIV) has been approved additionally. Consecutively, since 2013 the STIKO most recently recommends LAIV for children from 2 to 17 years of age, within the scope of vaccination by specified indications. The objective of this Health Technology Assessment (HTA) is to address various research issues regarding the vaccination of children with LAIV. The analysis was performed from a medical, epidemiological and health economic perspective, as well as from an ethical, social and legal point of view.

Methods

An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition a supplementary research by hand was done. Identified literature was screened in two passes by two independent reviewers using predefined inclusion and exclusion criteria. Included literature was evaluated in full-text using acknowledged standards.

Results

For the medical section, the age of the study participants ranges from 6 months to 17 years. In children aged 6 months to ≤ 7 years, LAIV is superior to placebo as well as to a vaccination with TIV (relative reduction in risk of influenza infection approx. 80 % and 50 %, respectively). In children aged >7 to 17 years (= 18th year of their lives), LAIV is superior to a vaccination with TIV (32 %). For this age group, no studies that compared LAIV with placebo were identified. It can be concluded that there is high evidence for superior efficacy of LAIV (compared to placebo or TIV) among children aged 6 months to ≤ 7 years. For children from >7 to 17 years, there is moderate evidence for superiority of LAIV for children with asthma, while direct evidence for children from the general population is lacking for this age group. Due to the efficacy of LAIV in children aged 6 months to ≤ 7 years (high evidence) and the efficacy of LAIV in children with asthma aged >7 to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious among children in the general population aged >7 to 17 years (indirect evidence). In the included studies with children aged 2 to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated, while in younger children LAIV may increase the risk of obstruction of the airways (e.g. wheezing).

In the majority of the evaluated epidemiological studies, LAIV proved to be effective in the prevention of influenza among children aged 2–18 years in everyday conditions. The trend appears to indicate that LAIV is more effective than TIV, although this can only be based on limited evidence for methodological reasons (observational studies). In addition to a direct protective effect for vaccinated children themselves, indirect protective ("herd protection") effects were reported among non-vaccinated elderly population groups, even at relatively low vaccination coverage of children. With regard to safety, LAIV generally can be considered equivalent to TIV. This also applies to the use among children with mild chronically obstructive conditions, from whom LAIV therefore does not have to be withheld. In all included epidemiological studies, there was some risk of bias identified, e.g. due to residual confounding or other methodology-related sources of error.

In the evaluated studies, both the vaccination of children with previous illnesses and the routine vaccination of (healthy) children frequently involve cost savings. This is especially the case if one includes indirect costs from a societal perspective. From a payer perspective, a routine vaccination of children is often regarded as a highly cost-effective intervention. However, not all of the studies arrive at consistent results. In isolated cases, relatively high levels of cost-effectiveness are reported that make it difficult to perform a conclusive assessment from an economic perspective. Based on the included studies, it is not possible to make a clear statement about the budget impact of using LAIV. None of the evaluated studies provides results for the context of the German healthcare setting.

The efficacy of the vaccine, physicians' recommendations, and a potential reduction in influenza symptoms appear to play a role in the vaccination decision taken by parents/custodians on behalf of their children. Major barriers to the utilization of influenza vaccination services are a low level of perception and an underestimation of the disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine, and potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as an injection or nasal spray might also be important.

Conclusion

In children aged 2 to 17 years, the use of LAIV can lead to a reduction of the number of influenza cases and the associated burden of disease. In addition, indirect preventive effects may be expected, especially among elderly age groups. Currently there are no data available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV.

Since there is no general model available for the German healthcare setting, statements concerning the cost-effectiveness can only be made on under assumptions. Beside this there is a need to conduct health economic studies to show the impact of influenza vaccination for children in Germany. Such studies should be based on a dynamic transmission model. Only these models are able to include the indirect protective effects of vaccination correctly.

With regard to ethical, social and legal aspects, physicians should discuss with parents the motivations for vaccinating their children and upcoming barriers for a broader vaccination coverage.

The present HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

Kurzfassung

Hintergrund

Die Influenza ist eine durch die Influenzaviren-A oder -B bedingte weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt.

Influenza ist impfpräventabel, und die Impfung wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) als Standardimpfung für ab Sechzigjährige empfohlen. Bislang kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen, der seit 2013 von der STIKO – im Rahmen der Indikationsimpfung – für die Altersgruppe von zwei bis 17 Jahren empfohlen wird.

Nach einer durchgemachten Influenzainfektion besteht zwar im Allgemeinen ein Schutz gegen den ursprünglichen Influenza-Erreger („Immungedächtnis“). Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der Influenzaviren lässt sich hieraus aber kein zuverlässiger Schutz vor jährlich bzw. saisonal wiederkehrenden Neuinfektionen ableiten – was analog auch für den Impfschutz gilt. Daher muss die Influenzaschutzimpfung jährlich wiederholt werden.

Kinder werden sowohl hinsichtlich ihrer eigenen Krankheitslast als auch hinsichtlich ihrer Rolle bei der Verbreitung von Influenza in andere Altersgruppen hinein als besonders wichtige Zielgruppe für eine Influenzaschutzimpfung angesehen. Da sich Influenzaepidemien nicht zeitgleich über alle Altersstufen ausbreiten, sondern vornehmlich zunächst Kinder betreffen, könnte eine allgemeine Impfung von Kindern einen zusätzlichen wünschenswerten Effekt auf den „Herdenschutz“ erbringen.

Ziel dieses *Health Technology Assessment* war die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen zur Impfung mit LAIV, insbesondere bei Kindern, aus medizinischer, epidemiologischer, gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

Forschungsfragen

Medizinische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Efficacy*) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?
- Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?

Epidemiologische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Effectiveness*) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdenschutz)?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr generell zu beurteilen?
- Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?
- Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?

- Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher / diskrepanter Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?

Ethische / soziale / juristische Forschungsfragen

- Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arzthinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?
- Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz (Herdenschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfentscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?
- Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?
- Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?

Methodik

Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer umfangreichen systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Die gefundene Literatur wurde zunächst auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern anhand Titel und *Abstract* durchgesehen und die verbleibenden Quellen anschließend anhand der Volltexte bewertet. Die danach noch eingeschlossenen Quellen wurden in strukturierter Form inhaltlich ausgewertet und mittels anerkannter Standards zur Bewertung wissenschaftlicher Arbeiten bewertet.

Ergebnisse

Medizin

Wirksamkeit (*Efficacy*)

Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren ist LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen (ca. 80 % bzw. ca. 50 %). Die Evidenzlage in diesem Alterssegment ist sowohl für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) wie auch für Kinder mit Asthma als hoch einzuschätzen. Eine randomisierte, offene Studie in Kindern mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren zeigt eine Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV (ca. 32 %); im Vergleich zu Placebo liegen keine Studien vor. Die Evidenzlage für Kinder mit Asthma in diesem Alterssegment ist daher als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung liegen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren ebenso wirksam. Da es sich hierbei aber um indirekte Evidenz handelt, ist die Evidenzlage für diese Aussage als gering einzustufen.

Sicherheit

LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen auf den Impfstoff sowie allgemeine Reaktogenitätszeichen wie z. B. Fieber oder Erbrechen. Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet. Eine Studie weist auf erhöhte Raten von Hospitalisierungen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (*serious adverse*

events, SAE) unter LAIV im Vergleich zu TIV bei Kindern im Alter von sechs bis 11 Monaten hin. Dieselbe Studie liefert auch Hinweise, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis 24 Monaten zu einer erhöhten Rate akuten Giemens führt. Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt.

Soziodemografische Einflussfaktoren auf Wirksamkeit und Sicherheit

Geschlecht: Eine Meta-Analyse liefert Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit von LAIV bei weiblichen gegenüber männlichen Geimpften; eine Überlegenheit von LAIV wurde aber in beiden Geschlechtern beobachtet (quantitative Interaktion). Alter: Eine Subgruppenanalyse von vier Studien zeigte für Kinder im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren eine konsistente Wirksamkeit von LAIV über den analysierten Altersbereich. Studien zur Frage, ob sich die Wirksamkeit im Altersbereich unter sechs Jahren von der im Altersbereich von sieben bis 17 Jahren unterscheidet, wurden nicht identifiziert. Bezüglich der Sicherheit von LAIV zeigte eine Studie höhere Raten an akutem Giemen bzw. reaktiven Atemwegserkrankungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache bei Kindern <24 Monaten im Vergleich zu älteren Kindern. Region: Es liegen Hinweise vor, dass die Wirksamkeit von LAIV in den Studien im asiatischen Raum niedriger war als in anderen Regionen.

Epidemiologie

Die ausgewerteten Beobachtungsstudien wurden ausnahmslos in den USA durchgeführt, dort in unterschiedlichen Umfeldern (*Setting*) der Allgemeinversorgung, überdecken die Influenzasaisons 1998/1999 bis 2009/2010, erfassten meist gesunde Kinder, zum Teil jedoch auch Kinder mit chronischen Atemwegserkrankungen, im Alter von 18 Monaten bis zu 18 Jahren, sowie zum Teil auch deren Haushaltsmitglieder. LAIV wurde entweder im Vergleich zu TIV oder zu Nichtimpfung betrachtet. Zielparameter für Wirksamkeit waren meist die Vermeidung akuter Atemwegserkrankungen (*acute respiratory illness*, ARI) bzw. ärztlich behandelter akuter Atemwegserkrankungen (*medically attended ARI*; MAARI). Hinsichtlich Sicherheit wurden ärztlich behandelte unerwünschte Ereignisse (*medically attended events*; MAE) bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*serious adverse events*; SAE) erfasst.

Wirksamkeit (*Effectiveness*)

LAIV war in der Mehrzahl der Studien unter Alltagsbedingungen, entweder im Rahmen von Auswertungen der Allgemeinversorgung oder im Rahmen schulbasierter Impfprogramme, wirksam in der Prävention von Influenza bei Kindern im Alter von 1,5 bis 18 Jahren. Im Trend war LAIV dabei wirksamer als TIV. Die hier unter anderem bewerteten Studien der Temple-Belton-Arbeitsgruppe bilden den Erkrankungsverlauf über mehrere Influenzasaisons in einem als relativ konstant anzusehenden Studienumfeld mit hohen Teilnehmerzahlen ab. Damit ist die in diesen Studien für die Impfung mit LAIV ermittelte 10- bis 20 %-ige Reduktion der influenzabezogenen, zu Arztkontakten führenden Morbidität eine Effektstärke, die für künftige Impfprogramme durchaus zu erwarten ist.

Bezüglich indirekter („Herden-“)Schutzeffekte konnten diese in den ausgewerteten Studien bei nicht-geimpften älteren Bevölkerungsgruppen gezeigt werden, und zwar bereits bei einer im Rahmen der jeweiligen Versorgungsroutinen bzw. Impfprogramme relativ geringen Impfabdeckung bei Kindern. Im Rahmen einer ggf. allgemeinen Impfeempfehlung für Kinder dürften diese Effekte auf Populationsebene noch höher liegen.

Sicherheit

Die Sicherheit von LAIV und TIV ist insgesamt vergleichbar. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, bei denen keine erhöhte bzw. klinisch relevante Gefährdung durch eine dem LAIV zuvor zugeschriebene Begünstigung einer Atemwegsverengung erkennbar war.

Soziodemografische Einflussfaktoren auf Wirksamkeit und Sicherheit

Es gibt Hinweise, dass die Impfung bei Kindern im Vorschulalter am wirksamsten ist und die Wirksamkeit mit zunehmendem Alter abnimmt. Kein relevanter Einfluss scheint hingegen hinsichtlich Geschlecht, Ethnie oder Komorbidität zu bestehen. Allerdings wurden sozioökonomische Faktoren kaum berücksichtigt und wären insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Versorgungsstruktur zwischen den USA und Deutschland auch schwer zu beurteilen.

Gesundheitsökonomie

Obwohl sich alle eingeschlossenen Studien generell mit der ökonomischen Bewertung der Influenza-schutzimpfung bei Kindern auseinandersetzen, wird im Einzelnen sehr unterschiedlichen Fragestellungen nachgegangen. Die zu evaluierenden Impfstrategien variieren hauptsächlich hinsichtlich der Zielaltersgruppe, dem Impfstoff, dem Impfsetting und der verwendeten Vergleichsalternative. Die Mehrzahl an Studien analysiert die Kosteneffektivität der Impfung von Kindern im Vergleich zu keiner Impfung, nur wenige die Gegenüberstellung von LAIV und TIV. Teilweise stellt auch eine Situation mit niedriger Impfquote die Vergleichsalternative dar.

Die meisten eingeschlossenen Studien stammen aus den USA, gefolgt von Studien, die aus europäischen Ländern oder anderen Teilen der Welt stammen. Die ökonomische Evaluation erfolgt meistens aus der Perspektive des Kostenträgers und/oder der Gesellschaft. Fast alle Studien basieren auf einem entscheidungsanalytischen Modell oder beinhalten einzelne Modellierungselemente. Während die sechs auf Transmissionsmodellen basierenden Studien das vollständige Ausmaß indirekter Schutzeffekte berücksichtigen, werden in neun Studien die indirekten Schutzeffekte nur teilweise einbezogen. Dies erfolgt in der Regel auf Basis der Annahme eines zusätzlichen Schutzeffektes bei Haushaltsangehörigen der geimpften Kinder.

Ein Großteil der Studien führt einen ausschließlichen Kostenvergleich durch, wobei auch monetäre Einsparungen berücksichtigt werden. Aufgrund des kurzen Zeithorizontes vieler Studien, ist eine Diskontierung zukünftiger Kosten und Gesundheitseffekte nicht nötig. Die eingesetzten Impfstoffpreise variieren von Studie zu Studie. Die Impfstoffkosten stellen insgesamt eine kritische Einflussgröße der Kosteneffektivität dar. Es wurde gezeigt, dass eine Reduzierung des Impfstoffpreises zu einer deutlichen Verbesserung der Kosteneffektivität führen kann.

Die Mehrzahl der Studien kommt in zumindest einem Szenario zu kostensparenden Ergebnissen. Kosteneinsparungen werden in vielen Studien insbesondere bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive erzielt. Des Weiteren kann die Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte teilweise als Treiber von Kosteneinsparungen identifiziert werden. Sofern die Studien keine Kosteneinsparungen aufzeigen, liefern die meisten Studien jedoch zumindest Ergebnisse, die als hoch kosteneffektiv zu bewerten sind. Nur wenige Studien weisen Kosteneffektivitätsverhältnisse von über 10.000 EUR oder USD pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (*quality-adjusted life year*; QALY) aus. Einige Studien evaluieren sowohl den Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV, wobei LAIV als kosteneffektivere Option hervorgeht.

Ethik / Soziales / Juristik

Die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen scheinen bei der Impfentscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern als auch die Kinder selbst war es zudem bedeutsam, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird, so dass LAIV in dieser Hinsicht bevorzugt werden würde. Wirksamkeit und Applikationsart können somit als die wichtigsten Eigenschaften von LAIV gewertet werden. Allerdings ist in diesem Bereich die Aussagekraft der Studienlage sehr beschränkt, so dass für weitergehende Schlussfolgerungen Studien im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes durchgeführt werden sollten.

Es zeigte sich, dass das Verhalten des behandelnden Arztes und die Verfügbarkeit von Informationen einen großen Einfluss auf die Impfentscheidung von Eltern bzw. Sorgeberechtigten hat. Arzttempfehlungen nehmen daher eine bedeutsame Rolle im Entscheidungsfindungsprozess ein.

Ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung sind möglich. Ob Kinder und Jugendliche auch gegen den Elternwillen geimpft werden können, sollte daher jeweils unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes abgewogen werden, wobei Eingriffe in das Entscheidungsrecht der Eltern zunehmend mit dem Grad der Gefährdung des Kindeswohls geboten sein könnten. Gleiches gilt auch, wenn gegen den Willen einer Person Impfungen zum Wohl der Gesellschaft bzw. zum Schutz anfälliger Personen angeordnet werden sollten. Eine konkrete Beantwortung

dieser Fragestellungen kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, sondern bedarf vielmehr einer gesellschaftlichen Diskussion.

Diskussion

Altersgruppen in den Studien

Die Evidenzlage zur (klinischen) Wirksamkeit von LAIV ist für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren eingeschränkt, hier sind zusätzliche Studien, insbesondere bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei auf der Untersuchung einer potenziellen Interaktion der Wirksamkeit von LAIV mit dem Alter liegen.

Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten mit mildem / moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher ist, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation sind daher zusätzliche Studien wünschenswert. Zusätzlich könnte untersucht werden, ob für Kinder im Alter zwischen zwölf und 23 Monaten die Verträglichkeit von LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z. B. ansteigende Dosierung, Erstimpfung mit TIV gefolgt von LAIV) verbessert werden kann.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Es liegen bisher keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor; die meisten Studien wurden in den USA durchgeführt. Inwieweit Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in den verschiedenen kindlichen Altersgruppen untereinander vergleichbar sind, ist fraglich, da einige Studien ein relativ schmales Altersspektrum aufweisen, andere ein eher breites.

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV sollte daher mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet werden.

Einfluss des Herdenschutzeffektes

In der bewerteten Literatur besteht Übereinstimmung darin, dass eine gezielte Influenzaschutzimpfung von Kindern wesentlich zur Minderung der Krankheitslast in höheren Altersgruppen beitragen kann.

Kosteneffektivität und Zugang zur Impfleistung

Die überwiegende Anzahl der gesundheitsökonomischen Studien bewertet die Influenzaschutzimpfung von Kindern als kostensparende oder hoch-kosteneffektive Intervention. Relevante Einflussfaktoren sind insbesondere die Wahl der Perspektive, der Impfstoffpreis und die Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte. Es liegt kein Modell für den deutschen Versorgungskontext vor, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert. Es besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Eine entsprechende Studie sollte auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versichertengemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohen Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und eine Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da bei zwei- bis sechsjährigen Kindern bevorzugt die Verwendung von LAIV von der STIKO empfohlen wird, sollte für diese Zielgruppe folglich ein genereller Versorgungszugang aller gesetzlich Krankenversicherten zu LAIV ermöglicht werden.

Schlussfolgerung

Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte insbesondere bei älteren Altersgruppen erwartet werden. Wie bei Impfungen allgemein ist die Erzielung hoher Durchimpfungsraten von wesentlicher Bedeutung, um dieses Ziel zu erreichen. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosten-Effektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung von gesundheitsökonomischen Studien zu den Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Solche Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung miterfassen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegen eine breitere Impfquote erforderlich.

Der vorliegende Health Technology Assessment-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.

Summary

Background

Influenza is a global infectious disease of the respiratory tract, caused by influenza viruses A or B that annually causes high morbidity and mortality in Germany.

Influenza is preventable by vaccination and the vaccination is recommended by the The German Standing Committee on Vaccination (STIKO) as a standard vaccination for people from the age of 60 onwards. Up to date a parenterally administered trivalent inactivated vaccine (TIV) has been in use almost exclusively. Since 2011 however a live attenuated vaccine (LAIV) has been approved additionally. The STIKO most recently recommends LAIV for children from 2 to 17 years of age, within the scope of indication vaccination.

A person who has had influenza generally has protection against the original influenza pathogen ("immunological memory"), but due to the continuous change in influenza viruses (*antigen drift*) this does not provide reliable protection against reinfections that recur annually or seasonally – which applies in the same way to immunity provided by vaccination. For this reason, influenza vaccination has to be repeated every year.

Both with regard to their own morbidity and their role in spreading influenza to other age groups, children are regarded as a particularly important target group for influenza vaccination. Since annual / seasonal influenza epidemics do not spread across all age groups simultaneously but initially affect children in the main, general vaccination of children might also impact positively on herd protection.

The objective of this Health Technology Assessment (HTA) is to address all various research issues regarding the vaccination of children with LAIV. The analysis was performed from a medical, epidemiological and health economics perspective, as well as from an ethical, social and legal point of view.

Objectives

Medical research questions

- How efficacious is LAIV in the vaccination of children and teenagers up to the age of 18 against influenza as compared to other interventions or placebo?
- How safe is LAIV as an influenza vaccine for children and teenagers up to the age of 18 as compared to other interventions or placebo?
- Are there any differences regarding the efficacy and safety of LAIV relative to certain factors?
- From a medical perspective, where is there a need for further research as a result of inconsistent study results or a lack of studies?

Epidemiological research questions

- How effective is LAIV in the vaccination of children and teenagers up to the age of 18 against influenza as compared to other interventions, placebo or non-intervention?
- How safe is LAIV as an influenza vaccine for children and teenagers up to the age of 18 as compared to other interventions, placebo or non-intervention?
- Do indirect protective effects occur due to influenza vaccination of children and teenagers up to the age of 18 (herd protection)?
- Are there any differences regarding the efficacy and safety of LAIV relative to certain factors?

Economic research questions

- What is the cost-effectiveness of vaccinating children and teenagers up to the age of 18 against influenza?
- Is the use of LAIV as an influenza vaccine for children and teenagers up to the age of 18 a cost-effective option?
- What is the potential budget impact of LAIV?
- From a health economic perspective, where is there a need for further research as a result of inconsistent study results or a lack of studies?

Ethical / social / legal research questions

- What preferences are enjoyed by children and teenagers up to the age of 18, their parents/custodians and society at large with regard to influenza vaccination? Are there any ethical conflicts between child/parent self-determination regarding vaccination and society's desire for general immunity (herd protection)?
- In the case of children and teenagers up to the age of 18, what factors influence an individual's decision in favor of or against influenza vaccination? What is the impact of the method of administration and physicians' recommendations?
- What is the current situation regarding access to influenza vaccination in general and specifically to the various vaccines in Germany? How do you rate the practice of cost reimbursement?
- What other legal aspects have to be considered?

Methods

An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition a supplementary research by hand was done. Identified literature (full-text) was screened using pre-defined inclusion and exclusion criteria. Each item was reviewed by two independent appraisers and evaluated with regard to content. Included literature was evaluated in full-text using acknowledged standards.

Results

Medicine

Efficacy

In the case of children aged 6 months to ≤ 7 years, LAIV is superior both to a placebo and to vaccination with inactivated influenza vaccine (TIV) (approx. 80% and approx. 50% respectively). The evidence level for children in the general population (i.e. concomitant disorders were not an inclusion criterion) and for children with asthma in this age group was assessed as being high. In the case of children aged >7 to 17 years (= 18th year of their lives), LAIV is superior to vaccination with inactivated influenza vaccine (TIV) (approx. 32%). The evidence for this statement originates from a randomized, open study that was conducted on children with asthma over the period of an influenza season. No studies comparing LAIV with placebo that reported on the efficacy of LAIV with respect to laboratory confirmed influenza infection were identified for this age group. It can be concluded that there is high evidence for superior efficacy of LAIV (compared to placebo or TIV) among children aged 6 months to ≤ 7 years. For children from >7 to 17 years, there is moderate evidence for superiority of LAIV for children with asthma, while direct evidence for children from the general population is lacking for this age group. Due to the efficacy of LAIV in children aged 6 months to ≤ 7 years (high evidence) and the efficacy of LAIV in children with asthma aged >7 to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious among children in the general population aged >7 to 17 years. Since this evidence is indirect, its level has to be classified as low.

Safety

In the included studies with children aged 2 to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated. The most frequent side effects were local reactions to the vaccine (rhinitis) and general signs of reactogenicity. Mortalities potentially associated with the vaccine were not reported in the included studies. Information is available from one study indicating that in children aged 6-11 months LAIV leads to a higher rate of hospitalizations with any cause than TIV and to a higher rate of serious adverse events. From the same study there is information indicating that in children aged 6-24 months LAIV leads to a higher rate of acute wheezing. Based on these results the use of LAIV was restricted to children aged 24 months up to the age of 18 in the EU.

Sociodemographic factors

Gender: One meta-analysis indicates that the efficacy of LAIV might be higher for vaccinated females than for vaccinated males; however, LAIV was reported as being superior in both genders (quantitative interaction). Age: For children aged 6 months to 6 years, a subgroup analysis of 4 studies showed consistent efficacy for LAIV over the analyzed age range. No studies were identified which address

the issue of whether efficacy in the age range of <6 years is different from efficacy in the age range of 7-17 years. With regard to safety endpoints, two studies indicated that the safety and tolerance of LAIV in relatively young children, especially those under the age of 24 months, are inferior to those in older children (higher rate of acute wheezing / reactive respiratory tract disorders and all-cause hospitalizations). Region: Subgroup analysis indicated that the efficacy of LAIV was lower in studies conducted in the Asian area than in other regions.

Epidemiology

The observational studies evaluated in the epidemiological section were all conducted in the USA, in various general healthcare service settings, covering influenza seasons 1998/99 to 2009/10, usually investigating healthy children, although some of them also include children with chronic respiratory conditions, aged 18 months to 18 years, and in some cases other members of their households as well. Based on interventions LAIV was considered in each case in comparison with either TIV or non-vaccination. In terms of target parameters, avoidance of "*acute respiratory illness*" (ARI) and "*medically attended acute respiratory illness*" (MAARI) were mainly used in relation to effect, while "*medically attended events*" (MAE) and "*serious attended events*" (SAE) were used in relation to safety.

Effectiveness

With regard to direct protective effects, LAIV was reported to be effective in the prevention of influenza in children aged 1.5–18 years in the vast majority of evaluated epidemiological studies carried out under everyday conditions, as part of either general healthcare provision or school-based vaccination programs. The trend appears to indicate that LAIV is more effective than TIV. Apart from this direct protective effect for children themselves, indirect protective effects ("herd protection") were reported among non-vaccinated elderly population groups, even at relatively low vaccination coverage. An essential advantage of the epidemiological study of effect carried out by the Temple-Belton (T-B) research team is its duration over multiple influenza seasons within a study environment which can be regarded as relatively constant, with high numbers of participants. The 10%-20% risk reduction rates (RRR) determined by the T-B research team should therefore be regarded as a relatively robust expectation range.

Regarding indirect ("herd") protective effects, these were shown for non-vaccinated elderly population groups in the evaluated studies, even at relatively low vaccination coverage among children as part of routine healthcare and vaccination programs. These effects are likely to be even higher at population level in conjunction with a possible general vaccination recommendation for children.

Safety

With regard to safety, LAIV generally can be considered equivalent to TIV in terms of both minor MAEs and SAEs, whereby the analysis of potential side effects was certainly very differentiated in individual studies. This also applies to use among children with mild chronically obstructive diseases.

Sociodemographic factors

With regard to sociodemographic factors influencing the effect and safety of LAIV there is information indicating that the vaccination of children reaches the highest intensity of effect at preschool age and then declines as age increases. With regard to gender, ethnic origin and comorbidity, on the other hand, there appears to be no relevant influence (socio-economic factors were scarcely taken into consideration and would anyway have been difficult to assess given the difference in healthcare service structure between the USA and Germany).

The methodological quality of all the included epidemiological studies was moderate. Consequently, there is a possibility of study results being biased, e.g. due to residual confounding or other methodology-related sources of error. This has to be taken into account when interpreting these studies.

Health economics

Although all the included studies generally deal with the economic evaluation of influenza vaccination in children, the studies address very different issues. The vaccination strategies to be evaluated mainly vary with regard to target age group, vaccine, vaccination setting, and the comparator used. The majority of studies analyze the cost-effectiveness of vaccinating children in comparison with non-

vaccination, with very few undertaking a comparison of LAIV and TIV. In some cases the comparator is a situation with a low vaccination rate.

The majority of included studies were conducted for the USA, followed by studies originating from European countries and other parts of the world. Economic evaluation is usually undertaken from the perspective of the payer and/or society. Virtually all the studies are based on a decision-analytic model or contain individual modeling elements. While the six studies based on transmission models take into account the entire extent of indirect protective effects, nine studies only partially include indirect protective effects. This is usually based on an assumed additional protective effect for other members of the households of vaccinated children.

The majority of studies include an exclusive cost comparison, whereby monetary savings are also taken into account. Due to the short timeframe of many studies, it is not necessary to discount future costs or health effects. The vaccine prices used vary from study to study. All in all, vaccine costs are a critical factor impacting on cost-effectiveness. It was shown that a reduction in vaccine price can lead to a considerable improvement in cost-effectiveness.

The majority of studies arrive at cost-saving results in at least one scenario. In many studies, cost savings are achieved especially from a societal perspective. In some cases, however, consideration of indirect protective effects can also be identified as a driver of cost savings. Where studies fail to show cost savings, most studies at least deliver results that can be evaluated as highly cost-effective. Only a few studies show cost-effectiveness levels of over 10,000 EUR or USD per QALY. Some studies evaluate both the use of LAIV and the use of TIV, whereby LAIV emerges as the more cost-effective option.

Ethical, social and legal aspects

The efficacy of the vaccine, physicians' recommendations, and a potential reduction in influenza symptoms appear to play a role in the vaccination decision taken by parents/custodians on behalf of their children. Major barriers to the utilization of influenza vaccination services are a low level of perception and underestimation of the disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine, and potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as an injection or nasal spray is also important. For this reason, effectiveness and method of administration might be assessed as being the most important properties of LAIV. Furthermore, there might be preference for LAIV over TIV among most children. The informative value of the study data is very limited on this issue, however, so studies should be carried out within the context of German healthcare services in order to be able to arrive at more significant conclusions.

All in all, it is evident that the approach of the physician in private practice and the availability of information appear to have a substantial influence on the vaccination decision taken by parents/custodians. The main source of information concerning influenza vaccines is the physician in private practice. Physicians' recommendations therefore play a key role in the decision-making process.

Ethical conflicts are possible between child/parent self-determination and society's desire for general immunity. The issue as to whether children and teenagers can also be vaccinated against their parents' wishes should be weighed up in each individual case, taking the principle of proportionality into account, whereby interference in the decision-making rights of parents might increase the degree of risk to the child's well-being. The same also applies if vaccinations are to be prescribed by order, contrary to an individual's wishes - for the benefit of society or for the protection of vulnerable individuals. However, the risk to a child's well-being caused by influenza does not appear to be sufficient for a public debate as to whether seasonal influenza vaccination of children should be performed against the wishes of the child/parent.

Discussion

Age groups in the studies

The evidence concerning (clinical) efficacy of LAIV is available on a limited basis for children aged 7 to 17 years and additional studies would be desirable in this area, especially with children in the general population (i.e. without concomitant disorders as an inclusion criterion). One special focus might be an investigation as to whether efficacy/superiority can be proven across the entire age range (7 to 17 years) or whether there are signs of interaction with age.

Subgroup analyses indicate that LAIV was safe in children aged ≥ 24 months with mild/moderate asthma or wheezing in their case history, especially also relative to acute wheezing and hospitalizations with any cause. There are still no studies available for children with acute wheezing or children with severe asthma, however; additional studies would therefore be desirable in this risk population. The question as to whether tolerance of a LAIV vaccination can be improved in children aged 12 to 23 months relative to the occurrence of acute wheezing by different vaccination regimens (e.g. increasing dosage; first vaccination with TIV, followed by LAIV) might also be investigated by additional studies.

Transferability of study results

With regard to all considered areas, there are currently no data available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV. The majority of studies were conducted in the USA. Whether the levels of vaccination effectiveness in the various age groups in children can be compared with each other is questionable because some studies have a relatively narrow age range while others tend to have a wide age range.

Influence of indirect protection effect

In the literature in general there seems to be consensus that a systematic vaccination of children contributes to a reduction of the burden of disease in higher age groups. However, the epidemiological studies identified dealing with this issue show methodological limitations that compromise the reliability of this statement.

Cost-effectiveness and access to immunisation

The majority of health economic studies evaluate the vaccination of children against influenza as a cost-saving or highly cost-effective intervention. The main influencing factors identified include choice of perspective, vaccine price, and consideration of indirect protective effects.

Beside this there is a need to conduct health economic studies to show the impact of influenza vaccination for children in Germany. Such studies should be based on a dynamic transmission model. Only those models are able to include the indirect protective effects of vaccination correctly.

The current situation regarding access to influenza vaccines in Germany should be debated critically. Particular aspects specific to health insurance companies should have no influence on the cost reimbursement of vaccinations recommended by STIKO. Apart from the reference price system, the discount contract system used extensively by the various health insurance companies must be called into question since there is a conflict of aims between cost savings for the group of insurance holders and a guaranteed supply of influenza vaccines. The supply bottlenecks also caused in this way have a detrimental effect on the high vaccination rates that are desirable in terms of health policy. Solely focusing on price as a decision-making criterion to the exclusion of quality and economy aspects is inappropriate. If certain vaccines should prove to have a protective effect in individual target groups, access should be granted with cost reimbursement. Since STIKO chiefly recommends LAIV for children aged 2 to 6 years, all individuals in this target group covered by statutory health insurance should be granted general access to services using LAIV.

Conclusion

In children aged 2 to 17 years, the use of LAIV can lead to a reduction in the number of influenza cases and the associated burden of disease. In addition, herd protection effects may be expected, especially among elderly age groups. However no data is available for the context of the German healthcare setting, so in the event of a broader use of LAIV, its long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by further evaluation programs.

Since there is no general model available for the context of the German healthcare setting, statements concerning cost-effectiveness can only be made on a limited basis. In light of this aspect as well, health economic studies need to be conducted on the effects of influenza vaccination for children in Germany. Such studies should be based on a dynamic transmission model so as to be able to include the indirect protective effects of vaccination.

With regard to the ethical, social and legal aspects, physicians should discuss with parents the motivations for vaccinating their children and upcoming barriers for a broader vaccination coverage.

The present HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Influenza (echte Grippe) ist eine durch die Influenzaviren A oder B bedingte weit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege des Menschen, die in vielen Varianten impfpräventabel ist. Der im alltäglichen Sprachgebrauch häufig gebrauchte Begriff „Grippe“ bezeichnet meist nicht die Influenza, sondern deutlich harmlosere Virusinfektionen, die im medizinischen Sprachgebrauch als „grippale Infekte“ bezeichnet werden. Influenza-Erkrankungen treten vor allem saisonal auf (in Deutschland in den Wintermonaten), allerdings sind auch zoonotische (von Tieren übertragene) Erkrankungen sowie Pandemien möglich. Neben der Influenza-Pandemie von 1918 (oft als „Spanische Grippe“ bezeichnet) sind hier zusätzlich die „Asiatische Grippe“ (1957), die „Hongkong-Grippe“ (1968) und die „Schweinegrippe“ (2009) zu nennen (siehe Abschnitt „Pandemische Influenza“).

Saisonale Influenza-Erkrankungen sind weltweit zu beobachten, wobei die kumulierte Inzidenz bei Kindern 20-30 % beträgt, bei Erwachsenen hingegen mit 5-10 % deutlich geringer ausfällt¹. Die saisonale Influenza zählt in Deutschland zu den Infektionskrankheiten mit der höchsten bevölkerungsbezogenen Sterblichkeit, wobei konkrete Todesfallschätzungen allerdings nur schwer durchzuführen sind. Die Influenza kann zwar grundsätzlich Menschen aller Altersstufen betreffen, gefährdet sind jedoch vor allem ältere Menschen und Personen mit chronischen Grunderkrankungen². Eine hohe Krankheitslast ist ebenfalls bei Kindern gegeben^{3; 4; 5; 6}. Die Krankheitslast der Influenza wird nicht nur durch die eigentliche Symptomatik bedingt, sondern auch durch, meist bakterielle, Sekundärerkrankungen. Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die Krankheitslast der Influenza in Deutschland, für die Gesamtbevölkerung in der vergleichsweise schweren Saison 2012/2013, folgendermaßen ein⁷:

- Anzahl der während der Influenzawelle aufgetretenen zusätzlichen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen): 7,7 Millionen (95 %-KI 7,1–8,1 Millionen).
- Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und Nicht-Berufstätigen: 4,3 Millionen (95 %-KI 4,0–4,7 Millionen)
- Anzahl der Influenza-bedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen: 32.000 (95 %-KI: 28.000–35.000)

Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von vier Jahren weisen mit deutlichem Abstand die höchste Konsultationshäufigkeit aufgrund akuter Atemwegserkrankungen auf. Das RKI schätzt die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche in dieser Altersgruppe auf 28.000 je 100.000 Kinder. Die Anzahl der Influenza-bedingt pflegebedürftigen Säuglinge und Kleinkinder wurde auf 270.000 (95 %-KI 210.000–330.000) geschätzt. Die Konsultationsinzidenz war in der Altersgruppe der Schulkinder (fünf bis 14 Jahre) am zweithöchsten. Für diese Personengruppe wurde die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche auf 16.000 je 100.000 Kinder geschätzt. Bei 470.000 Kindern zwischen fünf und 14 Jahren (95 %-KI 410.000–530.000) führte die Influenza zum Fehlen in der Schule⁷.

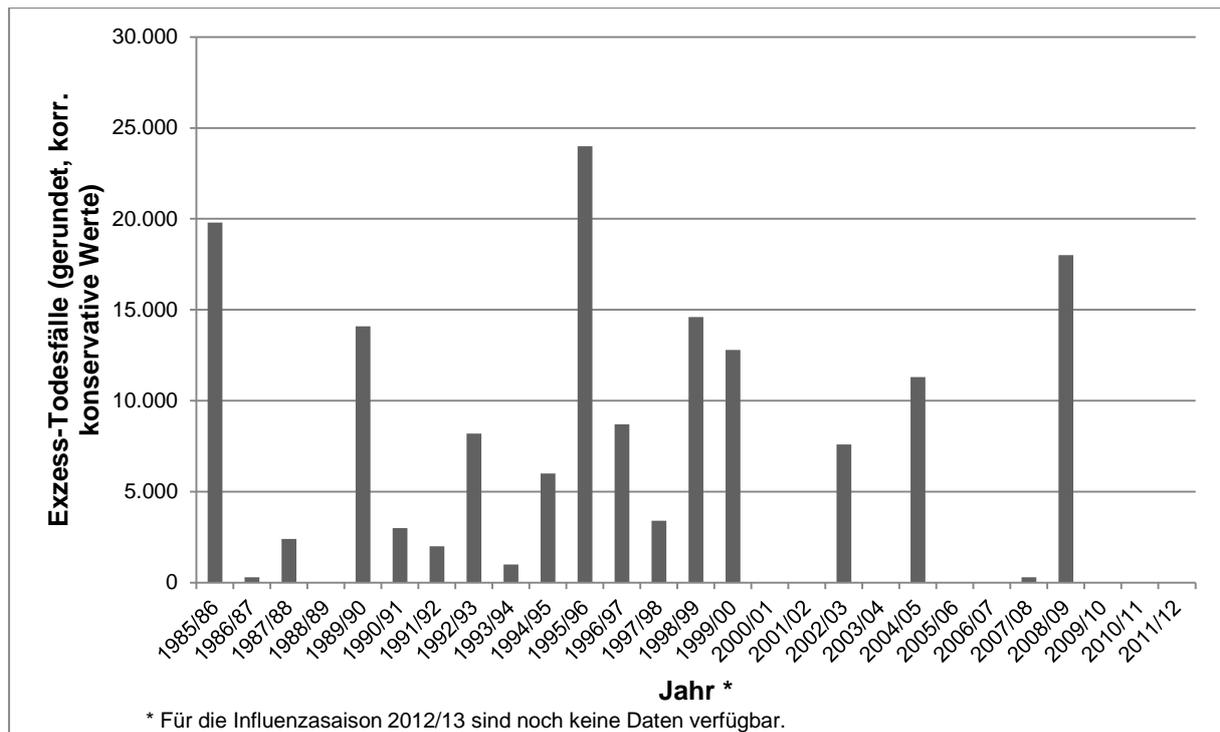


Abbildung 1: Geschätzte Influenza-bedingte Exzess-Todesfälle in Deutschland seit 1985/86
 Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Robert Koch-Institut (2013)⁷

Die Influenza und ihre Folgen haben somit eine hohe Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, da vermehrt Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden, die entsprechende Kosten für das deutsche Gesundheitssystem verursachen. Krankheitskostenanalysen der Influenza für Deutschland sind allerdings schwer durchführbar, da Ausbreitung und Krankheitslast saisonal stark variieren und beispielsweise im Pandemiefall deutlich höher ausfallen. Ein wesentliches gesundheitspolitisches Ziel ist somit die Verringerung der Influenza-bedingten Krankheitslast. Hierfür könnte unter anderem eine möglichst gute Wirksamkeit des Impfstoffes sowie die Erzielung hoher Durchimpfungsraten bei relevanten Zielgruppen von entscheidender Bedeutung sein. Insbesondere die Durchimpfungsrate könnte durch die Akzeptanz und Kostenerstattung der Impfung beeinflusst werden.

Schutzimpfungen als gesundheitspolitische Kernmaßnahme

Im Allgemeinen ist die Influenzaschutzimpfung gut verträglich und als Präventionsmaßnahme weltweit anerkannt. Seit einigen Jahren stehen primärpräventive Impfungen zur Verhinderung einer Influenza-infektion mit den häufigsten Virussubtypen zur Verfügung, die jährlich variiert werden. In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut für die Zulassung, die Überwachung der Impfstoffe und die Erfassung von impfbedingten Nebenwirkungen zuständig. Derzeit sind in Deutschland 23 Influenza-Impfstoffe zugelassen⁸. Zwei grundlegende Formen von Influenza-Impfstoffen können dabei unterschieden werden: trivalente (= drei Virusstämme enthaltende) inaktivierte Impfstoffe (TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine, in manchen Studien auch als IIV-T [„trivalent inactivated influenza vaccine“] bezeichnet) und lebend-attenuierte Impfstoffe (LAIV; lebend-attenuierte Influenza-Vakzine, in manchen Studien auch als CAIV [„cold-adapted influenza vaccine“] bezeichnet). TIV sind altersunabhängig zugelassen und werden über eine Injektion (=parenteral) appliziert. Seit der Influenzasaison 2012/2013 steht in Deutschland erstmals eine trivalente LAIV (Fluenz[®]) zur Verfügung, die für Kinder und Jugendliche vom zweiten bis zum 18. Lebensjahr zugelassen ist. Die Applikation erfolgt über das Einsprühen in beide Nasenlöcher⁹. Seit dem Jahr 2012 ist in den USA auch eine tetravalente LAIV zugelassen¹⁰. Die Wirksamkeit von LAIV wird in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs Monaten bis zum 18. Lebensjahr als zumindest gleichwertig, wenn nicht gar überlegen gegenüber TIV beschrieben¹¹.

Da Kinder wesentliche Multiplikatoren der Influenzaviren sind, können durch die Impfung nicht nur die Kinder an sich, sondern auch die weitere Bevölkerung über Herdenschutzeffekte vor den negativen

Krankheitsauswirkungen geschützt werden¹². Insbesondere in Großbritannien sollen daher perspektivisch langfristig alle Kindergarten- bzw. Schulkinder zwischen zwei und 16 Jahren jährlich in staatlichen Programmen mit LAIV gegen die Influenza geimpft werden¹³. Ab Herbst 2014 sollen dort alle Kinder zwischen dem zweiten und dem 18. Lebensjahr landesweit an Kindergärten und Schulen geimpft werden. Eine Umsetzung entsprechender Maßnahmen in Deutschland würde allerdings eine starke Akzeptanz innerhalb der Bevölkerung voraussetzen. In der föderal strukturierten Bundesrepublik ist es zudem fraglich, ob staatlich organisierte, schulbasierte Impfprogramme tatsächlich umsetzbar sind¹⁴. Das Konzept, möglichst alle Kinder und Jugendliche gegen Influenza zum Schutz gefährdeter Personen (inklusive älterer Menschen, Menschen mit Vorerkrankungen) zu impfen und hierdurch den sogenannten Herdenschutz zu erhöhen, wirft die grundsätzliche gesellschaftliche bzw. ethische Frage auf, ob Kinder und Jugendliche, trotz des verhältnismäßig geringen Risikos von unerwünschten Wirkungen der Impfung, primär zum Schutz anderer geimpft werden dürfen. Zusammenfassend ist die Akzeptanz einer solchen Strategie kritisch zu hinterfragen. Eine entsprechende öffentliche Diskussion beginnt derzeit¹⁵.

Um den Erfolg solch einer Maßnahme zu sichern, müssen entsprechend hohe Durchimpfungsraten erreicht werden. Das RKI ermittelte für die deutsche Allgemeinbevölkerung in einer telefonischen Befragung (GEDA10) eine Influenza-Impfquote von rund 30 % und eine abnehmende Tendenz der Impfbereitschaft. Die Impfquote in Deutschland wird daher, gemessen an einem Impfziel von 75 % Durchimpfung für ältere Personen und Personen mit Risiko¹⁶, als zu gering bezeichnet und es werden vielfältige Maßnahmen zur Steigerung der Impfquoten empfohlen¹⁷. Die Lebenszeitprävalenz einer Impfung bei Erwachsenen gegen Influenza beträgt in Deutschland, laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), rund 44,7 %, mit höheren Impfquoten in Ostdeutschland. Der sozioökonomische Status scheint zudem keinen Einfluss auf die Impfwahrscheinlichkeit bei Erwachsenen zu haben¹⁸. Daten zu Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen sind nur begrenzt verfügbar. Durch die Veränderung der Impfempfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) (siehe nächsten Abschnitt „Impfempfehlungen“) ist mit einem Anstieg der Impfquote in dieser Bevölkerungsgruppe zu rechnen. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland ermittelte auf Grundlage vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für die Influenzasaison 2007/2008 eine Influenza-Impfquote von Kindern und Jugendlichen in Deutschland von deutlich unter 10 %¹⁹.

Die Höhe der Impfquoten (siehe auch Abschnitt „

Impfüberwachung“) hängt maßgeblich von der Impfsakzeptanz ab, die durch vielfältige Faktoren beeinflusst wird. Dazu zählen unter anderem Arzthinweise und die Applikationsart. LAIV ist für Kinder und Jugendliche zwischen dem zweiten und dem 18. Lebensjahr zugelassen und wird nasal appliziert. Daher entfällt eine schmerzverursachende Injektion und somit eine potenzielle Hemmschwelle für die Influenzaschutzimpfung. Zudem ist bei Minderjährigen regelmäßig die Einwilligung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten vor einer Schutzimpfung einzuholen, so dass deren Akzeptanz von großer Bedeutung für die Impfquoten ist. In der Regel wird Jugendlichen ab dem 16. Lebensjahr die erforderliche Einsichts- und Entscheidungsfähigkeit zugestanden, um selbstständig Impfentscheidungen zu fällen.

Einige Autoren diskutieren, ob Schutzimpfungen von Kindern und Jugendlichen in Deutschland auch gegen den Elternwillen durchgeführt werden könnten und sollten²⁰. Argumente dafür wären, dass durch eine Influenzaschutzimpfung nicht nur ein Schutz des Individuums, sondern auch ein vermindertes Erkrankungsrisiko von anderen Mitgliedern des Haushalts oder der sozialen Gemeinschaft erreicht werden kann. Des Weiteren könnten Fehltagel der Eltern bzw. Sorgeberechtigten verringert werden, was wiederum eine Verringerung der gesellschaftlichen Kosten durch Produktivitätsausfälle bedingen könnte.

Impfempfehlungen

Deutschland

Die STIKO am RKI gibt gemäß § 20 Abs. 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen, auf Basis derer die obersten Landesgesundheitsbehörden gemäß § 20 Abs. 3 IfSG ihrerseits Impfempfehlungen aussprechen. Derzeit empfiehlt die STIKO für jeden Herbst eine saisonale Influenzaschutzimpfung mit aktueller, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlener Antigenkombination als Standardimpfung für alle Personen über 60 Jahren und als Indikationsimpfung für bestimmte Risikogruppen²¹. Hierzu gehören:

- Schwangere ab dem zweiten Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab dem ersten Trimenon
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B.:
 - Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (inklusive Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
 - Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten
 - Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten
 - Chronische neurologische Krankheiten, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben
 - Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion bzw. Immunsuppression
 - HIV-Infektionen
- Bewohner von Alters- und Pflegeheimen
- Personen mit erhöhter Gefährdung, z.B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren
- Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln
- Für Reisende ab 60 Jahren oder die zu einer der definierten Risikogruppen gehören, die nicht über einen aktuellen Impfschutz verfügen, ist die Impfung generell empfehlenswert, für andere Reisende ist eine Influenzaschutzimpfung nach Risikoabwägung entsprechend Exposition und Impfstoffverfügbarkeit sinnvoll.
- Wenn eine intensive Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern droht oder ein deutlicher Antigendrift bzw. Antigenshift zu erwarten ist und der Impfstoff die neue Variante enthält.

Im August 2013 ergänzte die STIKO ihre Impfeempfehlungen für die Influenza um den Hinweis, dass Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis einschließlich 17 Jahren mit einer TIV oder LAIV geimpft werden können, sofern keine Kontraindikation gemäß der Fachinformation besteht. Bei Kindern im Alter von zwei bis einschließlich sechs Jahren sollte hierbei LAIV bevorzugt angewendet werden²¹. Die Schutzimpfungsrichtlinie²² wurde dahingehend wie folgt angepasst (Abschnitt „Indikationsimpfung“ vom 05.12.2013): „Bei Kindern im Alter von zwei bis einschließlich sechs Jahren sollte ein attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) bevorzugt angewendet werden. Davon ausgenommen sind Kinder mit klinischer Immunschwäche aufgrund von Erkrankungen oder infolge einer Therapie mit Immunsuppressiva, (z. B. akute und chronische Leukämie, Lymphom, symptomatische HIV-Infektion, zelluläre Immundefekte und hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung), schwerem Asthma oder akutem Gie-men. Kinder und Jugendliche ab einem Alter von sieben bis einschließlich 17 Jahren sollten bei gegebener Indikation mit inaktiviertem Impfstoff geimpft werden.“ Der Beschluss war im Januar 2014 noch nicht in Kraft.

Insbesondere im Hinblick auf die Fragestellung, ob Kinder und Jugendliche gegen Influenza geimpft werden sollten, bestehen ergänzend zu den bundesweit gültigen STIKO-Empfehlungen Impfeempfehlungen einzelner Bundesländer. Diese können sich von den STIKO-Empfehlungen aber auch untereinander unterscheiden. Auf Grundlage der STIKO-Empfehlungen sprechen die obersten Gesundheitsbehörden der Länder ihre Empfehlungen zum Impfen aus. In Brandenburg wird die jährliche Impfung gegen Influenza für alle Altersgruppen ab sechs Monaten öffentlich empfohlen; das heißt, auch für Kinder ohne individuelle gesundheitliche Gefährdung²³. Die Sächsische Impfkommision und die Niedersächsische Landesregierung empfehlen die Influenzaschutzimpfung ebenfalls ab dem vollendeten sechsten Lebensmonat^{24; 25}.

Österreich

Der Österreichische Impfplan²⁶ wird jährlich in enger Zusammenarbeit zwischen dem österreichischen Bundesministerium für Gesundheit und Experten des nationalen Impfgremiums erstellt. Eine Influenzaschutzimpfung wird jedem, der sich schützen will, empfohlen. Besonders empfohlen wird die Impfung für

- Personen mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Lungen-, Herz-, Kreislauferkrankungen (außer Bluthochdruck), Erkrankungen der Nieren, neurologische Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (einschließlich Diabetes mellitus) und Immundefekten)
- Schwangere und Frauen, die während der Influenzasaison schwanger werden wollen
- Kinder ab dem siebten Lebensmonat
- Personen > 50 Jahren und insbesondere ab 65 Jahren
- Kinder/Jugendliche ab dem siebten Lebensmonat bis 18 Jahren unter Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure (Verhütung eines Reye-Syndroms)
- Stark übergewichtige Personen (Body Mass Index ≥ 40)
- Betreuungspersonen (z. B. in Spitälern, Altersheimen und im Haushalt) und Haushaltskontakte von Risikogruppen (Kleinkinder oder kranke Kinder, ältere Personen, Personen der zuvor genannten Gruppen)
- Personen aus Gesundheitsberufen
- Personen mit häufigem Publikumskontakt.

Schweiz

Der Schweizerische Impfplan²⁷ wird jährlich gemeinsam durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen, das schweizerische Bundesamt für Gesundheit und das schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) erstellt. Eine jährliche Influenzaschutzimpfung wird als Basisimpfung für alle Personen ab 65 Jahren empfohlen. Zudem sollte das familiäre Umfeld und das beteiligte Medizinpersonal von Kindern, die vor der 33. Schwangerschaftswoche oder mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm geboren wurden, in den ersten beiden Wintern gegen Influenza geimpft werden.

Großbritannien

In Großbritannien besteht für die Wintersaison 2013/2014 eine Impfempfehlung des National Health Service²⁸ für:

- Personen ab 65 Jahren
- Personen unter 65 Jahren, inklusive aller Kinder über dem 6. Lebensmonat, die unter einer der folgenden Erkrankungen/Problemen leiden:
 - Herzprobleme
 - Brust- oder Atembeschwerden, einschließlich Bronchitis oder Lungenemphysem (Luftansammlung in der Lunge)
 - Nierenerkrankungen
 - Geschwächtes Immunsystem
 - Lebererkrankungen
 - Schlaganfall (Apoplexie) oder transitorische ischämische Attacke
 - Diabetes mellitus
 - Neurologische Erkrankungen
 - Milzprobleme
- Schwangere
- Zwei- und dreijährige Kinder
- Personen, die in einer stationären oder pflegerischen Einrichtung leben
- Personen, die sich um ältere oder behinderte Menschen kümmern
- Personen mit Kontakten zu anderen Menschen mit einem geschwächten Immunsystem
- Personen in der Gesundheitsversorgung.

Die Influenzaschutzimpfung wird für alle gesunden zwei- und dreijährigen Kinder sowie Kinder ab dem sechsten Lebensmonat mit dauerhaften gesundheitlichen Beeinträchtigungen empfohlen. Kinder und Jugendliche ab dem zweiten bis zum 18. Lebensjahr sollten mit dem als Nasenspray verfügbaren Influenza-Impfstoff (LAIV) geimpft werden¹³.

Übriges Europa

Nationale Impfprogramme und -empfehlungen sowie Impfquoten unterscheiden sich teilweise stark zwischen den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU)²⁹. Das *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) bietet eine Zusammenfassung der Influenza-Impfempfehlungen verschiedener europäischer Länder an³⁰. Abbildung 2 fasst die Impfempfehlungen in verschiedenen europäischen Ländern (Stand: 14. Dezember 2013) zusammen.

Empfehlung zur Impfung gegen Influenza: Europa															
	Monate		Jahre												
	6	7-23	2	3	4	5	15	18	19	50	55	60	64	≥65	
Österreich	TIV ¹						TIV ²								
Belgien															
Bulgarien															
Kroatien															
Zypern	TIV ³														
Tschechien	TIV														
Dänemark														TIV ⁴	
Estland														TIV ²	
Finnland	TIV ⁵														TIV ⁶
Frankreich	TIV														
Deutschland												TIV ⁷			
Griechenland	TIV ⁸													TIV	
Ungarn															
Island	TIV														
Irland														TIV ⁹	
Italien	TIV														
Lettland															
Liechtenstein	TIV														
Litauen	TIV ⁷														
Luxemburg	TIV														
Malta	TIV						TIV ¹⁰								
Niederlande	TIV														
Norwegen														TIV	
Polen	TIV ²														
Portugal	TIV														
Rumänien	TIV ⁶														
Slowakei															
Slowenien	TIV														TIV ¹²
Spanien	TIV ⁶														
Schweden	TIV														
Vereinigtes Königreich	TIV ¹³			LAIV ¹⁴	LAIV ¹³				TIV ¹⁵				TIV ⁷		

Abbildung 2: Empfohlene Immunisierung gegen Influenza in Europa

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an ECDC (2013)³⁰ Anmerkung: Die LAIV-Empfehlung für Deutschland ist noch nicht aufgeführt.

TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine

USA

Das *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) des *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* empfiehlt eine saisonale Influenzaschutzimpfung für alle Personen über sechs Monate³¹. Alle Kinder zwischen dem sechsten Lebensmonat und bis zum achten Lebensjahr sollten hierbei Dosen des Impfstoffes erhalten, falls in den Vorjahren nicht gegen Influenza geimpft wurde. Bei einer beschränkten Lieferbarkeit des Impfstoffes sollten bestimmte Personengruppen mit hohem Erkrankungsrisiko bevorzugt geimpft werden. Hierzu gehören unter anderem alle Kinder zwischen sechs und 59 Monaten. Für die Influenzasaison 2013/2014 wird erwartet, dass die trivalente LAIV durch die tetravalente LAIV ersetzt wird.

Bis zum Jahr 2002 war LAIV in den USA ein noch in der Erprobung befindliches Arzneimittel, welches dort im Jahr 2003 zugelassen wurde – und zwar beschränkt auf gesunde Individuen zwischen fünf und 49 Jahren; die Zulassung für Kinder von zwei bis <5 Jahren erfolgte schließlich 2007³². Dies ist

bei der Bewertung der insbesondere aus den USA stammenden Artikel zur Wirksamkeit und Sicherheit der LAIV-Impfung von Relevanz.

Zugang und Kostenübernahme

Der Zugang zu Gesundheits- und somit auch Impfleistungen wird maßgeblich durch eine Kostenübernahme (z. B. durch eine Krankenversicherung) bestimmt und ist insbesondere aus ethischer Perspektive zu bewerten. Nach Konvention der Vereinten Nationen (UNO) hat jedes Kind ein Recht darauf, die notwendige ärztliche Hilfe und Gesundheitsfürsorge zu erhalten³³. Dies schließt das Recht auf Impfung gegen verhütbare Krankheiten mit ein.

Die Kosten der Schutzimpfungen können in Deutschland durch verschiedene Träger übernommen werden. Die Versicherten in der gesetzlichen Krankenkasse haben gemäß § 20d Abs. 1 SGB V einen Anspruch auf Schutzimpfungen im Sinne des § 2 Nr. 9 IfSG. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konkretisiert in Schutzimpfungsrichtlinien gemäß § 92 SGB V, auf der Grundlage der STIKO-Empfehlungen, Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der Leistungspflicht. Hierbei muss der G-BA die besondere Bedeutung von Schutzimpfungen für die öffentliche Gesundheit berücksichtigen. Auch das Bundesministerium für Gesundheit kann gemäß § 20 Abs. 4 IfSG per Rechtsverordnung die Träger der Krankenversicherung zur Kostenübernahme verpflichten. Ausgenommen aus der Kostenerstattungspflicht sind Schutzimpfungen, die durch einen nicht-beruflichen Auslandsaufenthalt mit erhöhtem Gesundheitsrisiko indiziert sind, außer es besteht ein Interesse zum Schutz der öffentlichen Gesundheit. Um die Versorgung mit Schutzimpfungen zu gewährleisten, schließen die Krankenkassen oder ihre Verbände gemäß § 132e SGB V mit den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) oder weiteren Leistungserbringern Verträge über die Durchführung von Schutzimpfungen gemäß § 20d Abs. 1 und 2 SGB V ab. Die einzelnen Krankenkassen können gemäß § 20d Abs. 2 SGB V in ihren Satzungen weitere Schutzimpfungen außerhalb der G-BA Richtlinien definieren, die erstattet werden. Zudem werden die Kosten der Schutzimpfungen in besonderen Fällen von weiteren Trägern übernommen. Hierzu zählen unter anderem gemäß § 20 Abs. 5 IfSG der Öffentliche Gesundheitsdienst sowie weitere gesetzlich bestimmte Institutionen (z.B. der Arbeitgeber). Die Kosten für eine Influenzaschutzimpfung werden daher derzeit nicht grundsätzlich von den gesetzlichen Krankenkassen getragen, jedoch vielfach als freiwillige Satzungsleistungen angeboten. Für bestimmte Personengruppen ist daher keine Kostenübernahme gewährleistet und die Kosten der Influenzaschutzimpfung müssten durch die Familien selbst getragen werden. Durch den Vertragsschluss der KV nach Ausschreibungen mit pharmazeutischen Unternehmen sind in spezifischen Regionen lediglich bestimmte Impfstoffe verfügbar, die von der GKV, neben kassenindividuellen zusätzlichen Erstattungsleistungen, erstattet werden. Der Impfstoff Fluenz[®] ist in den bestehenden Vertragsabschlüssen kaum berücksichtigt (siehe auch Tabelle 113).

Mit Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) im Jahr 2011 wurde zudem ein Referenzpreissystem für Impfstoffe ohne Festbetrag gemäß § 35 SGB V und § 35a SGB V eingeführt, um in diesem Bereich der Versorgung Kosteneinsparungen zu realisieren. Die Krankenkassen erhalten gemäß § 130a Abs. 2 SGB V einen Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Der Abschlag ergibt sich aus dem Unterschied zu einem geringeren durchschnittlichen Preis je Mengeneinheit aus vier EU-Mitgliedsstaaten ergibt, die Deutschland im Hinblick auf Bruttonationaleinkommen, gewichtet nach den jeweiligen Umsätzen und Kaufkraftparitäten, am nächsten kommen. Hierdurch soll das deutsche Preisniveau für Impfstoffe an das niedriger vermutete Preisniveau anderer EU-Mitgliedsstaaten herangeführt werden. Die Impfstoffhersteller müssen hierbei eigenverantwortlich die Höhe des Abschlages auf Grundlage des durchschnittlichen EU-Referenzpreises ermitteln.

Kontrovers diskutiert werden darüber hinaus Rabattverträge gemäß § 132e Abs. 2 SGB V in Verbindung mit § 130a Abs. 8 SGB V zwischen Krankenkassen oder ihren Verbänden und pharmazeutischen Unternehmen für Impfstoffe zum Zwecke der Schutzimpfung, die seit Einführung des AMNOG möglich sind. Die Versicherten einer Krankenkasse erhalten in diesem Fall ausschließlich den im Rabattvertrag vereinbarten Impfstoff eines bestimmten Herstellers. Diese Kann-Regelung wird durch die Krankenkassen umfassend genutzt, so dass nur noch wenige Hersteller einen Zuschlag erhalten und Influenza-Impfstoffe bereitstellen sollten. Im Jahr 2012 kam es vor diesem Hintergrund zu Liefer-schwierigkeiten, so dass eine ausreichende Versorgung mit Impfstoffen in einzelnen Bundesländern nicht durchgängig gewährleistet werden konnte – mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Impfquoten. Durch die hohe Veränderlichkeit des Influenzavirus und das saisonale Auftreten müssen

Impfstoffe in einem engen Zeitfenster produziert und bereitgestellt werden. Daher besteht durch die gängige Ausschreibungspraxis ein Zielkonflikt in den Variablen „Zuverlässigkeit“ und „Kostensparnis“. Ein zweiter Diskussionspunkt betrifft die Ausschreibungspraxis der Krankenkassen, die bisher keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten der Impfstoffe berücksichtigt. In den Influenza-Impfstoffausschreibungen für die Saison 2012/2013 wurde grundsätzlich der Preis als Hauptkriterium für den Zuschlag definiert. Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien spielten dagegen keine Rolle. Im Gegensatz zu wirkstoffgleichen Arzneimitteln (ausgenommen biotechnologisch hergestellte Substanzen (*Biologicals*)) ist aber kritisch zu hinterfragen, ob Influenza-Impfstoffe grundsätzlich über identische Eigenschaften verfügen und somit nicht der Preis, sondern das Preis-Leistungsverhältnis als Ausschreibungskriterium Anwendung finden sollte. Auf Basis der definierten Kriterien wurde LAIV in den Ausschreibungsregionen deutlich weniger angewendet als im restlichen Bundesgebiet, was eine indirekte Rationierung darstellen könnte³⁴. Die STIKO tritt hierbei mit Nachdruck für die Entwicklung und den Einsatz von Impfstoffen mit verbesserter Schutzwirkung ein. Versorgungskonzepte sollten daher berücksichtigen, wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen und ein entsprechender Zugang zu diesen Impfstoffen ermöglichen³⁵.

Krankheitsüberwachung

Eine Meldepflicht speziell für Influenza besteht gemäß § 7 (1) IfSG nur bei „direktem“ Erregernachweis, bzw. bei virologischem Antigennachweis. Nicht meldepflichtig ist hingegen die Feststellung klinischer Symptome einer Influenza durch den behandelnden Arzt³⁶. Meldedaten auf dieser Grundlage entstehen folglich nur, wenn bei einem klinisch vermuteten Influenzafall ein Labornachweis von Influenzaviren erfolgt. Dies kann entweder in Form von Influenza-Schnelltests (sogenannte „*bed-side tests*“, wie sie vor allem ab 2006 im Rahmen der Bedrohung durch die Vogel-Influenza-Pandemie vermehrt zur Anwendung gelangten) oder in Form von virologischen Nachweisen in Speziallabors erfolgen. Die Testung auf Influenza in der Routineversorgung wird nicht einheitlich praktiziert und ist somit weniger zur epidemiologischen Aussage geeignet.

In Deutschland erfolgt die epidemiologische Beobachtung der Influenza in erster Linie durch die Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI), gegründet 1992 und seit 2001 unter Federführung des RKI. Im Rahmen der AGI entwickelte sich ein flächendeckendes Sentinelsystem von derzeit 834 Ärzten aus 652 Sentinelpraxen („*sentinel*“ = engl. „Wachtposten“; hier gemeint als Stichprobe) niedergelassener Ärzte, davon 150 pädiatrische Praxen⁷, die neu aufgetretene Fälle mit akuter respiratorischer Erkrankung an die AGI melden (SEED^{ARI}). Diese Praxen registrieren während der „Influenzasaison“, von der 40. Kalenderwoche eines Jahres bis zur 15. Kalenderwoche des Folgejahres, Fälle mit einer bestimmten Falldefinition influenzabezogener Krankheitsbilder (ARI, „*acute respiratory illness*“ (akute respiratorische Infektion) / ILI, „*influenza-like illness*“ (grippeähnliche Erkrankung)) und melden diese im Wochentakt an die AGI. Anhand der Meldungen – und Umrechnung in einen „Praxisindex“³⁷, welcher Störgrößen möglichst gering halten soll, können aktuelle regionale und überregionale Einschätzungen der Influenza-Aktivität getroffen werden; ferner werden „Saisonberichte“ erstellt, die auch langfristige Trends der jährlichen Influenza-Ausbreitung erkennen lassen³⁸. Die überregionale Betrachtung der Daten erlaubt eine brauchbare Abgrenzung von eher Influenza-bezogener gegenüber sonstiger respiratorischer Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit (Morbidität und Mortalität).

Allerdings registrieren sowohl das SEED-System als auch die AGI Atemwegserkrankungen erst, wenn diese einen Arztbesuch bedingen. Ergänzend wurde daher das „Influenza-Web“ des RKI geschaffen, das die Aktivität akuter Atemwegserkrankungen in Deutschland auf Basis von Informationen, die durch die Bevölkerung selbst im Rahmen einer Onlinebefragung geliefert werden, erfasst³⁹.

Neben dieser für die Influenza-Epidemiologie als wesentlich geltenden AGI-Überwachung sind für Deutschland noch eine Reihe weiterer Berichtssysteme zu nennen: spezielle AGI-Praxen, welche Proben von ILI-Patienten an das Nationale Referenzzentrum Influenza senden, zum Teil vorhandene Daten aus anderen Bundesländern (etwa eine ARI-Überwachung in Brandenburger KiTas und Kinderkliniken²³), die „Syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen“ unter direkter Mitarbeit der Allgemeinbevölkerung⁴⁰ sowie weitere KV-Routinedaten aus dem ambulanten Sektor bzw. Daten diagnosebezogener Fallgruppen (DRG) aus dem stationären Sektor.

Auf internationaler Ebene zu nennen ist das seit 2008 bestehende „*European Influenza Surveillance Network*“ (EISN; bis 2008 „*European Influenza Surveillance Scheme*“ / EISS) des ECDC, mit wöchentlichen Tabellen für jedes teilnehmende Land zu klinischen und virologischen Daten als „*Weekly In-*

fluenza Surveillance Overview“ (WISO); ferner „FlUID – *global influenza epidemiological data sharing platform*“⁴¹.

Impfüberwachung

Eine Übersicht über die verschiedenen deutschen Datenquellen zur Inzidenz und zum Durchimpfungsgrad findet sich bei Poggensee *et al.* (2009)⁴², zur Impfquote ferner bei Reiter *et al.* (2009)⁴³, bei Reuß *et al.* (2010)⁴⁴ und bei Siedler *et al.* (2012)⁴⁵, schließlich im Rahmen der „KV-Impfsurveillance“ (ein vom RKI koordiniertes Projekt für Kinder b dem Geburtsjahrgang 2004, das in Kooperation mit den 17 KVen (Kassenärztlichen Vereinigung) durchgeführt wird⁴⁶.

Gesundheitskosten

Die sozioökonomische Bedeutung der Influenza wird häufig unterschätzt. Laut einer Krankheitskostenanalyse für Deutschland⁴⁷ lagen die gesamtgesellschaftlichen Kosten für Influenza im Jahr 1996 bei ca. fünf Milliarden DM (2,6 Milliarden Euro), wobei jedoch nur 0,6 Milliarden DM (0,3 Milliarden EUR) auf direkte Behandlungskosten zurückzuführen waren. Der Großteil der gesamtgesellschaftlichen Kosten entstand im Bereich der indirekten Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit. Pro Patient und Jahr wurden die Kosten in dieser deutschen Studie auf ca. 1.237 DM (632 EUR) geschätzt.

Eine modellbasierte Krankheitskostenanalyse für Influenza aus den USA⁴⁸ konnte zeigen, dass die Inanspruchnahme ambulanter ärztlicher Leistungen für 30 % der direkten medizinischen Kosten verantwortlich war; 52 % der direkten medizinischen Kosten entstanden aufgrund von Hospitalisierungen. 64 % der Kosten entfielen auf die Altersklasse ab 65 Jahren; 21 % der Gesamtkosten waren auf die Altersklasse 50 bis 64 Jahre und 10 % auf die Gruppe der 18 bis 49-Jährigen zurückzuführen. Auf Kinder entfiel ein Anteil von ca. 5 % der Gesamtkosten. Dennoch betont eine Reihe von Studien die hohe sozioökonomische Krankheitslast von Influenza bei Kindern^{49;50;51;52}. Eine Studie aus den USA ermittelte Durchschnittskosten von 5.402 USD für Hospitalisierungen bei Kindern unter 5 Jahren mit laborbestätigter Influenza⁵³. Die durchschnittliche jährliche Hospitalisierungsrate bei Kindern aufgrund von Influenza liegt in den USA bei 0,9 pro 1.000 Kinder; ambulante Arztbesuche sind zehn bis 250-mal häufiger als bei nichtbetroffenen Kindern⁶. Die Hospitalisierungsrate von an Influenza erkrankten Kindern ohne Grunderkrankungen unter einem Jahr liegt in den USA zudem auf einem ähnlichen Niveau wie die influenzaassoziierte Hospitalisierungsrate von erwachsenen Hochrisikopersonen⁴.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Es existieren unterschiedliche Influenzavirus-Typen und -Subtypen, die sich genetisch und immunologisch voneinander unterscheiden und doch jeweils eine Influenza-Erkrankung auslösen können. Influenzaviren unterliegen einer hohen saisonalen Mutationsrate (Antigendrift, siehe nächsten Abschnitt „Virologie/Erreger“). Hierdurch verändern sich die zirkulierenden Varianten permanent. Vor allem die Influenza-A-Viren sind besonders wandlungsfähig, daher ist eine in der Regel jährlich neu durchzuführende Immunisierung durch eine Schutzimpfung gegen die wichtigsten zirkulierenden Varianten nötig, die in Deutschland meist im Oktober und November eines Jahres durchgeführt wird. Die Zusammensetzung der Influenza-Impfstoffe muss mehr als ein halbes Jahr vor der nächsten Influenzawelle festgelegt werden, da die Herstellung zeit- und arbeitsintensiv ist, wobei die WHO hierbei jährlich Ende Februar eine neue Antigenkombination für die nördliche Hemisphäre empfiehlt. Eine exakte Vorhersage der in einer zukünftigen Influenzasaison zirkulierenden Virentypen, der Krankheitsverläufe und -stärke ist allerdings nicht möglich. Die Influenzaschutzimpfung wirkt daher nicht allgemein gegen alle Arten von Influenza, sondern lediglich gegen bestimmte Influenzasubtypen.

Im Folgenden wird insbesondere auf den Krankheitshintergrund und die Bedeutung von Kindern eingegangen.

Virologie/Erreger

Erreger der Influenza sind Orthomyxoviren, die in die Typen A, B und C unterteilt werden. Für den Menschen sind nur Influenza-A- und -B-Viren relevant. Diese beiden sind vom äußeren Erscheinungsbild charakterisiert durch die auf der Virushülle befindlichen Glykoproteine Hämagglutini (HA) und Neuraminidase (NA), wobei vor allem HA eine Immunantwort auslöst und daher Ziel einer Impfung ist. Insgesamt sind 16 HA und 9 NA bekannt. Influenza-A-Viren werden nach Typ und Subtyp benannt A(HxNx). Beim Menschen zirkulierten nur Influenza-A-Viren nur mit den Subtypen A(H1N1) und A(H3N2), bei Vögeln hingegen sind prinzipiell alle Hx-Nx-Kombinationen möglich. Bei der Influenza-B gibt es keine entsprechenden Subtypen, jedoch werden weltweit zwei „genotypisch“ (das heißt von der Erbsubstanz) unterschiedliche „Linien“ beobachtet (Yamagata- und Victoria-Linie)⁵⁴. Influenza-A-Viren kommen auch bei anderen Säugern (insbesondere Schweinen) und bei Vögeln, insbesondere Wasservögeln, vor. Vögel stellen über das gesamte Jahr betrachtet das Hauptreservoir dar, da die Influenza bei ihnen ganzjährig vorkommen kann, während sie beim Menschen hingegen in der Regel saisonal auftritt.

Influenzaviren ändern aufgrund ungenauer Kopiervorgänge ihrer Erbsubstanz kontinuierlich ihre äußere Oberfläche. Die jährlich erneut stattfindenden Influenzawellen begründen sich nach heutiger Auffassung in erster Linie durch zwei verschiedene Prozesse der Veränderung der Virus-Oberflächenprotein HA und NA, die eine gegebenenfalls in den Vorjahren durch Infektionen mit einer Vorgängervariante erworbene Immunität umgehen:

Virus-Antigendrift (auftretend bei Influenza-A und -B) wird verursacht durch die Anhäufung von Punktmutationen im HA- oder NA-Gen. Dieser Drift wird verstanden als kontinuierlicher Prozess der Virusveränderung und führt jeweils zu eher geringeren Änderungen auf der Virusoberfläche⁵⁵.

Virus-Antigen-shift (auftretend nur bei Influenza-A) wird verursacht durch das Auftreten eines Influenzavirus, welches sich aus HA oder NA-Subtypen zusammensetzt⁵⁵. Dieser neue, genetisch sehr unterschiedliche Subtyp mit veränderter Virulenz trifft auf eine immunologisch unvorbereitete Population, damit besteht die Gefahr einer weltweiten Influenzaepidemie mit gegenüber den saisonalen Influenzawellen deutlich schwererem Verlauf (sogenannte Influenza-Pandemie). Ein Shift kann durch direkte Übertragung eines sonst nur bei Tieren vorkommenden Influenzavirus Subtypen auf den Menschen, oder durch die Bildung eines neuen Influenza-Subtyps nach genetischem Austausch zwischen menschlichen und tierischen Influenzaviren, auftreten⁵⁶.

Übertragung

Die Übertragung erfolgt sowohl durch Tröpfchen als auch durch Schmierinfektion. „Tröpfcheninfektion“ bedeutet, dass sich Influenzaviren im Sekret entzündeter Schleimhäute der Atemwege (obere Atemwege bzw. Nasen-Rachenraum und untere Atemwege bzw. Bronchien) befinden und von dort aus in kleinsten Tröpfchen ausgeniest oder ausgehustet werden, die dann auf die Schleimhäute eines ande-

ren Menschen gelangen und dort zu einer Infektion führen⁵⁷. Ebenso bedeutsam ist aber auch die „Schmierinfektion“, indem bei betroffenen Menschen Nasen- oder Atemsekret z.B. durch das Niesen oder Husten in die Hände auf Gegenstände wie etwa Türgriffe übertragen wird, so dass andere Personen damit in Berührung kommen. Von der Hand gelangen die im Sekret befindlichen Viren durch unwillkürliche Berührung an die Schleimhäute, was dann ebenfalls zur Infektion führt.

Influenza ist nicht nur innerhalb einer Spezies möglich, das heißt, zwischen Menschen bzw. bestimmten Tierarten untereinander, sondern auch speziesüberschreitend, insbesondere zwischen Menschen, Schweinen und Vögeln.

Krankheitsbild

Influenzaviren werden in den Epithelialzellen des Atmungsstraktes vermehrt; von dort aus gelangen sie in respiratorische Sekrete und werden mittels Niesen, Husten und Sprechen verbreitet⁵⁶. Die Inkubationszeit der Erkrankung ist kurz (ca. ein bis drei Tage)⁵⁸. Basierend auf experimentellen Influenzavirus-Infektionen gesunder Freiwilliger wurde geschätzt, dass ca. ein Drittel aller Infektionen asymptomatisch verlaufen⁵⁸. Das Krankheitsbild Influenza ist charakterisiert durch raschen Beginn von Fieber und Schüttelfrost, begleitet von Kopfschmerzen, Heiserkeit, Muskelschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl/- Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und trockenem Husten⁵⁶. Bei Kindern kann sich die Influenzavirus-Infektion auch durch eine unspezifische, fiebrige Erkrankung äußern, oder als Atemwegsinfektion, die klinisch nicht von anderen Erregern wie z.B. Parainfluenzaviren ausgelösten Infektionen unterscheidbar ist. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen treten bei Kindern besonders häufig auf⁵⁶. Von besonderer Relevanz sind die Komplikationen der Influenza-Erkrankung, die sich in erster Linie als respiratorische Komplikationen äußern (z.B. Influenzapneumonie; sekundäre bakterielle Pneumonien; Exazerbationen vorbestehender Atemwegserkrankungen, Mittelohrentzündung)⁵⁵. Nicht-respiratorische Komplikationen der Influenza sind z.B. Fieberkrämpfe, toxisches Schocksyndrom (assoziiert mit Staphylokokken-Infektionen), neurologische Komplikationen wie das Reye-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure-Einnahme), Postinfluenza-Enzephalitis, oder das Guillain-Barré-Syndrom. Die Häufigkeit von Komplikationen bei Kindern mit Influenza-Erkrankung variiert stark mit dem Lebensalter. So wurde beschrieben, dass die Häufigkeit von akuter Mittelohrentzündung bei Kindern <3 Jahre bei ca. 40 % lag, bei Kindern im Alter von drei bis sechs Jahren bei ca. 20 %; und bei Kindern im Alter von sieben bis 13 Jahren bei ca. 4 %. Die Häufigkeit von Pneumonien wurde in derselben Studie auf ca. 3 % (Kinder <3 und drei bis sechs Jahre) bzw. 1 % (sieben bis 13 Jahre) geschätzt.⁵⁹

Saisonale (epidemische) Influenza

Die Influenza tritt weltweit in der Regel als „saisonale“ bzw. „epidemische“ Influenza auf – in Deutschland bzw. Mitteleuropa fast ausschließlich in den Herbst- bzw. Wintermonaten (der Nordhalbkugel der Erde). In dieser Zeit kommt es zu einer – gegenüber anderen Infektionskrankheiten – relativ hohen Durchseuchung der Bevölkerung, was beispielsweise in der abgelaufenen Influenzasaison 2012/2013 zu geschätzt ca. 7,7 Millionen zusätzlichen ärztlichen Konsultationen führte, darunter ca. 1,2 Millionen Schulkinder von fünf bis 14 Jahre⁷.

Für diese ausgeprägte Saisonalität gibt es folgende Erklärungsansätze: die „Überlebensfähigkeit“ der Viren in Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit), das im Winter vermehrte Aufhalten von Menschen in geschlossenen Räumen und damit verbundener höherer Kontaktrate bzw. engerem Kontakt und schließlich ein im Winter gegenüber den Sommermonaten schwächeres Immunsystem. Die erstgenannte Hypothese wurde aktuell unterstützt durch eine Studie von Noti *et al.* 2013, die zeigte, dass höhere Luftfeuchtigkeit zu vermehrter Inaktivierung von Influenzaviren führt⁶⁰. Wenn ausgehustete oder ausgespiene Viren in trockenen (da geheizten) Räumen länger aktiv bleiben bzw. sich dort in Aerosolen befinden, und sich Menschen vermehrt in solchen Räumen aufhalten, ist eine effektivere Verbreitung der Influenzaviren naheliegend, und zwar sowohl aufgrund vermehrter Kontakte als auch aufgrund vermehrter Infektiosität pro Kontakt – den Grundparametern für die modellhafte Betrachtung der sogenannten „Basisreproduktionszahl“ R_0 („R null“). Dies gilt z.B. für Arztpraxen oder Notfallambulanzen in der Influenzasaison^{61; 62}.

Pandemische Influenza

Von der saisonalen bzw. epidemischen Influenza abzugrenzen ist die pandemische Influenza. Unter Pandemie wird zunächst eine Epidemie verstanden, die sich weltweit ausbreitet – was bereits für die saisonale Influenza regelhaft gilt. Neben dieser quantitativen Komponente beinhaltet „Pandemie“ jedoch noch einen qualitativen Aspekt, indem damit ein besonders schwerer Krankheitsverlauf assoziiert wird, wie z.B. bei der Influenzapandemie von 1918/1919, als weltweit geschätzt ca. 20 Millionen Menschen an der Influenza-Erkrankung starben⁵⁵.

Eine Influenza-Pandemie tritt in der Regel auf, wenn das Influenzavirus im Rahmen seiner Evolution einen Antigenshift durchläuft. Auf diese – gegenüber dem allmählichen Antigendrift bei der saisonalen Influenza – abrupt geänderte Antigenität ist die Immunabwehr der meisten Menschen nicht eingestellt. Solche Antigenshifts mit der Folge von Pandemien traten seit 1918 noch 1957, 1968, 1977 und zuletzt 2009 auf – als der seit 1977 vorherrschende H1N1-Subtyp durch den neuen Subtyp A(H1N1)pdm09 abgelöst wurde, welcher Genbestandteilen von Mensch, Vogel und Schwein enthält (daher sogenannte „Schweinegrippe“). Diese nach 1918 auftretenden Pandemien hatten allerdings deutlich milderen Auswirkungen, da die neuen Shift-Varianten gegenüber den saisonalen Drift-Varianten keine so wesentlich erhöhte Pathogenität wie 1918 aufwiesen.

Speziell Vogelgrippeviren (aviäre Influenzaviren) stellen eine anhaltende Pandemiegefahr dar, sobald sie bzw. ihre Genbestandteile (siehe oben) auf Menschen übertragen werden. In den vergangenen Jahren kam es mehrfach zu Ausbrüchen von aviärer Influenza beim Menschen, insbesondere nach 2004 mit A(H5N1) in Asien, mit hoher Morbidität und Mortalität, sowie zuletzt 2013 mit A(H7N9) in China. Jedoch waren bei H5N1, und scheinbar auch bei H7N9, die Viren zwar von Vögeln auf den Mensch übertragbar, nicht jedoch, in epidemiologisch relevantem Maße, von Mensch zu Mensch, so dass Pandemien bisher ausblieben.

Immunantwort und Vorbeugung

Eine Infektion mit Influenzaviren führt zu einer Immunantwort des humoralen Immunsystems (Bildung von Antikörpern) und des zellvermittelten Immunsystems. Dabei spielt das humorale Immunsystem mit der Bildung von Anti-Influenza-Antikörpern die entscheidende Rolle bei der Verhinderung von erneuten Infektionen mit dem Erreger, während das zellvermittelte System in erster Linie in Bezug auf die Vernichtung virusinfizierter Zellen aktiv ist und damit für die Genesung bei bereits eingetretener Infektion verantwortlich ist⁶³.

Nach durchgemachter Infektion besteht im Allgemeinen ein Schutz gegen den ursprünglichen Influenza-Erreger („Immungedächtnis“). Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der Influenzaviren (Antigendrift/-shift) lässt sich hieraus aber kein Schutz vor zukünftigen Neuinfektionen mit antigenetisch veränderten Influenzaviren ableiten. Im Allgemeinen besteht gegenüber der Neuinfektion mit einem Influenzavirus desselben Subtyps (z.B. H3N2) noch ein gewisser Schutz (abhängig vom Ausmaß der Antigendrift-bedingten Veränderung des Virus), nicht aber gegenüber neuen Antigenshift-bedingten Subtypen. In einer Population neu auftretende Subtypen sind daher mit einer besonders großen Pandemie-Gefahr verbunden.

Um wirksam vor einer Influenza-Erkrankung zu schützen, erfolgt eine Influenzaschutzimpfung. Ideales Ziel einer Impfung wäre die Ausrottung (Eradikation) der Infektion, was bei der Influenza aber schon aufgrund des Tier-Reservoirs nicht möglich ist. Daher verfolgt eine Influenzaschutzimpfung grundsätzlich zwei Ziele: den Individualschutz der geimpften Person und den Herdenschutz. Mit Herdenschutz wird der Umstand beschrieben, dass sich in einer Population eine Infektionskrankheit umso schwerer ausbreitet, je mehr Individuen gegen diese Krankheit bereits immun sind. Die Infektionskrankheit überträgt sich von bereits infizierten – und damit selbst infektiösen – Individuen auf noch nicht infizierte bzw. susceptible Individuen. Die Dynamik der Übertragung in einer Population hängt dabei von den Parametern „Anzahl der Kontakte“ (von infektiösen zu susceptible Individuen) und „Infektiosität pro Kontakt“ ab. Durch Impfung möglichst vieler Individuen reduziert sich folglich die Anzahl potenziell infektiöser Kontakte, und die Infektion breitet sich langsamer aus. Dadurch profitieren auch die ungeimpften Individuen indirekt, weswegen man in diesem Zusammenhang auch von indirekten Effekten einer Impfung spricht.

Der jährliche Antigendrift ist verantwortlich dafür, dass die Influenzaschutzimpfung im Prinzip jährlich wiederholt werden muss, weil der hierdurch angeregte Immunschutz oft nur gegen die aktuelle Variante aber nicht gegen neue Antigendrift-Varianten wirksam ist.

Auf dem Markt verfügbare saisonale Influenza-Impfstoffe können eingeteilt werden in inaktivierte Impfstoffe (auch als Totimpfstoffe bezeichnet) und Lebend-Impfstoffe (lebend-attenuiert und kälteadaptiert). Angepasst an das Influenza-Infektionsgeschehen der letzten Jahrzehnte enthalten sie Antigen-Material von zwei Influenza-A-Stämmen (H1N1 und H3N2), und von einer Influenza-B-Stammlinie (daher sogenannte trivalente Impfstoffe). Vor kurzem neu zugelassen wurden tetravalente Impfstoffe, die Antigen-Material von beiden Influenza-A-Stämmen und von zwei Influenza-B-Stammlinien (Victoria und Yamagata) enthalten.

Inaktivierte Influenza-Impfstoffe stehen in unterschiedlichen Formen zur Verfügung: als Ganzvirusimpfstoff (*whole virion*), Spaltimpfstoff (*split-virion*) oder Untereinheitenimpfstoff (*subunit*)⁶⁴. Bei allen drei Varianten ist keine Vermehrungsfähigkeit des Virus mehr gegeben, sie werden daher als inaktiviert bezeichnet. Zum Teil enthalten inaktivierte Influenza-Impfstoffe Adjuvantien (eingesetzt z.B. im Rahmen der Influenza-Pandemie 2009), die das Ansprechen des Immunsystems (Immunantwort) auf die Impfung erhöhen – dies ermöglicht eine Reduktion der im Impfstoff enthaltenen Antigenmenge, die bei Massen-Impfungen auf Bevölkerungsebene angesichts beschränkter Produktionskapazitäten eine kritische Größe darstellen kann. Die derzeit zugelassenen inaktivierten Impfstoffe müssen parenteral appliziert (unter die Haut gespritzt) werden.

Im Gegensatz zu inaktivierten Influenza-Impfstoffen ist beim Lebend-Impfstoff die Replikationsfähigkeit des Virus im Prinzip erhalten. Grundlage für Lebend-Impfstoffe ist die Entwicklung eines kälteadaptierten Ausgangs-(master-)Stammes, der als Primärstamm für die für die spätere, jährliche Produktion des Influenza-Impfstoffs dient⁶⁴. Dieser abgeschwächte Virus-Stamm kann sich dann nur noch „kälteadaptiert“ in der Schleimhaut der oberen Atemwege replizieren, wo die Temperatur von 32 bis 33°C nicht übersteigt nicht aber bei der Körperkerntemperatur von 37°C⁶⁵. Genetische Grundlage dieser veränderten Viruseigenschaften sind Mutationen an mehreren Stellen der für die inneren Virusbestandteile kodierenden Gene⁶⁵. Für diesen adaptierten Impfstoff ist als möglicher Vorteil gegenüber inaktivierten Impfstoffen diskutiert worden, dass die Induktion der humoralen und zellvermittelten Immunantwort mehr der Immunantwort nach einer „natürlichen“ Infektion mit zirkulierenden Influenzaviren ähnelt⁶³. Dies gilt insbesondere für die Stimulation der mukosalen Immunantwort, wobei der Applikation auf die Nasenschleimhaut ein zusätzlicher positiver Effekt zugeschrieben wird⁶³.

Für die Produktion der saisonalen Influenza-Impfstoffe erfolgt jährlich (Ende Februar für die Nordhalbkugel) eine Empfehlung der WHO zu den für die kommende Influenzasaison vermutlich relevanten Influenza-Stämmen (basierend auf einer kontinuierlichen, weltweiten Influenza-Surveillance). Danach werden mittels genetischer Kombination des Ausgangsvirus (Master-Stamm) mit den antigenetisch relevanten Bestandteilen der jeweiligen saisonalen Influenza-Erreger und der anschließenden Vermehrung dieses Impfstoff-Virus die jeweiligen saisonalen Influenza-Impfstoff-Chargen produziert⁶⁴. Nicht immer stimmen die später tatsächlich zirkulierenden Influenza-Stämme mit den WHO-Vorhersagen überein – solche falschen Vorhersagen beeinflussen die Schutzwirkung des Impfstoffs negativ, was auch für die Validität von Impfstoff-Studien ein Problem darstellen kann.

Neben der Impfung – als pharmakologische Intervention – gibt es noch weitere – nichtpharmakologische Präventionsmaßnahmen, darunter individuelle Barrieremaßnahmen wie das Tragen von Atemschutzmasken, Händedesinfektion zur Reduktion der Übertragung durch Schmierinfektion oder soziale Distanzierungsmaßnahmen wie etwa Schulschließungen. All diese Maßnahmen bieten, verglichen mit der Impfung, für das Individuum nur einen unzuverlässigeren Schutz, können jedoch vor allem im Falle einer Pandemie die Ausbreitungsdynamik positiv beeinflussen⁶⁶.

Bedeutung von Kindern

Die Influenza breitet sich in den unterschiedlichen Altersgruppen mit unterschiedlicher Dynamik aus, wobei Kinder eine wesentliche Rolle spielen. Zunächst erfolgt eine Ausbreitung insbesondere zwischen Schulkindern untereinander und anschließend sodann von den Schulkindern in die Haushalte hinein, was insgesamt zu 50–60 % der Infektionen führt (die restlichen Prozente verteilen sich auf andere Schauplätze wie Arbeitsplatz oder öffentliches Leben⁶⁷).

Innerhalb des Kindesalters ist zu beobachten, dass die Prävalenz von Antikörpern gegen Influenza im ersten Lebensjahr bis zu 60 % beträgt (vermutlich basierend auf mütterlichen Antikörpern), dann im zweiten und dritten Lebensjahr auf um 50 % zurückgeht, um sich ab dem sechsten Lebensjahr bei 90 %, und von da ab auf praktisch 100 %, einzupendeln⁶⁸; auf der Basis von über 1.000 kindlichen Serumproben).

Speziell die unter fünf Jahre alten Kinder stehen wegen ihrer höheren Anfälligkeit im Fokus. Weigl *et al.* (2002) errechneten für eine deutsche Bezugsgruppe eine kumulative Inzidenz von Hospitalisierungen von Kindern bis zum Alter von fünf Jahren von 1 bis 1,5/1000, einer Rate, die mit damaligen Raten in den USA vergleichbar war⁶⁹. Poehling *et al.* (2006) gehen bei unter Fünfjährigen sogar von einer jährlichen Hospitalisierungsrate von 0,9/1.000 aus, sowie von Inanspruchnahmen von Notaufnahme bzw. ambulanter Versorgung, je nach Schwere der Saison, von 6 bis 27 bzw. 50 bis 95 pro 1.000 aus⁶.

Basierend auf derartigen Befunden werden Kinder, sowohl aufgrund ihrer eigenen Krankheitslast als auch aufgrund ihrer Rolle bei der Verbreitung von Influenza in andere Altersgruppen, als besonders wichtige Zielgruppe für eine Influenzaschutzimpfung diskutiert⁷⁰. Da sich die Influenza nicht gleichmäßig über die gesamte Population bzw. über alle Altersstufen ausbreitet, sondern vornehmlich zunächst bei den Kindern, könnte eine Impfung von Kindern einen gezielteren Effekt auf den Herdenschutz erbringen.

3 Forschungsfragen

3.1 Medizinische Forschungsfragen

Ziel dieses HTA ist die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des nasal zu verabreichenden LAIV zur Vorbeugung gegen Influenza-A (Subtypen H1N1 und H3N2) und -B bei Kindern und Jugendlichen ab 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr⁹:

- Wie ist die Wirksamkeit (*Efficacy*) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?
- Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?

Die eingeschlossenen Studien sollen hinsichtlich ihrer methodischen Transparenz, ihres Designs und ihrer Qualität untersucht werden. Es gilt zu klären, inwieweit sie für die Beantwortung dieser Fragestellungen geeignet sind und den Anforderungen genügen. Weiterhin soll geklärt werden, ob und inwieweit die Analyseergebnisse auf in den Studien bislang nicht berücksichtigte Populationen übertragbar sind.

3.2 Epidemiologische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Effectiveness*) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdenschutz)?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

3.3 Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- Wie ist die Kosteneffektivität einer Impfung gegen Influenza von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr generell zu beurteilen?
- Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?
- Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?
- Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?

3.4 Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen

Eine wesentliche Zielsetzung von HTAs ist die Abschätzung ethischer und sozialer Folgen der Implementierung einer Technologie zur Gesundheitsversorgung⁷¹. Hierbei können vielfältige Leitfragen gestellt werden (vergleiche beispielsweise Hofmann *et al.* (2005)⁷², Saarni *et al.* (2008)⁷³), die im Hinblick auf ihre Relevanz für die Anfangs definierten Fragestellungen berücksichtigt wurden. Insbesondere folgende Fragestellungen wurden dabei identifiziert:

- Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arzthinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?

- Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz (Herdenchutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?
- Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?
- Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?

4 Methodik

Als Vorarbeit zum vorliegenden HTA-Bericht wurden zunächst die vorliegenden impfbezogenen HTA-Berichte zu Masern, Mumps, Röteln (MMR) 2007 (Nr. 62/138)⁷⁴, Pneumokokken 2008 (005/202)⁷⁵ und Humanen Papillomaviren (HPV) 2009 (83/234)⁷⁶ im Hinblick auf Analogien durchgesehen. Die vorliegende Arbeit gründet sich auf eine systematische Literaturrecherche in wissenschaftlichen Datenbanken, in der in einem mehrstufigen und standardisierten Verfahren relevante Artikel erfasst, ausgewählt und ausgewertet wurden (gemäß DIMDI-HTA-Handbuch 2008⁷⁷, Kap. 3.7, S.11).

4.1 Methodik der Literaturrecherche

4.1.1 Suchbegriffe und Suchstrategie

Alle Suchbegriffe und –algorithmen befinden sich im Anhang 11.1 und 11.2.

4.1.2 Abgefragte Datenbanken

Relevante Publikationen wurden über eine strukturierte Datenbankrecherche sowie mittels Handrecherche identifiziert. Für die strukturierte Recherche wurden mithilfe der Suchoberfläche des DIMDI 20 relevante Datenbanken systematisch durchsucht: DAHTA, INAHTA, NHSEED, CDAR94, CDSR93, AR96, AZ72, BA00, CB85, CC00, CCTR93, CV72, GA03, EA08, ED93, EM00, IN00, IS00, ME00, MK77. Eine ergänzende Handrecherche erfolgte bei internationalen HTA-Organisationen, Medline und Google-Scholar.

4.1.3 Praktische Durchführung

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach den standardisierten Vorgaben des DAHTA/DIMDI. Die Suche wurde am 19.07.2013 durchgeführt und erstreckt sich auf den Zeitraum ab 2000. Als Ergänzung zu dieser Recherche wurden alle systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zur Wirksamkeit von lebend-attenuiertem Impfstoff, die durch die Datenbankrecherche ermittelt wurden, nach weiteren relevanten Publikationen, auch aus der Zeit vor 2000, durchgesehen. Diese wurden dann ohne zeitliche Beschränkung berücksichtigt.

Nach Durchsicht der Volltexte wurde eine ergänzende Handrecherche in den Literaturverzeichnissen der jeweiligen Studien durchgeführt. Mit den dort identifizierten, potenziell verwertbaren Artikeln wurde analog zur Hauptrecherche verfahren.

Eine automatisierte Duplikateliminierung erfolgte zwischen den Datenbanken. Die resultierenden Treffer wurden nachfolgend händisch auf weitere Duplikate durchsucht und abschließend auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – des Abstracts nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei unabhängigen Reviewern gesichtet.

Die verbliebenen Textstellen wurden als Volltext bestellt und ebenfalls auf Basis der Ein- bzw. Ausschlusskriterien von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern durchgesehen.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen und im Volltext ausgewerteten Publikationen wurde mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien geprüft und zusammengefasst.

Für die Bearbeitung der medizinischen Fragestellungen wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sowie Meta-Analysen von RCT verwendet. Nicht-randomisierte Studien wurden, bei Erfüllen der sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien, aber im epidemiologischen Teil berücksichtigt.

Bei epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Studien wurde geprüft, ob die eingeschlossenen Studien das Potenzial zur Beantwortung der Fragestellung haben. Auch bei Publikationen mit ethischem, sozialem oder juristischem Schwerpunkt mussten diese Kriterien hinlänglich erfüllt werden.

4.1.4 Umgang mit „Fremdtreffern“

Artikel, die in den jeweiligen primären Trefferlisten zwar nicht als gültig für den jeweiligen HTA-Teil, jedoch als gegebenenfalls gültig für einen anderen HTA-Teil erschienen, z.B. potenzielle epidemiologische Treffer in der primären medizinischen Trefferliste, wurden dem jeweils anderen HTA-Teil-Bearbeiter weitergeleitet und von diesem wie die „originalen“ Treffer bewertet.

4.1.5 Ergänzende Recherche

In der ursprünglichen systematischen Literaturrecherche in Datenbanken wurde für den lebend-attenuierten Impfstoff als Suchbegriff unter anderem das Akronym „laiv“ verwendet. In der dadurch gefundenen Literatur fanden sich jedoch auch die Akronyme „caiv“ und „tiiv“. Daher erfolgt am 23.10.2013 eine Sensitivitätsrecherche in Medline, ohne Filter (insbesondere keine zeitlichen), als Freitextsuche mit folgenden Suchbegriffen: „caiv“ (85 Treffer), „caiv-t“ (35 Treffer), „caivt“ (177 Treffer), „tiiv“ (15 Treffer), „tiiv-l“ (0 Treffer), „tiivl“ (1 Treffer).

Die 85 Treffer zu „caiv“ wurden anhand von Suchbegriffkombinationen mit „attenuated“ und „influenza“, sowie zusätzlich stichprobenartig, überprüft. Dabei fanden sich keine relevanten neuen Artikel, bzw. nur Artikel, die bereits mit der regulären Suche erfasst worden waren. Die Treffer zu „caiv-t“ waren bereits durch „caiv“ erfasst. Bei den Treffern zu „caivt“ handelte es sich bei stichprobenartiger Überprüfung jeweils nicht um für die Fragestellung relevante Themen. Die 15 Treffer zu „tiiv“ ergaben keinen nicht bereits erfassten Artikel. Bei Suche nach „tiivl“ fand sich ein Artikel: McCarthy *et al.* (2004)⁷⁸. Dieser war ebenfalls mit der regulären Suche erfasst worden.

Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass die durchgeführte systematische Recherche weiterhin als ausreichend sensitiv gelten kann. Im Folgenden wird daher einheitlich der Begriff „LAIV“ für den Lebendimpfstoff verwendet. Gleiches gilt auch für den inaktivierten Impfstoff („TIV“).

Eine zusammenfassenden Übersicht zu den unterschiedlichen Begrifflichkeiten liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über die in der Literatur verwendeten Begrifflichkeiten zu den Impfstoffen

Lebendimpfstoff	Inaktivierter Impfstoff
LAIV -> live-attenuated influenza vaccine	TIV -> trivalent inactivated influenza vaccine
CAIV(-T) -> cold-adapted influenza vaccine (trivalent)	TIIV -> trivalent <i>inactivated</i> influenza vaccine
TIIV -> trivalent <i>intranasal</i> influenza vaccine	IIV -> inactivated influenza vaccine
TIIV-L -> trivalent intranasal influenza vaccine, live	IIV-T -> inactivated influenza vaccine, trivalent
TIIVL -> trivalent intranasal influenza vaccine, live	

4.2 Methodik der Literaturbewertung

4.2.1 Selektion der Rechercheergebnisse

Zunächst wurden die gefundenen Artikel anhand der Titel von zwei Gutachtern unabhängig voneinander nach Relevanz für die Themenstellung vorausgewählt („Erstselektion“). Sodann wurden die vorausgewählten Artikel, ebenfalls von zwei Gutachtern unabhängig voneinander, anhand der Abstracts näher bewertet („Zweitselektion“). Die Volltexte der verbliebenen Artikel wurden bestellt und von dem für den jeweiligen HTA-Teil zuständigen Autor im Volltext durchgesehen und nochmals bewertet („Drittselektion“). Die danach verbliebenen Artikel wurden schließlich zur Beantwortung der Fragestellungen ausgewertet.

Für die Auswahl der zu bestellenden Literatur wurden folgende Einschlusskriterien nach dem PICO-Schema⁷⁹ ergänzt und durch weitere Vorgaben zu Studientyp und Setting definiert:

Tabelle 2: Einschlusskriterien nach PICO-Schema

<p>Participant (Patient/Proband)</p>	<p><i>Indikation:</i> Prävention von Influenza-A- (H1N1 und H3N2) und -B-Erkrankung beim Menschen</p> <p><i>Alter:</i> Studien, die Kinder im Alter bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen haben</p>
<p>Intervention (Intervention/ Exposition)¹</p>	<p><i>eng:</i> Trivalentes LAIV gegen Influenza-A-H1N1, H3N2, und -B. kälteadaptiert; temperatur-sensitiv; attenuiert Master Donor Viren A/Ann Arbor/6/60 und B/Ann Arbor/1/66. Applikationsform: intranasal</p> <p><i>Dosierung:</i> ca. 10⁷ fluorescent focus units (FFU) je Stamm</p> <p><i>weit:</i> Jeglicher Impfstoff in der o.g. Indikation</p>
<p>Comparison (Vergleichs- intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Nicht-Impfung • andere Impfstoffe • trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine (TIV)
<p>Outcomes (Zielkriterien)</p>	<p><u>Medizinischer Teil:</u> <i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • laborbestätigte Influenza-Erkrankung • Lebensqualität (auf Basis objektiver Messungen oder Eigenberichten) • sonstige patientenrelevante Endpunkte <p><i>Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (<i>adverse event</i>, AE) • Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem schwerwiegenden, unerwünschten Ereignis (SAE) • Anzahl Studienteilnehmer mit mindestens einem AE, das zum Absetzen der Studienmedikation und/oder zur Beendigung der Studienteilnahme führte • sonstige patientenrelevante AE <p><u>Epidemiologischer Teil:</u> <i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (inklusive Inzidenz von Influenza-Erkrankungen, ILI/ARI sowie deren Komplikationen, Folgeerkrankungen/Komplikationen) • Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (inklusive Arztkontakte, Hospitalisierungen) • Lebensqualität (auf Basis objektiver Messung oder Eigenbericht) • sonstige patientenrelevante Endpunkte • Herdenschutz <p><i>Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AE in Assoziation mit der Influenzaschutzimpfung <p><u>Ökonomischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (Zusatz-)Kosten je Effekteinheit (wie zum Beispiel gewonnene Lebensjahre, verhinderte Ereignisse, vermiedene Todesfälle, gewonnene QALY) • Kosteneinsparungen und entsprechende Verhältnisse <p><u>Ethik, Soziales, Juristik:</u> Studien über die gesundheitsbezogenen Themen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewusstsein • Perspektiven • Präferenzen • Verhalten • Akzeptanz

	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärungspflichten • Haftungsrisiken • (Menschen-)Rechte • Kinderrechte • Elternrechte • Recht auf Aufklärung • Recht auf Sicherheit / Wirksamkeit von Arzneimitteln • Entscheidungsfreiheit • Kostenerstattung • Zugangsbarrieren
<p>¹ Für die Abschnitte: Epidemiologie, Gesundheitsökonomie sowie Ethik / Soziales / Juristik kann bei unzureichender Evidenzlage zu LAIV („eng“), in den unter Zielkriterien definierten Endpunkten, die Ausweitung der Einschlusskriterien auf Influenza-Impfstoffe im Allgemeinen („weit“) erfolgen.</p> <p>ARI, akute respiratorische Infektion; FFU, fluoreszierende Zellfoci; ILI, grippeähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente, inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Zu den Einschlusskriterien gemäß PICO-Schema wurden weitere Vorgaben definiert, die den Einschluss relevanter Textstellen präzisieren (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Weitere Vorgaben für den Einschluss

Studientyp	<p><u>Medizinischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT und Meta-Analysen von RCT • Re-Analysen von RCT (z.B. Re-Analysen bezogen auf eine für den HTA relevante Alters-Subgruppe).¹ • Meta-Analysen werden aufgenommen, wenn ausschließlich Daten relevanter Primärstudien einbezogen worden waren. • Zusätzlich werden HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten im Volltext erfasst, um sie nach Hinweisen auf weitere RCT oder Meta-Analysen von RCT zu screenen. <p><u>Epidemiologischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidemiologische Studien (inklusive Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, Prävalenzstudien, ökologische Studien, Self-Controlled-Designs) • Meta-Analysen/Meta-Regressionsanalysen von epidemiologischen Studien, • HTA-Berichte • systematische Übersichtsarbeiten <p><u>Ökonomischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alle gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien zur Impfung von Kindern gegen (saisonale) Influenza berücksichtigt, soweit es sich um_ • Kosten-Effektivitäts-Analysen (Cost-effectiveness analyses (CEA)) • Kosten-Nutzwert-Analysen (Cost-utility analyses (CUA)) • Kosten-Nutzen-Analysen (Cost-benefit analysis (CBA)) oder • Kosten-Vergleichs-Analysen (Cost Comparison analyses (CCA)) • auf Basis von klinischen Studien, Beobachtungsstudien, Sekundärdatenanalysen oder Modellierungen handelt. <p><u>Ethik / Soziales / Juristik:</u> Berücksichtigt werden alle Studien, die einen Beitrag zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragestellungen leisteten.</p>
Setting¹	<p><u>Medizinischer Teil:</u> Alle Regionen</p> <p><u>Sonstige Teile:</u> <i>eng:</i> Deutschland <i>weit:</i> Europa, USA, Kanada, Australien</p>

Publikationssprache	deutsch oder englisch
Publikationstyp²	Vollpublikation
¹ "Randomisierte Studie" bezieht sich hier nur auf Studien, in denen die einzelnen Studienteilnehmer randomisiert wurden. Studien, in denen Personengruppen, wie z. B. Schüler einer Schule, zufällig auf die eine oder andere Intervention aufgeteilt wurden (sog. Cluster-randomisierte Studien) werden für den medizinischen Teil nicht berücksichtigt, können aber im epidemiologischen Teil berücksichtigt werden. ² Für die Abschnitte: Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Ethik / Soziales / Juristik kann bei unzureichender Evidenzlage zu LAIV („eng“) in den unter Zielkriterien definierten Kriterien die Ausweitung der unter Exposition genannten auf Influenza-Impfstoffe im Allgemeinen („weit“) erfolgen. ³ Zusätzlich werden HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten im Volltext erfasst, um sie nach Hinweisen auf weitere RCT oder Meta-Analysen von RCT zu untersuchen CBA, Kosten-Nutzen-Analyse (<i>Cost-Benefit Analysis</i>); CCA, Kosten-Vergleichs-Analyse (<i>Cost-Comparison Analysis</i>); CEA, Kosten-Effektivitäts-Analyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); CUA, Kosten-Nutzwert-Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); HTA, Health Technology Assessment; RCT, randomisierte kontrollierte Studie	

Ausgeschlossen wurden (analog gemäß PICO-Schema siehe oben):

Tabelle 4: Ausschlusskriterien nach PICO-Schema

Participant (Patient/Proband)	<p><i>Indikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die sich auf monovalente oder bivalente LAIV beziehen • Studien mit LAIV, die nicht auf den Master Donor Viren A/Ann Arbor/6/60 und B/Ann Arbor/1/66 basiert (z.B. LAIV russischer Herkunft / Donor Strains A/Leningrad/134/17/57 bzw. B/Leningrad/14/55) • Influenzaviren H5N1 und H7N9 • Influenza bei Tieren <p><i>Alter:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die keine Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen haben • Nicht berücksichtigt werden im ethischen, sozialen und juristischen Teil monozentrische Studien sowie Studien, die lediglich in einer Region / an einem Ort durchgeführt wurden.
Intervention (Intervention/Exposition)¹	<p><i>eng:</i></p> <p>Studien, die sich nicht auf LAIV beziehen</p> <p><i>weit:</i></p> <p>Studien, die sich nicht auf Influenza-Impfstoffen beziehen</p>
Comparison (Vergleichs-intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Studien, die einen Vergleich verschiedener medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen vornehmen, ohne dass LAIV eine der Therapieoptionen ist • Nicht-analytische, einarmige Studien ohne Vergleichs-/Referenzgruppe
Outcomes (Zielkriterien)	<ul style="list-style-type: none"> • Studien, die keinen der unter den Einschlusskriterien definierten Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte berichtet haben • Surrogatparameter der klinischen Wirksamkeit (z.B. Anstieg des Antikörpertiters nach Impfung) • Nicht berücksichtigt wurden im ethischen, sozialen und juristischen Teil Studien, die sich auf den Pandemiefall oder den Zugang von Bevölkerungsminderheiten zur Influenzaschutzimpfung bezogen.
<p>¹Für die Abschnitte: Epidemiologie, Gesundheitsökonomie, Ethik / Soziales / Juristik konnte bei unzureichender Evidenzlage zu LAIV („eng“) in den unter Zielkriterien definierten Endpunkten die Ausweitung der Einschlusskriterien auf Influenza-Impfstoffe im Allgemeinen („weit“) erfolgen. LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine</p>	

Zu den Einschlusskriterien gemäß PICO-Schema wurden weitere Vorgaben definiert, die den Einschluss relevanter Textstellen präzisieren (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Weitere Vorgaben für den Ausschluss

Studientyp	<p><u>Für den epidemiologischen Teil:</u> RCT¹</p> <p><u>Für alle Bereiche:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-analytische, einarmige Studien ohne Vergleichs-/Referenzgruppe • Studien, die keine Berechnung von Effektmaßen vorgenommen haben • Tierexperimente
Setting	<p><u>Alter:</u> Studien, die zwar Kinder bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingeschlossen haben, aber keine altersstratifizierten Analysen für diese Zielpopulation berichten</p> <p><u>Region:</u> Alle anderen Länder²</p>
Publikationssprache	andere als deutsch oder englisch
Publikationstyp	<p><u>Für den gesundheitsökonomischen Teil:</u> systematische Übersichtsarbeiten</p> <p><u>Für alle Bereiche:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-systematische Übersichtsarbeiten, Kommentare, Briefe, Fallberichte oder -serien, Diskussions- oder Editorialbeiträge, Methodikartikel • Konferenzbeiträge (Abstracts, Vorträge, Poster), zu denen keine Volltextpublikationen verfügbar sind • Studien mit unzureichenden Angaben zur Methodik • Duplikate
<p>¹ Diese werden im medizinischen Teil berücksichtigt. ² Außer medizinischer Teil, hier alle Länder eingeschlossen. RCT, randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Alle im Volltext durchgesehenen und anhand der vorgenannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigten Studien wurden standardisiert hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet.

Eine Dokumentation der in der „Erstselektion“ bzw. „Zweitselektion“ ausgeschlossenen Artikel erfolgt im HTA-Bericht nur numerisch, bzw. ohne Angabe der Ausschlussgründe.

Alle anhand der Volltexte ausgeschlossenen Studien werden mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang aufgelistet.

Die Beurteilung der Qualität der medizinischen, epidemiologischen und ökonomischen Studien erfolgte mittels anerkannter Standards zur systematischen Bewertung wissenschaftlicher Studien. Zur Bewertung der nach der Drittselektion verbliebenen Literatur wurden die in den Anhängen 11.5ff. standardisierten Checklisten verwendet.

4.2.2 Bewertung der medizinischen Studien

Zur Bewertung der methodischen Qualität medizinischer Studien werden Checklisten der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* (kurz: *German Scientific Working Group*) verwendet. Dabei kommen die im Anhang aufgeführten Checklisten (siehe Abschnitt 11.5) zum Einsatz.

Kriterien bei der Beurteilung von Primärstudien:

- Auswahl der Studienteilnehmer (z. B. eindeutige und ausreichende Definition der Einschlusskriterien, valide und zuverlässige Erfassung des Erkrankungsstatus)
- Zuordnung und Studienteilnahme (z. B. Beschreibung der Randomisierung)
- Intervention (z. B. Verwendung von Placebos; Verblindung)
- Endpunktmessung (z. B. valide und zuverlässige Erfassung der Endpunkte?)
- *Drop-outs* (z. B. Auflistung der Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern)

- Statistische Analyse (z. B. korrekte und ausreichende Dokumentation der analytischen Verfahren)

Kriterien bei der Beurteilung von Meta-Analysen oder gepoolten Anaysen:

- Fragestellung (Relevanz in Bezug auf die eigene Fragestellung)
- Informationsgewinnung (z. B. ausreichende Dokumentation genutzter Quellen)
- Bewertung der Information (z. B. Berücksichtigung der Validitätskriterien)
- Quantitative Informationssynthese (z. B. Angabe des gegebenenfalls verwendeten Meta-Analyseverfahrens)
- Qualitative Informationssynthese (nachvollziehbare Dokumentation der Informationssynthese)
- Schlussfolgerungen (z. B. kritische Bewertung methodischer Limitationen).

Zur Evidenzbewertung der medizinischen Artikel wurde zusätzlich die von der *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Grading Review Group* entwickelte Klassifizierung verwendet (siehe auch Tabelle 6). Die eingeschlossenen Berichterstattungen über Studien werden entsprechend der im Anschluss aufgeführten Evidenzgrade eingeteilt. Die höchste Bewertung (1++) wurde Primärstudien nur dann zugesprochen, wenn diese die strengen Qualitätsanforderungen an eine pivotale Studie im Sinne der European Medicines Agency (EMA)-Guidance *Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*⁸⁰ erfüllten.

Tabelle 6: Evidenzbewertung

Grad der Evidenz	
1++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen, systematische Reviews von RCT oder RCT mit einem sehr geringen Risiko einer Verzerrung
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von RCT oder RCT mit einem geringen Risiko einer Verzerrung
1-	Meta-Analysen, systematische Reviews von RCT oder RCT mit einem hohen Risiko einer Verzerrung
2++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko für Störvariablen, Verzerrungen oder Zufälligkeiten und einer hohen Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko für Störvariablen, Verzerrungen oder Zufälligkeiten und einer moderaten Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Störvariablen, Verzerrungen oder Zufälligkeiten und einer signifikanten Wahrscheinlichkeit eines nicht-kausalen Zusammenhangs
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallbericht-Serien
4	Experten-Meinung
RCT, randomisierte, kontrollierte Studie	

4.2.3 Bewertung der epidemiologischen Studien

Die epidemiologischen Studien wurden anhand der Checkliste für medizinische Primärstudien der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (German Scientific Working Group)* (siehe Anhang) überprüft. Studien, die die dort genannten methodischen und inhaltlichen Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Ansonsten erfolgte die zusammenfassende Bewertung entsprechend der vorgenannten SIGN-Klassifizierung.

4.2.4 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien orientiert sich an den *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment*⁸¹ sowie der *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations*⁸².

4.2.5 Bewertung der ethischen, sozialen und juristischen Studien

Für die Qualitätsbewertung von ethischen, sozialen und juristischen Studien sind, im Gegensatz zu klinischen, epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Studien, keine anerkannten Instrumente bzw. etablierte Qualitätskriterien vorhanden, die ein vergleichbares systematisches Vorgehen ermöglichen würden. Aus diesem Grund wurde auf eine Qualitätsbewertung verzichtet. Allerdings wurden alle über die systematische Recherche identifizierten Studien im Hinblick auf ihre Relevanz für die Fragestellung untersucht und anhand der PICO-Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien im ethischen, sozialen und juristischen Bereich analysiert und lediglich berücksichtigt, wenn die vorab definierten Kriterien erfüllt waren.

5 Ergebnisse

5.1 Quantitative Ergebnisse

Auf der Grundlage der beschriebenen Suchstrategie wurden in der systematischen Literaturrecherche identifiziert:

- 375 medizinische Treffer,
- 1.228 Treffer zum Themenbereich Epidemiologie,
- 474 ökonomische Veröffentlichungen und
- 411 Treffer im Bereich Ethik, Soziales und Juristik.

Zusätzlich ergaben sich über die Abfrage der Datenbanken 21 HTA- und Cochrane-Berichte, die zum Teil auch in der systematischen Suche enthalten waren und komplett dem gesundheitsökonomischen Teil zugeordnet wurden.

Von den 375 medizinischen Primärtreffern zu klinischen Studien wurden insgesamt zwölf für den epidemiologischen Teil als relevant betrachtet. Davon wurden elf zur Volltextdurchsicht eingeschlossen. Aus der Suche für den epidemiologischen Teil wurden zwei Treffer als potenziell relevant für den medizinischen Teil gekennzeichnet: Piedra *et al.* (2002)⁸³ und DiazGranados *et al.* (2012)⁸⁴.

Zudem wurden fünf Studien (Wiggs-Stayner *et al.* (2006)⁸⁵; Davis *et al.* (2008)⁸⁶; King *et al.* (2005)⁸⁷; King *et al.* (2006)⁸⁸; Mears *et al.* (2009)⁸⁹) mit der Zielgröße „Schulfehlzeiten“ als potenziell relevant für ethischen, sozialen und juristischen Teil gekennzeichnet. Es ergaben sich keine Fremdtreffer für den gesundheitsökonomischen Teil.

Diese sogenannten „Fremdtreffer“ wurden für die weitere Bewertung im jeweiligen Bereich berücksichtigt.

Im Rahmen einer ergänzenden Handrecherche wurden eine zusätzliche medizinische, zwei epidemiologische und eine ökonomische Veröffentlichung als relevant identifiziert, deren Volltexte in die Bewertung eingeschlossen wurden.

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Fragestellung sowie der methodischen Qualität wurden 37 von 74 medizinischen Volltexten für die Bewertung eingeschlossen, die über die Ergebnisse von 22 klinischen Studien berichten. Für den epidemiologischen Teil ergaben sich 16 aus 23 Studien (enge Definition), die für die weitere Bewertung herangezogen wurden. Aus den insgesamt 46 ökonomischen Volltexten für den gesundheitsökonomischen Teil wurden 27 Publikationen eingeschlossen. Für den Bereich Ethik, Soziales und Juristik ergaben sich sieben relevante Studien.

Die insgesamt eingeschlossenen 374 medizinischen Publikationen berichten über die Ergebnisse von 22 RCT, in denen LAIV mit Placebo oder TIV oder sonstigen Komparatoren verglichen wurde.

Alle im Rahmen der Volltextanalyse ausgeschlossenen Publikationen finden sich zusammen mit den Ausschlussgründen im Anhang.

Im Folgenden werden die quantitativen Ergebnisse dargestellt. Abbildung 3 zeigt den Rechercheprozess und gibt einen Überblick über die quantitativen Resultate.

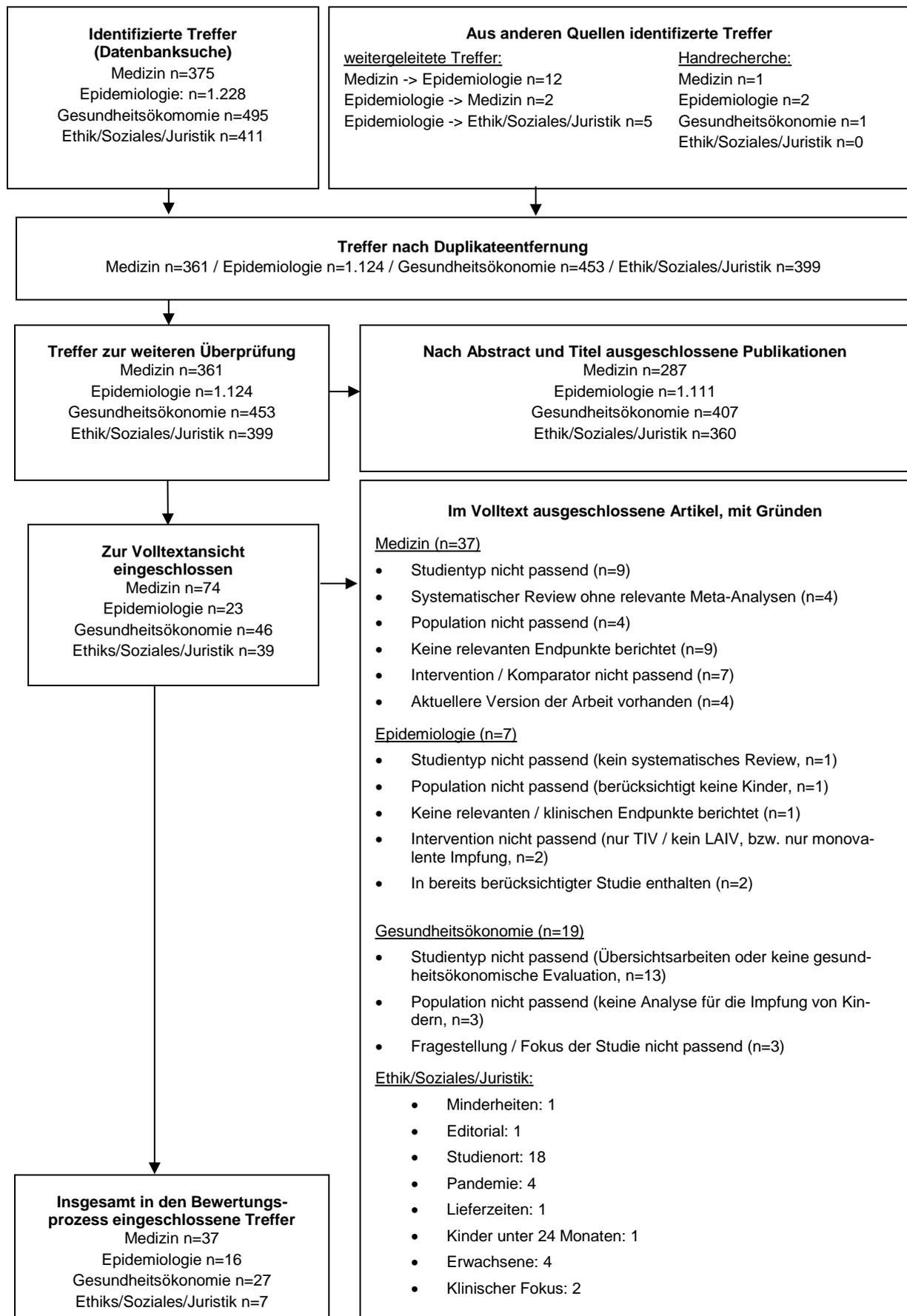


Abbildung 3: Flussdiagramm der Literaturrecherche
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine

5.2 Qualitative Ergebnisse

5.2.1 Berücksichtigte medizinische Publikationen

Es wurden insgesamt 37 Publikationen eingeschlossen, die über 22 Primärstudien, sechs Meta-Analysen oder gepoolte Analysen, sowie fünf Subgruppenanalysen (der eingeschlossenen Primärstudien) berichten (zum Teil gab es für dieselbe Primärstudie mehrere relevante Publikationen). Von den eingeschlossenen 22 Primärstudien berichten neun über Ergebnisse zur Wirksamkeit aus insgesamt 13 Influenzasaisons, die restlichen 13 Studien wurden im Rahmen des HTA berücksichtigt, da sie Ergebnisse zur Verträglichkeit/Sicherheit von LAIV berichten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht über die berücksichtigten medizinischen Publikationen.

Typ der Studie/ Publikation	Anzahl Publikationen	Anzahl Primärstudien	Anzahl Influenzasaisons zur Bestimmung der Wirksamkeit von LAIV ¹
LAIV versus Placebo	19	15	10
LAIV versus TIV	5	5	3
LAIV versus sonstige Komparatoren	2	2	0
Subgruppenanalysen von Primärstudien	5	-	-
Meta-Analysen/gepoolte Analysen	6	-	-
Insgesamt	37	22	13
¹ In Bezug auf den Endpunkt „laborbestätigte Influenza-Erkrankung“ LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine			

Von den neun Studien, die Ergebnisse zur Wirksamkeit von LAIV berichten, wurden sechs im Vergleich zu Placebo durchgeführt und drei im Vergleich zur Influenzaschutzimpfung mit TIV. stellt grafisch den Altersbereich der in den Studien eingeschlossenen Kinder dar. In acht der neun Studien wurden Kinder im Altersbereich von sechs Monaten bis sieben Jahren eingeschlossen, Fleming *et al.* (2006)⁹⁰ schloss Kinder im Alter von sechs bis 17 Jahren ein.

Alle Placebo-kontrollierten Wirksamkeits-Studien wurden mit gesunden Kindern, das heißt Kindern ohne schwere Begleiterkrankungen durchgeführt. Bei den TIV-kontrollierten Wirksamkeits-Studien schlossen Belshe *et al.* (2007)⁹¹ gesunde Kinder, Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² Kinder mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen; und Fleming *et al.* (2006)⁹⁰ Kinder mit Asthma ein.

Weitere Studiencharakteristika der Primärstudien sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 8 bis Tabelle 10) aufgeführt. Danach folgen die detaillierten Beschreibungen der Primärstudien, die Beschreibung von separat publizierten Subgruppenanalysen, und die Beschreibung der als relevant identifizierten Meta-Analysen bzw. gepoolten Analysen. Im letzten Abschnitt werden die wichtigsten Studienergebnisse zusammenfassend dargestellt.

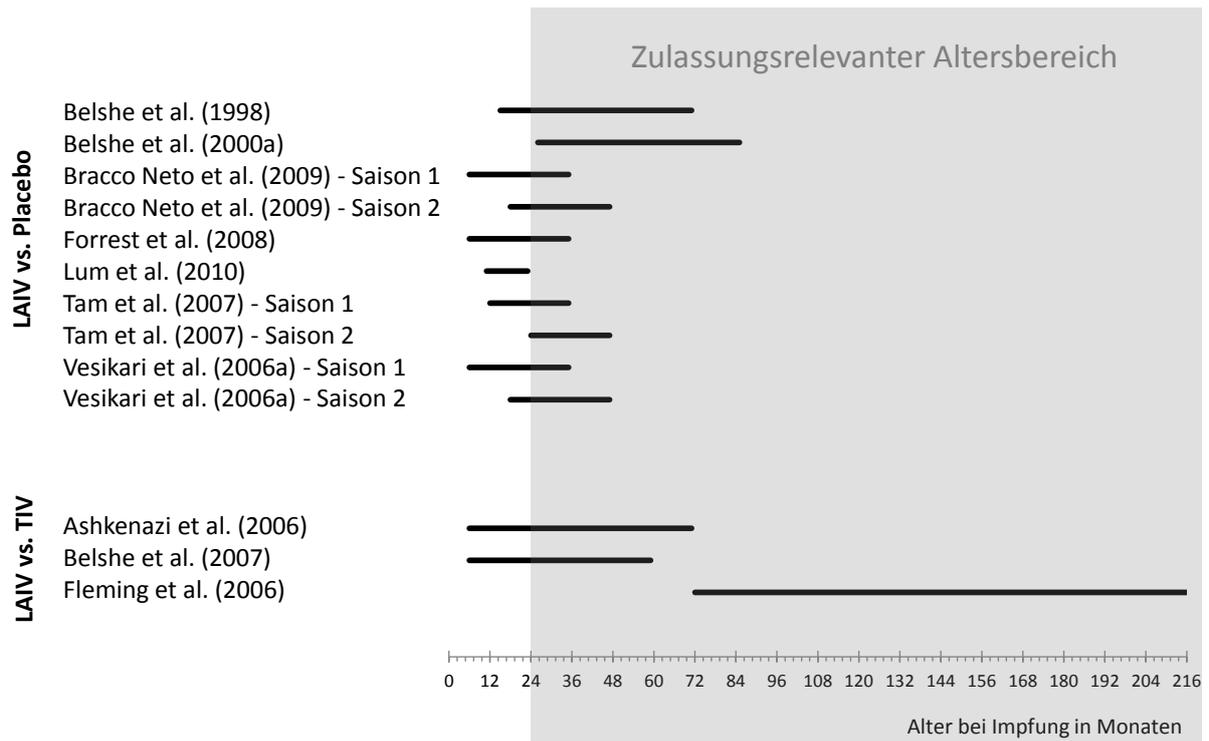


Abbildung 4: Übersicht über den Altersbereich der in den Wirksamkeits-Studien eingeschlossenen Kinder, unterteilt nach Komparator (Placebo oder TIV)

Quelle: Eigene Darstellung nach den Angaben in den jeweiligen Studien.

LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente, inaktivierte Influenza-Vakzine

Tabelle 8: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen, Placebo-kontrollierten LAIV-Studien

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Zielpopulation	Altersbereich	Verblindet	Anzahl Studienteilnehmer	Studienarme	Studienqualität
Studien, die Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet haben								
Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³ / Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴ / Belshe <i>et al.</i> (2000b) ⁹⁵ / Longini <i>et al.</i> (2000) ⁹⁶ / Piedra <i>et al.</i> (2002) ⁸³	Jahr 1: Influenzasaison 1996/1997	USA	Gesunde Kinder	15 bis 71 Monate	ja	1.602	LAIV Einmaldosis LAIV Zweifachdosis Placebo	1+
	Jahr 2: Influenzasaison 1997/1998	USA	Gesunde Kinder	26 bis 85 Monate	ja	1.358	LAIV Placebo	1-
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷	Jahr 1: Influenzasaison 2000	Süd-Afrika, Süd-Amerika	Gesunde Kinder	6 bis 35 Monate	ja	2.821	LAIV Einmaldosis LAIV Zweifachdosis Placebo 1 (inklusive Impfstoff-Hilfsstoffe) Placebo 2 (auf Kochsalz-Basis)	1+
	Jahr 2: Influenzasaison 2001	Süd-Afrika, Süd-Amerika	Gesunde Kinder	18 bis 47 Monate	ja	1.364	LAIV Placebo	1-
Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸	Influenzasaison 2002	Asien (Philippinen, Thailand)	Gesunde Kinder	6 bis 35 Monate	ja	2.172	LAIV 10 ⁵ FFU LAIV 10 ⁶ FFU LAIV 10 ⁷ FFU Placebo	1-
Lum <i>et al.</i> (2010) ⁹⁹	Influenzasaison 2002/2003	Europa, Asien, Südamerika	Gesunde Kinder	11 bis 23 Monate	ja	1.150	LAIV (+MMR) Placebo (+MMR)	1+
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰	Jahr 1: Influenzasaison 2000/2001	Asien	Gesunde Kinder	12 bis 35 Monate	ja	3.174	LAIV Placebo	1+
	Jahr 2: Influenzasaison 2001/2002	Asien	Gesunde Kinder	24 bis 47 Monate	ja	2.947	LAIV Placebo	1+

Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹	Jahr 1: Influenzasaison 2000/2001	Europa, Israel	Gesunde Kinder	6 bis 35 Monate	ja	1.784	LAIV Placebo	1+
	Jahr 2: Influenzasaison 2001/2002	Europa, Israel	Gesunde Kinder	18 bis 47 Monate	ja	1.119	LAIV Placebo	1-
Studien, die keine Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet haben, sondern nur Ergebnisse zur Verträglichkeit / Sicherheit von LAIV								
Bergen <i>et al.</i> (2004) ¹⁰²	Okt bis Dez 2000	USA	Gesunde Kinder und Jugendliche	1 bis 17 Jahre	ja	9.689	LAIV Placebo	1-
Breiman <i>et al.</i> (2009) ¹⁰³	Jan bis Mai 2002	Bangladesch, Chile, Kolumbien, Malaysia, Peru, Philippinen, Thailand	Gesunde Kinder	6 bis 35 Monate	ja (relevante Studienarme)	2.503	LAIV + OPV Placebo + OPV LAIV	1+
Halasa <i>et al.</i> (2011) ¹⁰⁴	Aug 2005 bis Sept 2007 (außerhalb Influenzasaisons)	USA	Kinder mit Krebserkrankung	5 bis 17 Jahre	ja	20	LAIV Placebo	1+
King <i>et al.</i> (2001) ¹⁰⁵	k.A.	USA	Kinder mit und ohne HIV	1 bis 8 Jahre	ja	49	LAIV -> Placebo -> LAIV Placebo -> LAIV -> LAIV	1+
Nolan <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁶	2001; 2002 (außerhalb der Influenzasaison)	USA; Australien	Gesunde Kinder	12 bis 15 Monate	ja	1.245	MMR/VAR + Placebo -> LAIV -> LAIV MMR/VAR + LAIV -> LAIV -> Placebo LAIV -> LAIV -> MMR/VAR	1+
Redding <i>et al.</i> (2002) ¹⁰⁷	Herbst 1997	USA	Kinder und Jugendliche mit Asthma	9 bis 17 Jahre	ja	48	LAIV Placebo	1+
Vesikari <i>et al.</i> (2006b) ¹⁰⁸	Nov 1999	Finnland	Gesunde Kinder	9 bis 36 Monate	ja	197	LAIV Placebo	1+

Vesikari <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁹	Influenzasaison 2002/2003	Finnland	Gesunde Kinder	6 bis 23 Wochen	ja	120	LAIV Placebo	1+
Zangwill <i>et al.</i> (2001) ¹¹⁰	k.A.	USA	Gesunde Kinder	12 bis 36 Monate	ja	500	LAIV (Charge 1) LAIV (Charge 2) LAIV (Charge 3) LAIV (Charge 4) Placebo	1+

FFU, fluoreszierende Zellfoci (*fluorescent focus unit*); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MMR, Masern, Mumps, Röteln; OPV, Orale Polio Vakzine; VAR, Windpocken-Vakzine

Tabelle 9: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen, TIV-kontrollierten LAIV-Studien

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Zielpopulation	Altersbereich	Verblindet	Anzahl Studienteilnehmer	Studienarme	Studienqualität
Studien, die Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet haben								
Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹²	Influenzasaison 2002/2003	Europa, Israel	Kinder mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen	6 bis 71 Monate	nein	2.187	LAIV TIV	1-
Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹	Influenzasaison 2004/2005	Europa, mittlerer Osten, Asien, USA	Kinder ohne schwere Begleiterkrankungen	6 bis 59 Monate	ja	8.352	LAIV TIV	1+
Fleming <i>et al.</i> 2006) ⁹⁰	Influenzasaison 2002/2003	Europa, Israel	Kinder und Jugendliche mit Asthma	6 bis 17 Jahre	nein	2.229	LAIV TIV	1-

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Zielpopu- lation	Alters- bereich	Ver- blindet	Anzahl Studien- teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
Studien, die keine Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet haben, sondern nur Ergebnisse zur Verträglichkeit / Sicherheit von LAIV								
Hoft <i>et al.</i> (2011) ¹¹¹	Influenza Saisons 2005/2006 und 2006/2007	USA	Gesunde Kinder	6 bis 35 Mo- nate	nein	56	TIV -> TIV LAIV -> LAIV TIV -> LAIV LAIV -> TIV	1-
Levin <i>et al.</i> (2008) ¹¹²	Sept bis Nov 2004	USA	HIV-infizierte Kinder und Jugendliche	5 bis 17 Jahre	nein	243	LAIV TIV	1-
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine, TIV, trivalentes, inaktivierte Vaccine								

Tabelle 10: Übersicht über Studiencharakteristika von eingeschlossenen LAIV-Studien mit sonstigen Komparatoren

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Zielpopu- lation	Alters- bereich	Ver- blindet	Anzahl Studien- teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
Studien, die keine Ergebnisse zur Wirksamkeit berichtet haben, sondern nur Ergebnisse zur Verträglichkeit / Sicherheit von LAIV								
Block <i>et al.</i> (2007) ¹¹³	2004/2005 (kein Bezug zur Influen- zasaison)	USA	Kinder und Erwachsene	5 bis 49 Jah- re (Sub- gruppe 5 bis 8 Jahre be- richtet)	ja	376 (Altersgruppe 5 bis 8 Jahre)	LAIV (gefroren) LAIV (gekühlt)	1+
Block <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁴	März bis Mai 2010	USA	Gesunde Kinder	2 bis 17 Jah- re	ja	2.305	Tetravalentes LAIV LAIV (Yamagata) LAIV (Victoria)	1+
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine								

Primärstudien LAIV versus Placebo

Belshe *et al.* (1998)

Bei der in der Publikation beschriebenen Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie in den USA, die über insgesamt zwei Influenzasaisons durchgeführt wurde. Allen Studienteilnehmern aus der ersten Saison (1996/1997) wurde in der Saison 1997/1998 angeboten, weiter an der Studie teilzunehmen, die Verblindung und initiale Gruppeneinteilung wurde dabei aufrechterhalten und es erfolgte keine erneute Randomisierung. In zweiten und dritten Jahr wurde die Studie als offene, einarmige Sicherheits-Studie weitergeführt; dieser offene Studienteil wird in diesem HTA-Bericht nicht weiter behandelt. Insgesamt wurden fünf Publikationen identifiziert, die über Ergebnisse dieser Studie berichten: Belshe *et al.* (1998)⁹³, Belshe *et al.* (2000)⁹⁴, Belshe *et al.* (2000)⁹⁵, Longini *et al.* (2000)⁹⁶, und Piedra *et al.* (2002)⁸³. Belshe *et al.* (1998) und Belshe *et al.* (2000) berichten über die Hauptergebnisse der ersten (1996/1997) bzw. zweiten (1997/1998) Influenzasaison. Im Folgenden werden diese beiden Studien daher ausführlich in Tabellenform dargestellt; bei der Beschreibung der weiteren Publikationen wird dann gegebenenfalls auf diese Tabellen Bezug genommen.

Tabelle 11: Beschreibung der Publikation Belshe *et al.* (1998)⁹³

Land, Region, Ort	USA (zehn Regionen: Baltimore; Bardstown; Charlottesville; Cincinnati; Houston; Los Angeles, Nashville; Pittsburgh; Rochester; St. Louis)
Setting	multizentrisch (zehn Zentren)
Studienzeitraum	Influenzasaison 1996/1997
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter 15 bis 71 Monate zum Zeitpunkt des Ersteinschlusses in der Influenzasaison 1996/1997
Zielsetzung	Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Influenzaschutzimpfung mit LAIV bei Kindern
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Die Studienteilnehmer wurden in zwei Kohorten randomisiert: In der Einmaldosis-Kohorte erhielten die Teilnehmer einmal Verum bzw. Placebo (zwischen dem 30.09.1996 und 5.12.1996), in der Zweifachdosis-Kohorte erhielten die Teilnehmer zweimal Verum bzw. Placebo im Abstand von ca. 60 Tagen (erste Dosis zwischen 21.08.1996 und 23.10.1996; zweite Dosis zwischen 15.10.1996 und 11.1.1997) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben, adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben, adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienpersonal und Studienteilnehmern <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt-Erfassung erfolgte verblindet • Aktive Überwachung von Influenza-typischen Krankheitssymptomen mittels regelmäßigem Telefonkontakt alle zwei bis drei Wochen bis zum Beginn eines Influenza-Ausbruchs in der jeweiligen Region. Danach erfolgten wöchentliche Kontakte. <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat • P-Werte für AE wurden für multiples Testen korrigiert (Bonferroni-Methode) • Für Wirksamkeitseindpunkte wurden PP-Analysen präsentiert

Ein-/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder, Alter 15-71 Monate zum Zeitpunkt der Rekrutierung Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Kinder mit chronischen Krankheiten, für die eine Influenzaschutzimpfung mit inaktiviertem Impfstoff empfohlen wurde
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt randomisiert: n= 1.602 (Zweifachdosis-Kohorte n=1.314; Einmaldosis-Kohorte: n=288) • Einmaldosis-Kohorte: Impfstoff n=189; Placebo n=99 • Zweifachdosis-Kohorte: Impfstoff n=881; Placebo n=433
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren); intranasale Applikatoren; Einmaldosis mit 10^{6,7} GKID₅₀ je Stamm • Stämme: A/Texas/36/92-like (H1N1); A/Wuhan/359/95-like (H3N2); B/Harbin/7/94-like
Zielparameter	Primärer Zielparameter: Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo bei Kindern, gemessen an der ersten Episode laborbestätigter Influenza-Erkrankung mindestens 28 Tage nach Impfung bzw. Placebo-Applikation (erste Impfung) bzw. zu irgendeinem Zeitpunkt nach der zweiten Impfung.
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer: eine Influenzasaison (November 1996 bis März 1997) • 3 Kinder in der Zweifachdosis-Kohorte erhielten nur die erste Dosis aufgrund von loss to <i>Follow-up</i>; ansonsten keine detaillierten Angaben verfügbar
Compliance	97% der Kinder in der Zweifachdosis-Kohorte erhielten beide Dosen der Prüfpräparate (Impfstoff oder Placebo). n=55 erhielten nur die erste Dosis.
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (pp-Analyse; Einmaldosis-Kohorte und Zweifach-Dosis-Kohorte zusammen): 93 % (88 % bis 96 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (PP-Analyse; Einmaldosis-Kohorte): 89 % (65 % bis 96 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (PP-Analyse; Zweifachdosis-Kohorte): 94 % (88 % bis 97 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit fiebrige Erkrankungen (PP-Analyse): 21 % (11 % bis 30 %) • Wirksamkeit fiebrige Otitis media (PP-Analyse): 30 % (18 % bis 45 %)
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE (innerhalb von 42 Tagen nach Impfung): LAIV 4/1.070; Placebo: 1/532 • AE, die zum Absetzen führten: LAIV 0/1.070; Placebo 2/532 <u>Sonstige AE</u> <p>Reaktogenitäts-Ereignisse (Tag eins bis zehn nach Impfung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach der ersten Impfdosis traten in der LAIV-Gruppe häufiger Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Fieber, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, abdominaler Schmerz und Muskelschmerzen auf. • Nach der zweiten Impfdosis traten keine Ereignisse in der Impfstoffgruppe statistisch signifikant häufiger auf.

Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten (unter Ausschluss der Einmaldosis-Kohorte) wurde in Belshe <i>et al.</i> (2008)¹¹⁵ berichtet. Diese zeigte ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation. Interaktionstests wurden nicht berichtet; Sicherheitsergebnisse wurden nur in Form gepoolter Analysen, gemeinsam mit Tam <i>et al.</i> (2007)¹⁰⁰ berichtet. • Eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse wurde für Kinder <60 Monaten versus 60 bis 71 Monaten berichtet (Belshe <i>et al.</i> (2004)¹¹⁶). Hier traten nur in der Gruppe der jüngeren Kinder Reaktogenitäts-Ereignisse nach der ersten Dosis statistisch signifikant häufiger unter LAIV als unter Placebo auf; nicht aber in der Gruppe der älteren Kinder. Die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Kinder (und damit die statistische Power) war allerdings in der Gruppe der älteren Kinder geringer. Bezüglich zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte (wie z. B. fiebrige, mit Antibiotika behandelte Erkrankung, Otitis media, Fehltage der Eltern am Arbeitsplatz bzw. der Kinder in Kindergarten oder Schule) fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse in der Gruppe der Kinder <60 Monaten im Vergleich zu Kindern im Alter von 60 bis 71 Monaten. • Weitere altersstratifizierte Subgruppenanalysen wurden in Belshe <i>et al.</i> (2010)¹¹⁷ berichtet. Es zeigten sich hier keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ein logistisches Regressionsmodell unter Einschluss eines Interaktionsterms von Alter (als kontinuierliche Variable) und Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion. • Eine zusätzliche Analyse der Kinder im Alter von mindestens 24 Monaten mit Schwerpunkt des Vergleichs Einmaldosis versus Zweifachdosis LAIV (Block <i>et al.</i> (2009)¹¹⁸) lieferte ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studie; es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von LAIV zwischen den beiden Dosisgruppen.
Schlussfolgerungen der Autoren	Impfung mit LAIV ist sicher und effektiv gegen Influenza-A (H3N2) und -B
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza-A: Wirksamkeit gegen H1N1 lässt sich aufgrund der Dominanz von H3N2 im Studienzeitraum nicht aus der Studie ableiten • Wirksamkeit nur für PP-Auswertung beschrieben • Statistische Tests zu Sicherheitsendpunkten wurden für multiples Testen adjustiert. Die eingesetzte Methode (Bonferroni) ist konservativ, es könnten daher Sicherheitssignale übersehen worden sein.
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanzierung durch Forschungsförderung vom National Institute of Health und durch Aviron
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP= <i>Per-protocol</i> ; AE, unerwünschtes Ereignis; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Die Publikation Belshe *et al.* (1998) beschreibt die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie aus der Influenzasaison 1996/1997 (das heißt die Saison nach der Erstimpfung der Studienteilnehmer). Es wurden gesunde Kinder (Alter von 15 bis 71 Monaten) eingeschlossen, für die eine Influenzaschutzimpfung mit inaktiviertem Impfstoff nicht als indiziert angesehen wurde; Kinder mit entsprechenden chronischen Grunderkrankungen wurden ausgeschlossen. Hauptzielparameter war die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen. Die Ergebnisse wurden nach einer *Per-protocol*-Analyse ausgewertet, ITT-Analysen werden nicht berichtet. Insgesamt ist die Studienqualität als hoch einzuschätzen mit einem geringen Verzerrungspotential. Die Studienqualität wird mit 1+ eingeschätzt.

Belshe et al. (2000a)

Tabelle 12: Beschreibung der Publikation Belshe et al. (2000a)⁹⁴

Land, Region, Ort	USA (zehn Regionen: Baltimore; Bardstown; Charlottesville; Cincinnati; Houston; Los Angeles, Nashville; Pittsburgh; Rochester; St. Louis)
Setting	multizentrisch (zehn Zentren)
Studienzeitraum	Influenzasaison 1997/1998
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von 26 bis 85 Monate zum Zeitpunkt der Rekrutierung
Zielsetzung	Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Influenzaschutzimpfung mit LAIV bei Kindern
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Fortsetzung der RCT Belshe et al. (1998)⁹³. Allen eingeschlossenen Studienteilnehmern wurde in der darauf folgenden Influenzasaison (1997/1998) erneut die Möglichkeit zur Teilnahme gegeben, behandelt wurde entsprechend der ursprünglichen Gruppenzuteilung (keine Neu-Randomisierung) • Impfzeitraum: September bis November 1997 <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben in Belshe et al. (1998); adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben in Belshe et al. (1998); adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienpersonal und Studienteilnehmern <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt-Erfassung erfolgte verblindet • Aktive Überwachung von Influenza-typischen Krankheitssymptomen mittels wöchentlichem Telefonkontakt <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat • P-Werte für AE wurden für multiples Testen korrigiert (Bonferroni-Methode) • Keine Angabe, ob PP-Analysen oder ITT-Analysen verwendet wurden (vermutlich ITT, da keine Drop-outs aufgrund der Einmal-Impfung)
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder, Alter von 26 bis 85 Monaten zum Zeitpunkt der Rekrutierung • Teilnahme an der Studie Belshe et al. (1998)⁹³ <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Kinder mit chronischen Krankheiten, für die eine Influenzaschutzimpfung mit inaktiviertem Impfstoff empfohlen wurde
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Impfstoff-Gruppe: n=917 (86 % der ursprünglich randomisierten Studienteilnehmer von Belshe et al. (1998)) • Placebo-Gruppe: n=441 (83 % der ursprünglich randomisierten Studienteilnehmer von Belshe et al. (1998))
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Rasse, Tage pro Woche in Kindergarten / Vorschule, oder Haushaltszusammensetzung; weitere Charakteristika nicht berichtet • Gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Einmalimpfung LAIV (gefroren); intranasale Applikatoren; Einmaldosis mit 10^{6,7} GKID₅₀ je Stamm • Stämme: A/Shenzhen/227/95-like (H1N1), A/Wuhan/359/95 (Nanchang-like) (H3N2), B/Harbin/7/94-like

Zielparameter	Primärer Zielparameter: Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo bei Kindern, gemessen an der ersten Episode laborbestätigter Influenza-Erkrankung nach Impfung bzw. Placebo-Applikation
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtungsdauer: eine Influenzasaison (November 1997 bis März 1998) Studienabbruch: - (Einmalimpfung) Keine Angaben zum <i>Loss-to-Follow-up</i> im Laufe der Nachbeobachtung
Compliance	(Einmalimpfung)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (PP-Analyse): 87 % (95 %-KI: 78–93 %) Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media: 94 % (95 %-KI: 78–99 %) Statistisch signifikante Reduktion der Wirksamkeit-Endpunkte „Erkrankungen insgesamt“ und „fiebrige Erkrankungen“ In der analysierten Influenzasaison keine statistisch signifikante Reduktion in Bezug auf die Endpunkte Otitis media, fiebrige Otitis media, fiebrige Erkrankung mit Antibiotika-Einnahme, fiebrige Otitis media mit Antibiotika-Einnahme
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE: nicht berichtet SAE (innerhalb von 42 Tagen nach Impfung): LAIV 0/917; Placebo: 0/441 AE, die zum Absetzen führten: - (Einmaldosis) <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der AE Rinorrhoe; Fieber; erniedrigte Aktivität
Subgruppenanalysen	Altersstratifizierte Subgruppenanalysen wurden in Belshe <i>et al.</i> (2010) ¹¹⁷ berichtet. Es zeigten sich hier keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ein logistisches Regressionsmodell unter Einschluss eines Interaktionsterms von Alter (als kontinuierliche Variable) und Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion.
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> LAIV ist sicher und wirksam gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung Wirksamkeit trotz Abweichung der zirkulierenden H3N2-Stämme von der geimpften H3N2-Variante
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Keine Neu-Randomisierung für diese Saison; Selektionsbias daher nicht komplette auszuschließen Anteil von Studienteilnehmern, die in in Saison 1997/1998 wieder an der Studie teilnehmen war 86 % bzw. 83 % (das heißt <i>Drop-outs</i> 14 % bzw. 17 %) Wirksamkeit gegen H1N1 oder B lässt sich aufgrund der Dominanz von H3N2 im Studienzeitraum nicht aus der Studie ableiten Studienregion auf USA beschränkt Studienzeitraum in vorliegender Analyse auf Influenzasaison 1997/1998 beschränkt Statistische Tests zu Sicherheitsendpunkten wurden für multiples Testen adjustiert. Die eingesetzte Methode (Bonferroni) ist konservativ, es könnten daher Sicherheitssignale übersehen worden sein.
Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Finanzierung durch Forschungsförderung vom National Institute of Health und durch Aviron
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; PP, <i>Per-protocol</i> ; AE, unerwünschtes Ereignis; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Die Publikation Belshe *et al.* (2000a) beschreibt die Hauptergebnisse einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie in den USA, die in der Influenzasaison 1997/1998 durchgeführt wurde. Es wurden nur Kinder eingeschlossen, die bereits an der Primärstudie (Belshe *et al.* (1998)⁹³) teilgenommen hatten. Die Behandlung erfolgte nach der primär durchgeführten Randomisierung, das heißt es wurde keine Re-Randomisierung vorgenommen. Insgesamt nahmen 14 % (LAIV-Gruppe) bzw. 17 % (Placebo-Gruppe) an der Studie in der Saison 1997/1998 nicht erneut teil, Gründe für die Nicht-Teilnahme werden in der Publikation nicht angegeben. Hauptzielparameter war die Wirksamkeit der Impfung in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen.

Ein Selektionsbias durch die fehlende Neu-Randomisierung und einen potenziell selektiven *Drop-Out* (z. B. von Patienten, die bereits die Impfung aus dem Jahr 1996/1997 nicht gut vertragen haben oder die bereits im Vorjahr eine Influenza-Erkrankung erlitten haben) kann in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden und führt daher zu einer Abwertung der Studienqualität auf 1-.

Belshe *et al.* (2000b)

In der Publikation Belshe *et al.* (2000b)⁹⁵ werden einige zusätzliche Analysen zu der von Belshe *et al.* (1998)⁹³ und Belshe *et al.* (2000a)⁹⁴ publizierten Studie veröffentlicht. Bezüglich der wesentlichen Charakteristika und Limitationen der zugrundeliegenden Studie wird auf die Beschreibungen dieser Hauptpublikationen (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12) verwiesen.

Wirksamkeitsendpunkte

Eine Auflistung der präsentierten Endpunkte findet sich in der folgenden Tabelle, hierbei ergeben sich zum Teil Überlappungen mit bereits in Belshe *et al.* (1998) und Belshe *et al.* (2000a) veröffentlichten Daten:

Tabelle 13: Ereignisraten (Ereignisse pro Studienteilnehmer) in den Studien Belshe *et al.* (1998) und Belshe *et al.* (2000a)

Endpunkt	Relative Risikoreduktion in %	
	Saison 1996/1997	Saison 1997/1998
Fiebrige Erkrankung	21 % ^a	19 % ^a
Otitis media	9 %	8 %
Fiebrige Otitis media	33 % ^a	16 %
Fiebrige Erkrankung, behandelt mit Antibiotika	29 % ^a	13 %
Fiebrige Otitis media, behandelt mit Antibiotika	33 % ^a	18 %
Fehltage in Schule/Kindergarten	11 %	18 % ^a
Fehltage der Eltern (Arbeitstage)	18 %	6 %
Arztbesuche	13 % ^a	8 %
^a p<0,05		

Sicherheitsendpunkte

Als zusätzlicher Endpunkt wird berichtet, dass der Anteil von Studienteilnehmern, die innerhalb der ersten zehn Tage nach Impfung eine Otitis media entwickelt haben unter LAIV in keiner der Saisons höher war als unter Placebo.

Longini *et al.* (2000)

Longini *et al.* (2000)⁹⁶ beschreiben zusätzliche Analysen zu der von Belshe *et al.* (1998)⁹³ und Belshe *et al.* (2000a)⁹⁴ publizierten Studie. Bezüglich der wesentlichen Charakteristika und Limitationen der zugrundeliegenden Studie wird auf die Beschreibungen dieser Hauptpublikationen (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12) verwiesen.

Schwerpunkt der Arbeit von Longini *et al.* (2000) ist die Analyse der Variabilität der Effektschätzer zwischen den einzelnen Studienzentren und die Berücksichtigung dieser Variabilität in der Berech-

nung einer aggregierten Wirksamkeit. Es werden Ergebnisse für beide Influenzasaisons präsentiert. In beiden Jahren fanden sich erhebliche Unterschiede in der absoluten Häufigkeit von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen in der Placebogruppe, was auf regionale Unterschiede in der Influenzaaktivität hindeutet. Für die relativen Effektschätzer (Wirksamkeit) zeigt sich hingegen keine Heterogenität zwischen den Studienzentren ($p=0,71$ für Saison 1996/1997; $p=0,59$ für Saison 1997/1998). Eine Modellierung des Endpunktes in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen ergab für Saison 1996/1997 eine Wirksamkeit der LAIV von 94 % (95 %-KI 89–97 %) und für Saison 1997/1998 von 90 % (95 %-KI 83–94 %).

Piedra et al. (2002)

Piedra et al. (2002)⁸³ beschreiben zusätzliche Analysen zu der von Belshe et al. (1998)⁹³ und Belshe et al. (2000a)⁹⁴ publizierten Studie. Bezüglich der wesentlichen Charakteristika und Limitationen der zugrundeliegenden Studie wird auf die Beschreibungen dieser Hauptpublikationen (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12) verwiesen.

Berichtet werden in erster Linie die Häufigkeit von AE und potenziellen Gruppenunterschieden zwischen LAIV und Placebo-Gruppe. Hierbei wurde in logistischen Regressionsanalysen für potenzielle Einflussvariablen (Alter, Kindergartenbesuch, Impfmonat) adjustiert. Zusätzlich zu den in den Hauptpublikationen berichteten Ergebnissen zeigen Piedra et al. (2002) folgende wesentliche Ergebnisse:

Für die Kategorie AE/Symptome insgesamt (innerhalb von zehn Tagen nach der Impfung) finden sich folgende Angaben:

- Saison 1996/1997 – 1. Dosis: *Odds ratio* (OR)=1,56 (95 %-KI 1,24–1,97)
- Saison 1996/1997 – 2. Dosis: OR=1,40 (95%-KI 1,09–1,80)
- Saison 1997/1998: OR = 1,03 (95%-KI 0,81–1,30).

Für die Kategorie SAE (innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung) finden sich Angaben zu den Saisons 1996/1997 und 1997/1998: hierbei stimmen die Angaben zu 1996/1997 mit den Informationen in Belshe et al. (1998) überein, während für die Saison 1997/1998 über jeweils ein SAE in der LAIV-Gruppe und in der Placebo-Gruppe berichtet wird. Dieses steht im Widerspruch zur Angabe bei Belshe et al. (2000a), wonach bei keinem Studienteilnehmer eine SAE aufgetreten ist.

Bezüglich der Kategorie sonstiger AE werden die bei Belshe et al. (1998) und Belshe et al. (2000a) berichteten Ergebnisse bestätigt; zusätzliche relevante AE werden nicht aufgeführt.

Bergen et al. (2004)

Tabelle 14: Beschreibung der Studie Bergen et al. (2004)¹⁰²

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch; Versicherte bei Kaiser-Permanente
Studienzeitraum	Oktober bis Dezember 2000
Zielgruppe	Gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von zwölf Monaten bis 17 Jahren
Zielsetzung	Evaluierung der Sicherheit von LAIV in einer Studienpopulation von ca. 10.000 Kindern
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Kinder wurden im Verhältnis 2:1 auf die Gruppen LAIV bzw. Placebo randomisiert • Impfzeitraum: Oktober bis Dezember 2000. <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden. <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden. <p><u>Verblindung</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschrieben, keine zusätzlichen Informationen vorhanden. <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Linkage</i>-Analyse mit Abrechnungsdaten von Kaiser-Permanente, diese enthalten Informationen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen aus folgenden Quellen: <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierungsereignisse - Vorstellung in Notfallambulanz - Ambulanter Klinikbesuch. <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat • Statistische Signifikanztests basierten auf 90% Konfidenzintervallen • Ergebnisse wurden nur für Ereignisse mit statistisch signifikant erhöhtem Risiko dargestellt.
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder und Jugendliche, Alter von einem bis 17 Jahren • Keine Influenzaschutzimpfung mit einem inaktivierten Impfstoff für die Saison 2000/2001 • Keine Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von einem Monat vor Studieneinschluss oder mit einem inaktivierten Impfstoff innerhalb von zwei Wochen vor Einschluss. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Asthma in der medizinischen Vorgeschichte • Fieber (>100.0°F oral) oder Atemwegserkrankungen innerhalb von 72 Stunden vor Studieneinschluss • Immunschwäche oder Einnahme von immunsupprimierenden Arzneimitteln.
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=9689 Kinder (LAIV: n=6.473; Placebo: n=3.216)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine detaillierten Informationen vorhanden
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): 10⁷ GKID₅₀ je Stamm (A/Beijing/262/95 (H1N1); A/Sydney/05/97 (H3N2); and B/Yamanashi/166/98). • Alle Studienteilnehmer erhielten eine Dosis des Prüfpräparates, Kinder <9 Jahren erhielten eine zweite Dosis im Abstand von 28 bis 42 Tagen nach der Erstimpfung.
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Zielparameter: Relative Häufigkeit von vier präspezifizierten diagnostischen Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - Akute Atemwegserkrankungen (ARI) - Systemische bakterielle Infektionen (SBI) - Akute gastrointestinale Ereignisse (AGE) - Seltene Erkrankungen, die potenziell mit Wildtyp-Influenza assoziiert sind
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungszeit 42 Tage nach Impfung • Aufgrund des Studiendesigns nahezu komplettes <i>Follow-up</i>, da die Endpunkte über Abrechnungsdaten bei Kaiser-Permanente erhoben wurden
Compliance	Insgesamt 86,6 % der Kinder im Alter von einem bis acht Jahren erhielten nach der ersten auch eine zweite Impfdosis (wie vorgesehen). Keine Informationen über die Gründe der Nicht-Impfung vorhanden.
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet

Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: Nicht berichtet • SAE: Nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: Nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse für vier präspezifizierte diagnostische Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> - ARI: RR=0.90 (90 %-KI 0,820,98) - SBI: RR nicht berechnete (keine Ereignisse) - AGE: 0,84 (90 %-KI 0,68–1,04) - Seltene Erkrankungen, die potenziell mit Wild-Typ Influenza assoziiert sind: RR=1,32 (90%-KI 0,44–4,62)
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • In der Gruppe der Kinder von 18 bis 35 Monaten wurde unter LAIV eine erhöhte Frequenz von reaktiven Atemwegserkrankungen (Asthma) beobachtet (RR=4,06; 90 % KI 1,29–17,86); ein klarer Zeitbezug zur Impfung fand sich für diese Ereignisse nicht. Auch bei Ausdehnung der Subgruppe auf zwölf bis 59 Monate ausdehnte (Subgruppenanalyse bei Belshe <i>et al.</i> (2004)¹¹⁶), fand sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko (RR=3,50; 95 % KI 1,09–15,54). Für ältere Kinder fanden sich keine erhöhten Risiken. • In der Subgruppe von Kindern, die schon vor Studienbeginn Asthma hatten, fand sich kein erhöhtes Risiko für Asthma-Ereignisse unter LAIV versus Placebo.
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV war im Allgemeinen sicher bei Kindern und Jugendlichen. Das erhöhte Risiko von Asthma / reaktiven Atemwegserkrankungen in der Gruppe der Kinder <36 Monaten könnte auf eine Sicherheitsproblematik hinweisen; zusätzliche Studien dazu sind in Planung.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung der Endpunkte erfolgte anhand von Sekundärdaten. • Medizinische Ereignisse, die nicht zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen führen, wurden nicht als Endpunkte erfasst. • Es wurden nur Ereignisse dargestellt, die mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko assoziiert waren. • Laut Autoren wurden >1.500 statistische Tests durchgeführt; es wurde aber nicht für multiples Testen korrigiert. • Nachbeobachtungsdauer 42 Tage nach Impfung, Erfassung potenzieller Spät-Reaktionen daher nicht möglich.
Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Keine Angaben. Autoren sind von Kaiser Permanente und MedImmune Vaccines, Inc.
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; RR, relatives Risiko; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Bergen *et al.* (2004) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie in den USA, die in der Influenzasaison 2000/2001 durchgeführt wurde. Die Studie wurde unter Einschluss von Versicherten bei Kaiser-Permanente (eine US-amerikanische *Health Maintenance Organization*) durchgeführt. Insgesamt wurden 9.689 Kinder im Alter von einem bis 17 Jahren im Verhältnis 2:1 auf LAIV bzw. Placebo randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Dosis des Prüfpräparates, Kinder <9 Jahren erhielten zusätzlich eine zweite Dosis im Abstand von 28 bis 42 Tagen nach der Erstimpfung. Das *Follow-up* betrug 42 Tage nach jeder Impfung. Die Endpunkte wurden unter Verwendung von Kaiser-Permanente-Abrechnungsdaten identifiziert; jeder potenzielle Endpunkt wurde durch die Untersucher analysiert, um die Diagnose zu bestätigen; zusätzlich wurde bei Verdacht auf SAE Kontakt mit dem behandelnden Arzt und den Eltern aufgenommen. Daten zu Wirksamkeitsparametern wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben.

Die Publikation weist einige inhaltliche Mängel auf: es fehlen detaillierte Angaben zur Randomisierung, zur Verbergung der Randomisierungs-Reihenfolge, zu Aspekten der Verblindung und Angaben, die eine Überprüfung der Gruppenvergleichbarkeit zulassen würden (Basischarakteristika der randomisierten Studienteilnehmer). Aufgrund des Studiendesigns konnten medizinische Ereignisse, die nicht zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen führen (und die daher nicht in den Abrechnungsda-

ten von Kaiser-Permanente auftauchen), in der Studie nicht als Endpunkte erfasst werden; diese Einschränkung betrifft aber vermutlich in erster Linie leichte nicht-schwerwiegende AE. Es wurde eine Vielzahl von statistischen Tests durchgeführt, ohne dass für multiples Testen korrigiert wurde. Auch wenn dieses Vorgehen die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Befunde minimiert, so wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse dadurch eingeschränkt. Aufgrund der aufgeführten Limitationen wird die Studienqualität als 1- eingeschätzt.

Bracco Neto et al. (2009)

Tabelle 15: Beschreibung der Studie Bracco Neto et al. (2009)⁹⁷

Land, Region, Ort	Südafrika, Südamerika (Argentinien, Brasilien)
Setting	Multizentrisch (35 Zentren)
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> • Influenzasaison 2000 (Südhalbkugel) • Influenzasaison 2001 (Südhalbkugel)
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Prospektive Erfassung der Wirksamkeit, Immunogenität und Sicherheit von einer bzw. zwei Dosen LAIV in Kindern im Alter von sechs bis <36 Monaten
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Durchgeführt über zwei aufeinanderfolgende Influenzasaisons (Sommer 2001 und 2002) • Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der ersten Saison (2000) auf vier Studienarme: zwei Applikationen von LAIV im Abstand von 35 ± 7 Tagen; eine Applikation von LAIV; Hilfsstoff-Placebo; und Kochsalz-Placebo. In der zweiten Saison erhielten die Studienteilnehmer einmalig LAIV oder Kochsalz-Placebo, je nach initialer Gruppenzuteilung (das heißt, Patienten mit Hilfsstoff-Placebo wurden umgestellt auf Kochsalz-Placebo) • Aufgrund eines Fehlers in der Behandlungszuteilung in Jahr 2 erhielt ein Teil der initial zweimal mit LAIV behandelten Patienten in Jahr 2 Placebo (und nicht LA-IV) und ein Teil der initial mit Placebo behandelten Patienten erhielt in Jahr 2 LA-IV (und nicht Placebo). Die Auswertung wurde an diesen Fehler angepasst. • Exakter Impfzeitraum nicht spezifiziert <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbergung der Randomisierungssequenz ist unzureichend beschrieben; sie erfolgte über gedruckte Randomisierungslisten. Dabei ist unklar, ob darauf eine Gruppenzuteilung (z. B. A/B/C/D) oder (verschlüsselte) Probanden-IDs abgedruckt waren <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer und Studienpersonal blieben die gesamte Studie hindurch verblindet <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung des primären Endpunktes (laborbestätigte Influenza-Erkrankung) auf Basis aktiver, telefonbasierter Surveillance. Häufigkeit der Kontakte nicht spezifiziert <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat • Placebogruppen wurden gepoolt für die Analysen der Wirksamkeit und Immunogenität, und getrennt ausgewertet für Analysen zu Sicherheitsaspekten

<p>Ein-/ Ausschlusskriterien</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder; Alter sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Erkrankungen • Immunschwäche oder immungeschwächtes Haushaltsmitglied • Impfung mit einem Influenza-Impfstoff irgendwann vor Studieneinschluss • Hypersensitivität gegen eines der Prüfprodukte oder seine Bestandteile • Medizinische Begleitumstände, die nach Meinung des Studienarztes mit der Interpretation der Studienergebnisse in Konflikt stehen könnten
<p>Teilnehmer/ Fallzahlen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Initial randomisiert n=3.200 <ul style="list-style-type: none"> - zweimal LAIV (Jahr 2000) → LAIV (Jahr 2001): n=1.064 - einmal LAIV (Jahr 2000) → LAIV (Jahr 2001): n=1.067 - Hilfsstoff-Placebo (Jahr 2000) → Kochsalz-Placebo (Jahr 2001): n=543 - Kochsalz-Placebo (Jahr 2000) → Kochsalz-Placebo (Jahr 2001): n=526 • Davon ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 2000: PP-Wirksamkeit Population n= 2.821 - Jahr 2001: PP-Wirksamkeit Population nach Ausschluss von fehlerhaft randomisierten Studienteilnehmern n=1.364
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<p>Sehr gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</p>
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): Dosis $10^{7\pm 0,5}$ FFU. Stämme gemäß den Empfehlungen der WHO (keine weitere Spezifizierung) • Hilfsstoff-Placebo: alle in LAIV befindliche Hilfsstoffe ohne aktive Wirkkomponente • Kochsalz-Placebo: physiologische Kochsalzlösung
<p>Zielparameter</p>	<p>Primärer Endpunkt: erste Episode einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung, deren Erreger antigenetische Ähnlichkeit mit dem Impfstoff hatte (gleicher Typ, Subtyp, und Serotyp)</p>
<p>Beobachtungsdauer/ Follow-up</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsdauer nach Impfung nicht exakt spezifiziert („bis zum Ende der Surveillance-Periode“) • Für AE: elf Tage nach Impfung (Jahr 2000) bzw. 28 Tage nach Impfung (Jahr 2001); SAE über den gesamten Studienzeitraum
<p>Compliance</p>	<p>Von den Kindern, die eine Impfung erhalten haben und eine zweite erhalten sollten, haben 92,4 % in der LAIV-Gruppe und 94,0 % in der Placebo Gruppe diese Impfung auch erhalten</p>
<p>Ergebnisse: Wirksamkeit</p>	<p><u>Jahr 2000</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt nach zweimaliger LAIV Impfung (PP-Analyse): 72 % (95 %-KI: 62 %-80 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung nach zweimaliger LAIV Impfung / nur Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 73 % (62 %; 80 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung nach einmaliger LAIV Impfung (PP-Analyse): 56 % (95 % KI: 43 %-67 %) • Wirksamkeit Otitis media (erste Episode): 21 % (95 %-KI 2-36 %) • Wirksamkeit Otitis media (alle Episoden): 19 % (95 %-KI <0-35 %) • Wirksamkeit fiebrige Otitis media (erste Episode): 32 % (95 %-KI 8-49 %) • Wirksamkeit fiebrige Otitis media (alle Episoden): 35 % (95 %-KI 13-51 %) • Wirksamkeit fiebrige Otitis media (alle Episoden): 35 % (95 %-KI 13-51 %) • Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media (erste Episode): 73 % (95 %-KI :

	<p>51–86 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media (alle Episoden): 74 % (95 %-KI 52–85 %) <p><u>Jahr 2001</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung nach zweimaliger LAIV Impfung (PP-Analyse): 47 % (95 % KI 15 %–67 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung nach zweimaliger LAIV Impfung / nur Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 74 % (64 %-81 %) Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung nach zweimaliger LAIV Impfung im Jahr 2000, aber Placebogabe in 2001 (pp-Analyse): 35 % (95% KI <0–59 %) Wirksamkeit Otitis media (erste Episode): 3 % (95 %-KI -38–33 %) Wirksamkeit Otitis media (alle Episoden): 0 % (95 %-KI -42–29 %) Wirksamkeit fiebrige Otitis media (erste Episode): nicht berichtet Wirksamkeit fiebrige Otitis media (alle Episoden): 10 % (95 %-KI -44–43 %) Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media (erste Episode): 60 % (95 %-KI -147–96 %) Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media (alle Episoden): 60 % (95 %-KI -107–92 %)
<p>Ergebnisse: Sicherheit</p>	<p><u>Jahr 2000</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE (innerhalb von elf Tagen nach Impfung): <ul style="list-style-type: none"> Nach erster Impfung: LAIV 27,2 %; Hilfsstoff-Placebo 29,1 %; Kochsalz-Placebo 28,2 % Nach zweiter Impfung: LAIV 27,5 %; Hilfsstoff-Placebo 29,0 %; Kochsalz-Placebo 26,7 % SAE: LAIV-LAIV 5,0 %; LAIV-Placebo 3,8 %; Hilfsstoff-Placebo 3,4 %; Kochsalz-Placebo 4,1 % AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alle untersuchten AE unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht zwischen den Behandlungsgruppen, außer einer erhöhten Rate von Husten unter Kochsalz-Placebo <p><u>Jahr 2001</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE (innerhalb von 28 Tagen nach Impfung): LAIV 23,8 %; Placebo 23,8 % SAE: LAIV 1,6 %; Placebo 2,4 % AE, die zum Absetzen führten: - (Einmalimpfung) <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alle untersuchten AE unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht zwischen den Behandlungsgruppen, außer einer erhöhten Rate von Bronchitis unter LAIV (3,1 % versus 1,6 %; p=0,046)
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Subgruppenanalyse der Kinder im Alter von mindestens 24 Monaten mit Schwerpunkt des Vergleichs Einmaldosis versus Zweifachdosis LAIV (Block <i>et al.</i> (2009)¹¹⁸): Ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studie; allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den beiden Dosisgruppen</p>
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> Einmaldosis LAIV schützt vor Influenza-Erkrankungen bei Kindern; eine zweite Dosis verstärkt diesen Schutz Der durch zwei Impfungen erworbene Schutz ist auch im nächsten Jahr (ohne Re-Impfung vorhanden) Die sonstigen Inhaltsstoffe des LAIV-Impfstoffes tragen nicht substantiell zu den unerwünschten Wirkungen von LAIV (Reaktogenität) bei

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit auf andere Regionen unklar, keine Angaben zu potenzieller Heterogenität der Ergebnisse z. B. zwischen Südafrika und Südamerika • Keine Neu-Randomisierung für das Jahr 2001; der Anteil von Studienteilnehmern aus 2000, die auch im Jahr 2001 an der Studie teilnahmen betrug 72 % für LAIV-LAIV, 74 % für LAIV-Placebo und 73 % für Placebo. Selektionsbias daher nicht komplett auszuschließen • Ergebnisse nur für PP-Population berichtet • Die fehlerhafte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen in Jahr 2 schränkt die Analyse ein (die Beschränkung auf korrekt randomisierte und weiterbehandelte Patienten ermöglicht aber eine weiterhin unverzerrte Analyse) • Sicherheitsendpunkte nur für elf Tage (Jahr 2000) bzw. 28 Tage (Jahr 2001) nach Impfung erhoben • Exakter Impfzeitraum nicht berichtet • Exakte Nachbeobachtungsdauer (Surveillance-Periode) nicht berichtet • Im Jahr 2001 kam es zu einem <i>Mismatch</i> der zirkulierenden und der verimpften Varianten, Wirksamkeitsergebnisse müssen daher unter Berücksichtigung dieses <i>Mismatches</i> interpretiert werden
Studienqualität	1- (Influenzasaison 2000: 1+; Influenzasaison 2001: 1-)
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Wyeth Vaccine Research und MedImmune
<p>FFU, fluoreszierende Zellfoci; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP; <i>Per-protocol</i>; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Bracco Neto *et al.* (2009) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie in Südafrika, Brasilien und Argentinien, die in den Influenzasaisons 2000 und 2001 (Südhalkugel) durchgeführt wurde. Die eingeschlossenen Kinder im Alter von sechs bis <36 Monaten wurden im Jahr 2000 auf folgende vier Gruppen randomisiert:

- Zwei Dosen LAIV im Abstand von 35 ± 7 Tagen
- Eine Dosis LAIV + eine Dosis Kochsalz-Placebo im Abstand von 35 ± 7 Tagen
- Zwei Dosen Hilfsstoff-Placebo im Abstand von 35 ± 7 Tagen
- Zwei Dosen Kochsalz-Placebo im Abstand von 35 ± 7 Tagen.

Zusätzlich zum Vergleich einer Einmal- und einer Zweifachimpfstrategie war ein Ziel der Studie, den Einfluss von Hilfsstoffen in LAIV (z. B. Eierprotein oder hydrolisierte Gelatine) auf AE zu untersuchen; aus diesem Grund wurden in der ersten Saison (Jahr 2000) zwei verschiedene Placebo-Formulierungen verwendet: Hilfsstoff-Placebo mit allen Hilfsstoffen, die auch in LAIV vorhanden sind; sowie Kochsalz-Placebo, basierend auf physiologischer Kochsalzlösung.

In der Influenzasaison 2001 war dann geplant, zuvor mit LAIV (Einmal- oder Zweifachdosis) behandelte Patienten wiederum mit LAIV zu impfen, alle mit Placebo (Hilfsstoff-Placebo oder Kochsalz-Placebo) behandelten Patienten sollten Kochsalz-Placebo erhalten. Aufgrund eines Fehlers in der Behandlungszuteilung erhielten im Jahr 2001 aber die Hälfte der im Jahr 2000 mit LAIV behandelten Patienten fälschlicher Weise Placebo, und alle im Jahr 2000 mit Hilfsstoff-Placebo behandelte Patienten erhielten im Jahr 2001 fälschlicher Weise LAIV. Die Analyse wurde dieser Situation angepasst und die falsch zugeordneten Patienten in der Hauptanalyse für die Saison 2001 ausgeschlossen.

Neben diesem Zuteilungsfehler weist die Studie bzw. Publikation weitere Mängel auf: es fehlen detaillierte Angaben zur Verbergung der Randomisierungs-Reihenfolge, zu den exakten Zeiträumen der Impfung oder Nachbeobachtungsszeit und zur Häufigkeit der Kontaktaufnahme zu den Studienteilnehmern im Rahmen der aktiven Surveillance. Es erfolgte keine Neu-Randomisierung für das Jahr 2001; der Anteil von Studienteilnehmern aus 2000, die auch im Jahr 1 an der Studie teilnahmen betrug 72 % für LAIV-LAIV (in 2000), 74 % für LAIV-Placebo (in 2000) und 73 % für Placebo (in 2000). Eine selektive Studienteilnahme im Jahr 2001 und ein damit verbundener Selektionsbias kann nicht komplett ausgeschlossen werden. Sicherheitsendpunkte wurden nur für elf Tage (Jahr 2000) bzw. 28 Tage (Jahr 2001) nach der Impfung erhoben. Ob sich zwischen den Studienregionen (insbesonde-

re Südafrika versus Südamerika) Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit ergaben, wurde nicht berichtet.

Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen wird die Studienqualität insgesamt mit 1- beurteilt; bewertete man die beiden Studienjahre einzeln, so ist das Jahr 2000 mit 1+ und das Jahr 2001 mit 1- zu bewerten.

Breiman *et al.* (2009)

Tabelle 16: Beschreibung der Studie Breiman *et al.* (2009)¹⁰³

Land, Region, Ort	Bangladesch, Chile, Kolumbien, Malaysia, Peru, Philippinen, Thailand
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	Januar bis Mai 2002
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von sechs bis <36 Monaten
Zielsetzung	Untersuchung der Sicherheit und Immunogenität von LAIV in Kombination mit oraler Polio-Impfung in Asien und Südamerika
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, teilverblindete, Placebo-kontrollierte Studie • Kinder wurden auf drei Behandlungsarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - A) LAIV + OPV - B) Placebo + OPV - C) LAIV • Nach einer ersten Dosis erhielten Studienteilnehmer in Gruppe A) und C) nach 28 bis 42 Tagen erneut LAIV, und Studienteilnehmer in Gruppe B) erneut Placebo • Offene Behandlung erfolgte für OPV, sowie für Studienteilnehmer der Gruppe C) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblind für LAIV / Placebo in Gruppe A (LAIV + OPV) und Gruppe B (Placebo + OPV). • Offen für den OPV-Anteil, sowie Gruppe C (nur LAIV) <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung berichteter AE innerhalb von elf Tagen nach Impfung <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder, Alter von sechs bis <36 Monaten, die drei Dosen OPV während des ersten Lebensjahres erhalten haben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten • Einnahme anderer Prüfpräparate innerhalb eines Monats vor Studieneinschluss (oder vermutliche Einnahme innerhalb des Studienzeitraums) • Immungeschwächtes Haushaltsmitglied • Influenzaschutzimpfung vor Einschluss • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Einnahme eines Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimittels innerhalb der zwei Wochen vor Impfung oder vermutliche Einnahme innerhalb des Studienzeitraums • Andere Erkrankungen/Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes die Interpretation der Studienergebnisse verfälschen könnten

Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt 2.503 Kinder <ul style="list-style-type: none"> - LAIV + OPV: n=832 - Placebo + OPV: n=836 - LAIV: n=835
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Gruppenvergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): $10^{7\pm 0.5}$ FFU von allen Impfstämmen (A/New Caledonia/20/99 (A/H1N1); A/Panama/2007/99 (A/H3N2); B/Victoria/504/2000). Applikation von 0,2 ml (0,1 ml je Nasenloch) • OPV: bereitgestellt durch das jeweilige Studienzentrum nach lokalen Gegebenheiten; keine Vereinheitlichung
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Zielparameter: Immunogenitätsparameter (nicht relevant für diesen HTA) • Sekundär: Anteil von Patienten mit AE innerhalb der ersten elf Tage nach Impfung (Tag 0 bis 10)
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Elf Tage nach jeder Impfung (Sicherheitsparameter) • PP-Auswertung schloss ca. 87 % der Studienteilnehmer ein
Compliance	Inkomplette Impfung bei 7,4 % (Placebo + OPV) bis 9,5 % (LAIV) der Studienteilnehmer
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	Gesamtzahl AE – Reaktogenitäts-Ereignisse (aktiv erhoben innerhalb von elf Tagen nach Impfung): <ul style="list-style-type: none"> • Nach erster Impfung: LAIV + OPV n=672 (82,4 %); Placebo + OPV n=675 (82,2 %); LAIV n=658 (81,5 %) • Nach zweiter Impfung: LAIV + OPV n=571 (76,7 %); Placebo + OPV n=564 (73,7 %); LAIV n=533 (73,1 %) • Gesamtzahl AE – spontan berichtet (innerhalb von elf Tagen nach Impfung): • Nach erster. Impfung: LAIV + OPV 38,3 %; Placebo + OPV 36,0 %; LAIV 35,9 % • Nach zweiter Impfung: nicht berichtet • SAE: LAIV + OPV: 1,8 %; Placebo + OPV 2,5 %; LAIV 1,9 % • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alle AE unterschieden sich in ihrer Häufigkeit nicht zwischen den Behandlungsgruppen, außer einer erhöhten Rate von Konjunktivitis nach der ersten Dosis in der LAIV-Gruppe (LAIV + OPV 0,1 %; Placebo + OPV 0,1 %; LAIV 0,7 %; p=0,04). Keine Unterschiede in Bezug auf Konjunktivitis nach der zweiten Dosis
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Die Impfung mit LAIV und OPV führte zu ähnlicher Immunantwort, egal ob gleichzeitig oder separat verabreicht • Die gleichzeitige Gabe von LAIV und OPV war sicher
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Nicht-Verblindung des dritten Studienarms stellt in Bezug auf AE eine Verzerrungsquelle dar • Nachbeobachtungsdauer nach jeder Impfung elf Tage; später auftretende AE wurden daher nicht erfasst

Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Wyeth Vaccines Research und MedImmune
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; OPV, orale Poliomyelitis-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Breiman *et al.* (2009) berichten über eine prospektive, randomisierte, teilverblindete, Placebo-kontrollierte Studie, die in Bangladesch, Chile, Kolumbien, Malaysia, Peru, Philippinen und Thailand unter Einschluss von Kindern im Alter von sechs bis <36 Monaten. Ziel der Studie war die Erfassung der Immunogenität von LAIV bzw. eines oralen Poliomyelitis-Impfstoffs (OPV) bei gleichzeitiger Gabe. Die 2.503 eingeschlossenen Kinder wurden auf drei Behandlungsarme randomisiert (LAIV + OPV: n=832; Placebo + OPV: n=836, LAIV: n=835), dabei erfolgte nur die Behandlung mit LAIV bzw. Placebo im ersten und zweiten Behandlungsarm verblindet, alle anderen Behandlungen (OPV bzw. LAIV-Gabe) erfolgten offen. Neben der für diesen HTA nicht relevanten Erfassung von Immunogenitäts-Parametern der Impfung erfolgte auch eine Erhebung von AE über einen Zeitraum von elf Tagen nach jeder Impfung. Methodische Einschränkungen der vorliegenden Studie sind die relativ kurze Nachbeobachtungsdauer, sowie die Nicht-Verblindung des Behandlungsarmes ohne OPV. Die Gruppen LAIV + OPV und Placebo + OPV können aber im Sinne einer „Add-on-Studie“ in Bezug auf die Sicherheit von LAIV bei gleichzeitiger Gabe zu OPV ohne methodische Einschränkungen interpretiert werden.

Die Studienqualität wird daher mit 1+ beurteilt.

Forrest *et al.* (2008)

Tabelle 17: Beschreibung der Studie Forrest *et al.* (2008)⁹⁸

Land, Region, Ort	Asien (Philippinen, Thailand)
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	Influenzasaison 2002
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Untersuchung der Induktion einer zellulär vermittelten Immunität gegen Influenza, sowie des Zusammenhangs dieser Immunität mit der Häufigkeit laborbestätigter Influenza
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Randomisierung auf vier Studienarme (Placebo; LAIV in drei Dosierungen: 10⁵; 10⁶; 10⁷ FFU); jeweils zwei Dosen im Abstand von ca. 35 Tagen • Einschluss innerhalb von sechs Wochen ab dem 21.02.2002 <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschrieben, keine zusätzlichen Informationen vorhanden <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige Kontaktaufnahme zu den Studienteilnehmern; keine Angabe zur Häufigkeit <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der statistischen Methoden fokussiert auf den Immunogenitäts-Aspekt der Studie; keine Aussagen zur Analyse der Wirksamkeit

Ein-/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder; Alter von sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses • Guter Allgemeinzustand Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten (inklusive neurologische Krankheiten; Down Syndrom) • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems oder Immunsuppressive Therapie; Haushaltsmitglied mit Immunsuppression • Therapie mit Blutprodukten in den sechs Monaten vor Einschluss in die Studie • Vorbehandlung mit Influenza-Impfstoff • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Respiratorische Erkrankungen oder Behandlung mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln in den zwei Wochen vor Studieneinschluss • Therapie mit einem anderen abgeschwächten Lebend-Impfstoff im Monate vor Studieneinschluss
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • n=2.172 randomisiert <ul style="list-style-type: none"> - LAIV 10⁵ FFU (n=536) - LAIV 10⁶ (n=530) - LAIV 10⁷ FFU (n=525) - Placebo (n=516) (Nur aus Abbildung extrahiert)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine Angaben
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (keine Angabe ob gefrorene oder gekühlte Formulierung; intranasale Applikatoren; Einmaldosis mit ca. 10⁵, 10⁶, oder 10⁷ FFU je Stamm • Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Victoria 504/2000
Zielparameter	Primärer Endpunkt: erste Episode einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung, deren Erreger antigenetische Ähnlichkeit mit dem Impfstoff hatte
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung vom elften Tag nach Impfung bis zum Ende der Influenzasaison (30.11.2002) • Keine Angaben
Compliance	Keine Angaben
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): geschätzt für Dosisarm 10⁷ FFU = 63 % (46 %; 74 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Geschätzte Anzahl der laborbestätigten Influenza-Erkrankungen aufgrund von Erregern, die antigenetisch ähnlich waren wie die verimpfte Variante (Daten geschätzt auf Basis der Abbildung): <ul style="list-style-type: none"> - Placebo: 90/516 - LAIV 10⁵ FFU: 83/536 - LAIV 10⁶ FFU: 61/530 - LAIV 10⁷ FFU: 34/525
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • AE insgesamt: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet

Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Schlussfolgerungen in erster Linie auf Immunogenitätsaspekte bezogen • Bezüglich Wirksamkeit von LAIV: dosisabhängige Wirkung vorhanden
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr reduzierte Darstellung der Ergebnisse, da RCT nur ein kleiner Bestandteil der Publikation. Beurteilbarkeit der Studie dadurch stark eingeschränkt. • Keine Sicherheitsergebnisse berichtet
Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Wyeth Research
FFU, fluoreszierende Zellfoci; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, <i>Per-protocol</i> ; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Forrest *et al.* (2008) berichten über eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die in Asien unter Einschluss von Kindern im Alter von sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt wurde (Influenzasaison 2002). Die Veröffentlichung fokussiert stark auf den Zusammenhang von speziellen Immunogenitätsparametern (zelluläre Immunantwort auf Impfung) mit dem Schutz vor Influenza-Erkrankungen; die eigentliche RCT ist daher nur sehr reduziert dargestellt. Es fehlen unter anderem Informationen zur Art der Randomisierung, zur Verbergung der Randomisierungssequenz, zur Verblindung und zur Häufigkeit der aktiven Surveillance nach Krankheitssymptomen bei den Studienteilnehmern. Auch die Ergebnisdarstellung ist stark reduziert, es finden sich nur (aus Abbildungen extrahierbare) Informationen zum Endpunkt „geschätzte Anzahl der laborbestätigten Influenza-Erkrankungen aufgrund von Erregern, die ähnlich waren wie die verimpfte Variante“. Da es sich hierbei aber um einen relevanten Endpunkt handelt, wurde die Studie im Rahmen dieses HTA berücksichtigt.

Aufgrund der methodischen Einschränkung bzw. der weitgehenden Nicht-Beurteilbarkeit der RCT wird die Studienqualität mit 1- eingeschätzt.

Halasa *et al.* (2011)

Tabelle 18: Beschreibung der Studie Halasa *et al.* (2011)¹⁰⁴

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch (fünf Zentren); Einschluss in (ambulanten) onkologischen Tageskliniken
Studienzeitraum	August 2005 bis September 2007 (außerhalb Influenzasaisons)
Zielgruppe	Leicht bis mittelschwer immungeschwächte Kinder (von fünf bis 17 Jahren) mit Krebserkrankung
Zielsetzung	Untersuchung der Sicherheit und Immunogenität von LAIV bei leicht bis mittelschwer immungeschwächten Kindern mit Krebserkrankung
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Patienten erhielten LAIV oder Placebo; Durchführung der Studie war außerhalb der Influenzasaison, um eine Placebokontrolle zu ermöglichen <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Informationen vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschrieben, keine zusätzlichen Informationen vorhanden <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von AE innerhalb von 42 Tagen nach Impfung • Informationen zu SAE und „signifikanten neuen Erkrankungen“ wurden bis zu

	<p>180 Tagen nach Impfung gesammelt</p> <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben, adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht bis mittelschwer immungeschwächte Kindern (von fünf bis 17 Jahren) mit Krebserkrankung • Lebenserwartung >1 Jahr • Aktuelle Behandlung mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie oder Behandlung mit Chemotherapie innerhalb der letzten zwölf Wochen • Erkrankungsstatus: solider Tumor = stabile Erkrankung, Partialremission, Komplettremission. Hämatologische Erkrankung = Remission. • Patienten sind verfügbar / erreichbar für den gesamten Studienzeitraum <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Immunsuppression, definiert als: CD4+ T-Zell Prozentsatz <15 % oder absolute Anzahl neutrophile Granulozyten ≤ 500 Zellen/mm³ innerhalb von 24 Stunden vor Studieneinschluss • Derzeitige oder erwartete Behandlung mit Hochdosis-Kortikosteroiden innerhalb von 30 Tagen nach Impfung • Hypersensitivität gegen einen Bestandteil von LAIV • Enger Kontakt zu immungeschwächten Patienten • Guillain-Barré Syndrom in der Anamnese • Primäre Immundefizienz, HIV-Infektion oder Asthma • Einnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln innerhalb der 30 Tage vor Studien-Impfung • Einnahme von Anti-Influenza-Arzneimitteln innerhalb von 14 Tagen vor Studieneinschluss • Inhalative Kortikosteroide • Exposition mit Immunglobulinen innerhalb der letzten 90 Tage • Schwangerschaft • Stammzelltransplantation • Akute fieberhafte oder akute respiratorische Erkrankung innerhalb von drei Tagen vor Studieneinschluss • Therapiebedürftige aktive Infektion • Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss oder mit inaktivierten Impfstoffen innerhalb von zwei Wochen vor Einschluss
Teilnehmer/ Fallzahlen	20 Patienten (10 LAIV; 10 Placebo), mittleres Alter 12,2 Jahre
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit der Gruppen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Zwei verschiedene LAIV-Formulierungen wurden eingesetzt: n=2 Patienten erhielten 10^{6,5-7,5} GKID₅₀ je Stamm (A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Wyoming/3/2003 (H3N2); B/Jilin/20/2003). n=8 Patienten erhielten eine leicht veränderte Formulierung (A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/2004 (H3N2), B/Jiangsu/10/2003). Keine Angabe ob gefrorene oder gekühlte Formulierung • Placebo
Zielparameter	Keine primären Zielparameter definiert
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsdauer: Erfassung von AE innerhalb von 42 Tagen nach Impfung. Informationen zu SAE und „signifikanten neuen Erkrankungen“ wurden bis zu 180 Tagen nach Impfung gesammelt • <i>Follow-up</i>: Für einen Patienten in der LAIV-Gruppe fehlten Angaben zu Impfreaktionen

Compliance	Ein Patient in der LAIV-Gruppe erhielt nicht die volle (vorgesehene) LAIV- Dosisierung
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE: <ul style="list-style-type: none"> Tag 0-10 nach Impfung: LAIV 8/9 (88,9 %); Placebo 5/10 (50 %) Tag 0-42 nach Impfung: LAIV 8/9 (88,9 %); Placebo 9/10 (90,0 %) SAE: nicht berichtet (nur Angaben zu SAE mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation (=unerwünschte Arzneimittelwirkung), nicht zu SAE insgesamt) AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Häufigkeit von Rhinorrhoe / verstopfter Nase unter LAIV als unter Placebo innerhalb der ersten 10 Tage nach Impfung (LAIV 7/9 versus Placebo 2/10) Keine Unterschiede in der Häufigkeit von Fieber; Heiserkeit; Husten; Erbrechen; Kopfschmerzen; Muskelschmerzen; Krampfanfälle; Müdigkeit; Irritierbarkeit Keine SAE mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation aufgetreten
Subgruppenanalysen	Nicht berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> In der LAIV-Gruppe traten nur leichte AE (laufende Nase / verstopfte Nase) auf, Prüfsubstanz-bezogene SAE traten nicht auf Es wurde keine prolongierte Virusausscheidung beobachtet
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Stark selektierte Studienpopulation; Übertragbarkeit auf andere Populationen daher eingeschränkt Sehr kleine Fallzahl (=geringe statistische Power in Bezug auf Sicherheitsendpunkte) Zwölf von 20 Patienten wurden in einer Klinik eingeschlossen, die übrigen Zentren haben jeweils nur maximal drei Kinder eingeschlossen Fehlende Informationen zur Randomisierung, Verbergung der Randomisierungsreihenfolge und Sicherstellung der Verblindung
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Halasa *et al.* (2011) berichten über eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von leicht bis mittelschwer immungeschwächten Kindern (von fünf bis 17 Jahren) mit Krebserkrankung durchgeführt wurde. Die Studie wurde außerhalb der eigentlichen Influenzasaison durchgeführt um eine Placebo-Kontrolle zu ermöglichen; es konnten daher keine Aussagen bezüglich der Wirksamkeit der Impfung gemacht werden, Informationen zu Sicherheitsaspekten sind aber verfügbar. In Bezug auf die Detektion potenzieller AE (statistische Power) muss die geringe Fallzahl berücksichtigt werden (n=20 eingeschlossene Kinder; 19 davon in die Auswertung einbezogen). Ein Großteil der Kinder (zwölf von 20) wurden in einer der beteiligten Studienzentren eingeschlossen, die anderen Zentren haben jeweils nur drei Kinder eingeschlossen. Es fehlen Angaben zur Randomisierung und zur Verbergung der Randomisierungsreihenfolge.

Da Hinweise auf substantielle Verzerrungsquellen jedoch nicht vorliegen, wird die Studienqualität insgesamt mit 1+ eingeschätzt.

King et al. (2001)

Tabelle 19: Beschreibung der Studie King et al. (2001)¹⁰⁵

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch; Klinik-basiert (ambulant)
Studienzeitraum	Keine explizite Angabe; vermutlich im Jahr 1999 vor Beginn der Influenzasaison im November
Zielgruppe	Kinder im Alter von einem bis sieben Jahren; mit oder ohne HIV-Infektion
Zielsetzung	Überprüfung der Sicherheit, der Virus-Ausscheidung („ <i>Shedding</i> “), sowie der Immunogenität von LAIV bei Kindern mit und ohne HIV-Infektion
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische <i>Cross-over</i>-Studie • Es wurden Kinder ohne und mit HIV-Infektion eingeschlossen; beide Gruppen wurden getrennt (stratifiziert) auf die beiden Behandlungssequenzen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Sequenz 1: LAIV – Placebo – LAIV - Sequenz 2: Placebo – LAIV – LAIV • Der verblindete Studienteil umfasste die ersten beiden Applikationen (LAIV oder Placebo), während die zweite LAIV-Applikation offen erfolgte. <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie berichtet als doppelblind, keine weitergehenden Angaben <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von AE während zehn Tagen nach Impfung (Patiententagebuch), zusätzlich Befragung der Eltern und Untersuchung der Kinder jeweils einmalig in den Zeiträumen 3-5 Tage; 7-10 Tage; und 28-35 Tage nach Impfung. • AE wurden als solche registriert, wenn ein Studienteilnehmer aufgrund einer Erkrankung von einem Arzt untersucht wurde, die innerhalb von 28-35 Tagen nach Impfung aufgetreten ist. • Reaktogenitäts-Ereignisse wurden nur dann als AE gezählt, wenn die Ereignisse über den zehnten Tag nach Impfung fortbestanden. <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit gutem Allgemeinzustand, 1-7 Jahre, mit oder ohne HIV-Infektion (stratifizierter Einschluss) • Für HIV-infizierte Kinder: CDC Class A1–2 oder N1–2 mit Plasma HIV-RNA Konzentrationen <10 000 Kopien/ml. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Blutprodukten oder Immunglobulinen innerhalb von drei Monaten vor Einschluss oder geplante Behandlung mit diesen Produkten während des Studienzeitraums • Schwere Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Asthma-Exazerbationen oder Bronchodilatator-Gebrauch innerhalb eines Monats vor Einschluss • Impfung innerhalb eines Monats vor Einschluss oder Behandlung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff innerhalb von sechs Monaten vor Einschluss • Geplante Impfung innerhalb von zwölf Wochen nach Studieneinschluss • Einnahme Acetylsalicylsäure-haltiger Arzneimittel, sowie Gebrauch systemischer oder inhalierbarer Kortikosteroide

	<ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie • Stark immungeschwächtes Haushaltsmitglied (Personen mit Krebs unter Chemotherapie, oder HIV-infizierte Personen mit CDC Klasse 3 CD4-Counts oder Klinische Klasse C Erkrankung)
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • n=25 Kinder ohne HIV-Infektion (mittleres Alter 4,3 Jahre) • n=24 Kinder mit HIV-Infektion (mittleres Alter 4,7 Jahre)
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): intranasale Applikatoren (0,25 ml in jedes Nasenloch); Einzeldosis mit ca. 10^7 GKID₅₀ je Stamm • Stämme: A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/05/97 (H3N2), B/Harbin/7/94 (B)
Zielparameter	Kein expliziter primärer Endpunkt spezifiziert
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsdauer: bis zu 35 Tage nach jeder Impfung • <i>Follow-up</i>: Keine detaillierten Angaben vorhanden; die Angaben zur Compliance weisen aber darauf hin, dass <i>Loss-to-Follow-up</i> nicht vorkam
Compliance	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe der gesunden Kinder: ein Kind erhielt nicht die offene dritte Studiendosis • HIV-Gruppe: sieben Kinder erhielten nicht die offene dritte Studiendosis, sondern TIV. Ein Kind wurde nach der ersten Studiendosis ausgeschlossen, da während der Studienteilnahme ein Ausschlusskriterium erfüllt wurde (Virus-RNA-Konzentrationen >10.000 Kopien/ml)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: <ul style="list-style-type: none"> - Kinder ohne HIV-Infektion: keine SAE - Kinder mit HIV-Infektion: LAIV erste Dosis 1/23; LAIV zweite Dosis 1/24; Placebo 0/24 • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Unterschiede in der Häufigkeit der erfassten Reagenitäts-Ereignisse
Subgruppenanalysen	Keine weitergehenden Subgruppenanalysen (außer Stratifizierung in gesund versus HIV-infiziert) dargestellt
Schlussfolgerungen der Autoren	Intranasal applizierte LAIV war sicher und gut toleriert, sowohl von Kindern ohne HIV-Infektion, wie auch von Kindern mit asymptomatischer oder milder HIV-Infektion
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer auf 28 bis 35 Tage beschränkt (<i>Cross-over-Design</i>) • Kleine Fallzahl, daher geringe statistische Power für Detektion von AE • Keine detaillierten Informationen zur Randomisierung, Verbergung der Randomisierungssequenz, oder Verblindung • Keine Angabe zu potenziellen Zentreffekten
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch das National Institute of Allergy and Infectious Diseases und Aviron
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

King *et al.* (2001) berichten über eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische *Cross-over*-Studie unter Einschluss von Kinder mit (n=24) und ohne (n=25) HIV-Infektion. Die Randomisierung auf eine der beiden Behandlungssequenzen erfolgte stratifiziert in jeder dieser beiden Gruppen. Die Studie wurde außerhalb der eigentlichen Influenzasaison durchgeführt, Informationen zu Wirksamkeitsendpunkten liegen daher nicht vor. In Bezug auf die Detektion potenzieller AE (statistische Power) muss die geringe Fallzahl in den beiden Strata berücksichtigt werden. Es fehlen Angaben zur Randomisierung und zur Verbergung der Randomisierungsreihenfolge. Die Nachbeobachtungsdauer war auf 28 bis 35 Tage beschränkt.

Da Hinweise auf substantielle Verzerrungsquellen jedoch nicht vorliegen, wird die Studienqualität insgesamt mit 1+ eingeschätzt.

Lum *et al.* (2010)

Tabelle 20: Beschreibung der Studie Lum *et al.* (2010)⁹⁹

Land, Region, Ort	Bangladesch, Belgien, Finnland, Deutschland, Hong Kong, Litauen, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Polen, Singapur, Süd-Korea, Thailand
Setting	Multizentrisch (32 Studienzentren)
Studienzeitraum	Influenzasaison 2002/2003
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von elf bis <24 Monaten
Zielsetzung	Untersuchung des Effektes der gleichzeitigen Applikation von LAIV und einem MMR-Impfstoff auf Immunantwort und Wirksamkeit von LAIV
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Eingeschlossene Kinder wurden im Verhältnis 2:1 auf LAIV oder Placebo randomisiert. Alle Kinder erhielten zwei Dosen von LAIV bzw. Placebo im Abstand von 35 ± 7 Tagen, zusätzlich erhielten alle Kinder eine MMR-Impfung gleichzeitig mit der ersten Dosis von LAIV/Placebo <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienteilnehmern; Eltern / Erziehungsberechtigten; Studienpersonal <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche Kontakte (telefonisch oder per Visiten) zur Erfassung Influenzatyptischer Symptome, danach Nasenwandabstrich und Erregerbestimmung <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter von elf bis <24 Monaten bei Studieneinschluss • Guter Gesundheitszustand <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere, chronische Erkrankungen (inklusive progressive neurologische Erkrankungen, Down Syndrom oder andere zytogenetische Erkrankungen, bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems) • Einnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Wochen vor Impfung • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß

Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> n=1.233 Kinder randomisiert <ul style="list-style-type: none"> LAIV n=819; Placebo n=414 n=1.150 in Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> LAIV n=765; Placebo n=385
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> LAIV (gekühlt); 10^7 GKID₅₀ je Stamm (A/NewCaledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/HongKong/330/2001) Placebo
Zielparameter	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: erste Episode (≥ 15 Tage nach der zweiten. Dosis der Prüfmedikation) einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung durch einen Influenzavirus mit antigenetischer Ähnlichkeit zur verimpften Variante
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtungsdauer: eine Influenzasaison (erste Impfdosis bis 31.05.2003) Follow-up: Loss-to-Follow-up LAIV n=23 (2,8 %); Placebo n=6 (1,4 %)
Compliance	Keine detaillierten Angaben
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 64 % (36 %; 80 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 64 % (40 %; 79 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 78 % (51 %; 91 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 73 % (46 %; 87 %) Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Influenza-assoziierte akute Otitis media: LAIV n=0 Ereignisse; Placebo n=4 Ereignisse; Wirksamkeit nicht berechnet Otitis media insgesamt: Wirksamkeit 37,0 % (95 % KI -1,0 %–60,7 %)
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE (Reaktogenitäts-Ereignisse innerhalb von elf Tagen nach Impfung): <ul style="list-style-type: none"> Nach 1. Dosis: LAIV 87,2 % versus Placebo 76,6 % ($p < 0,001$) Nach 2. Dosis: LAIV 70,2 % versus Placebo 66,8 % ($p = 0,277$) Gesamtzahl AE (spontan berichtete AE): keine statistisch signifikanten Unterschiede (keine detaillierten Angaben) SAE: LAIV 5,0 %; Placebo 6,3 % ($p = 0,354$) AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Reaktogenitäts-Ereignisse, nach erster Dosis <ul style="list-style-type: none"> Signifikant häufiger unter LAIV als unter Placebo traten auf: Fieber $> 37,5^\circ\text{C}$; Rhinorrhoe; erniedrigter Appetit; Gebrauch von Medikation zur Fiebersenkung Keine Unterschiede für andere Reaktogenitäts-Ereignisse Reaktogenitäts-Ereignisse, nach zweiter Dosis <ul style="list-style-type: none"> Signifikant häufiger unter Placebo als unter LAIV traten auf: Fieber $> 40^\circ\text{C}$. Keine Unterschiede für andere Reaktogenitäts-Ereignisse Spontan berichtete AE: Fieber und Rhinitis traten häufiger unter LAIV auf als unter Placebo (26,6 % versus 19,6 % bzw. 14,4 % versus 9,7 %)
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet

Schlussfolgerungen der Autoren	Gleichzeitige Applikation von MMR-Impfstoff mit LAIV beeinflusste nicht die Wirksamkeit von LAIV
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Angabe der Bezugsgröße (Nenner) der in die Analyse einbezogenen Patienten bei Reaktogenitäts-Ereignissen (nur Wertebereiche angegeben). Offenbar wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die Angaben gemacht hatten (bis zu 50 % fehlende Werte) • Keine regionsspezifischen Subgruppenanalysen vorhanden • Gleichzeitige Impfung mit MMR-Impfstoff bei allen Studienteilnehmern; da keine Kontrollgruppe für MMR-Impfung vorhanden war, konnten potenzielle Interaktionen zwischen MMR-Impfung und LAIV-Impfung nicht untersucht werden
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Studie wurde gesponsort durch Wyeth Vaccines Research; Manuskript unterstützt durch MedImmune
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MMR, Masern, Mumps, Röteln; PP; <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Lum *et al.* (2010) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die in der Influenzasaison 2002/2003 unter Einschluss gesunder Kinder im Alter von elf bis <24 Monaten durchgeführt wurde. Insgesamt 32 Studienzentren in Europa, Asien und Südamerika nahmen an der Studie teil. Die eingeschlossenen Kinder wurden im Verhältnis 2:1 auf LAIV oder Placebo randomisiert. Alle Kinder erhielten zwei Dosen von LAIV bzw. Placebo im Abstand von 35 ± 7 Tagen, zusätzlich erhielten alle Kinder eine MMR-Impfung gleichzeitig mit der ersten Dosis von LAIV bzw. Placebo. Die teilnehmenden Kinder bzw. deren Eltern / Erziehungsberechtigten wurden wöchentlich kontaktiert und nach dem Auftreten Influenza-typischer Symptome befragt. Im Falle derartiger Symptome wurde eine Materialgewinnung (Nasenschleimhautabstrich) zur Erreger-Typisierung durchgeführt. Diese aktive Surveillance nach Krankheitszeichen wurde bis zum Ende der Influenzasaison (31.05.2003) durchgeführt. Limitationen der Studie sind das Fehlen regionsspezifischer Analysen der Wirksamkeit, sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe für die MMR-Impfung, was die Untersuchung potenzieller Interaktionen zwischen MMR-Impfung und LAIV-Impfung (zumindest für LAIV) unmöglich macht. Insofern lässt die Studie die Aussage der Autoren im Abstract („Gleichzeitige Applikation von MMR-Impfstoff mit LAIV beeinflusste nicht die Wirksamkeit von LAIV.“) nicht zu. Die interne Validität der Studie in Bezug auf den Vergleich LAIV versus Placebo ist hiervon aber nicht betroffen. Die Studienqualität wird insgesamt als 1+ eingeschätzt.

Nolan *et al.* (2008)

Tabelle 21: Beschreibung der Studie Nolan *et al.* (2008)¹⁰⁶

Land, Region, Ort	USA; Australien
Setting	Multizentrisch (44 Zentren in USA; 3 Zentren in Australien)
Studienzeitraum	Studieneinschluss außerhalb der Influenzasaison (USA: Mai-Oktober 2001 und 2002; Australien November 2000 bis Mai 2001; November 2001 bis Mai 2002)
Zielgruppe	Gesunde Kinder im Alter von zwölf bis 15 Monate
Zielsetzung	Evaluation der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität der gleichzeitigen Gabe von LAIV mit MMR- und VAR-Impfstoff (MMR/VAR)
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, teilverblindete, Placebo-kontrollierte Studie • Die eingeschlossenen Kinder wurden im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme randomisiert. Die Gabe von LAIV wurde unter Verwendung eines nasal applizierten Placebos verblindet, die Gabe von MMR/VAR erfolgte offen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1: MMR/VAR + Placebo → LAIV → LAIV ○ Gruppe 2: MMR/VAR + LAIV → LAIV → Placebo ○ Gruppe 3: LAIV → LAIV → MMR/VAR

	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppen 1 und 2 waren in Bezug auf die LAIV-Gabe verblindet, die Behandlung in Gruppe 3 verlief unverblindet. <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung für LAIV-Behandlung in Gruppe 1 und 2 (als doppelblind beschrieben); offene Behandlung in Gruppe 3 <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse und AE wurden für 42 Tage nach jeder Impfung erfasst; Erfassung über Patientenfragebögen (täglich). Zusätzlich telefonischer Kontakt an Tagen 3, 14, 28, und 42 nach der Impfung <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter von zwölf bis 15 Monaten • Guter Gesundheitszustand • Impfstatus den gültigen Empfehlungen entsprechend <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impfung gegen oder Erkrankung mit MMR oder Varizellen • Hyperensitivität gegen Hühnereiweiß oder sonstige Bestandteile der Prüfsubstanzen oder Placebo • Bekannte oder vermutete Immunsuppression oder immunsupprimiertes Haushaltsmitglied • Akute fiebrige (>100°F) Erkrankung oder Erkrankung der oberen Atemwege innerhalb der letzten 72 Stunden vor Studieneinschluss • Einnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln im Monat vor Studieneinschluss • Intranasal applizierte Arzneimittel innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von einem Monat vor Einschluss bis 30 Tage nach der finalen Studienvisite • Impfung mit inaktiviertem Impfstoff innerhalb von 14 Tagen vor Einschluss bis 30 Tage nach der finalen Studienvisite • Blutprodukte innerhalb von drei Monaten vor Impfung • ≥2 Episoden von medizinisch behandlungsbedürftigem Giemen oder Gebrauch von Bronchodilatoren innerhalb von vier Wochen vor Studieneinschluss
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • n=1.251 Kinder randomisiert • n=1.245 eingeschlossen in Analyse von Sicherheit und Immunogenität <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe 1: n=411 - Gruppe 2: n=422 - Gruppe 3: n=412
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): Jeweils 10⁷ GKID₅₀ der drei Impfstämme A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Sydney/05/97 (H3N2), und B/Yamanashi/166/90; gelöst in 0,5 ml (0,25 ml je Nasenloch) • MMR/VAR: M-M-RII® (Merck) und Varivax® (Merck); Einmaldosen eines lyophilisierten Impfstoffs • Placebo
Zielparameter	Primäre und sekundäre Zielparameter nicht exakt spezifiziert

Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • 42 Tage für AE • <i>Loss-to-Follow-up</i> niedrig (insgesamt n=32 von 1.245 Patienten; 2,6 %)
Compliance	n=1.046 Kinder beendeten die Studie wie vorgesehen (84,0 %)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	Sicherheitsergebnisse für den Vergleich LAIV versus Placebo bei Hintergrundtherapie MMR/VAR für alle Patienten: <u>Gesamtzahl AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • AE innerhalb von 42 Tagen nach ersten Dosis: LAIV 191/410 (46,6 %); Placebo 191/394 (48,5 %) • Reaktogenitäts-Ereignisse (innerhalb von 42 Tagen nach ersten Dosis): LAIV 389/412 (94,4 %); Placebo 366/393 (93,1 %) • SAE: nicht berichtet (nur für SAE in vermutetem Kausalzusammenhang mit der Prüfsubstanz) • AE, die zum Absetzen führten: LAIV 11/422; Placebo: 9/411 <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorische AE seltener unter LAIV als unter Placebo (keine detaillierten Angaben zur Gesamthäufigkeit; Giemen: LAIV n=5/410 (1,2 %); Placebo: n=10/394 (2,5 %)) • Statistisch signifikanter Unterschied für Rhinorrhoe / verstopfte Nase (LAIV 346/412 (84,0 %)); Placebo 305/393 (77,6 %)); für andere Reaktogenitäts-Ereignisse oder AE keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Gleichzeitige Impfung von LAIV mit MMR/VAR führte zu vergleichbarer Immunantwort (verglichen mit separater Impfung) und war gut verträglich
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Sicherheitsergebnisse für die Zeit nach der ersten Impfdosis berichtet • <i>Follow-up</i> beschränkt auf 42 Tage • Wirksamkeit nur über Immunogenitätspunkte gemessen; keine Angaben zur Wirksamkeit in Bezug auf klinische Endpunkte
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt von MedImmune
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MMR, Masern, Mumps, Röteln; PP; <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis; VAR, Windpocken-Vakzine	

Nolan *et al.* (2008) beschreiben eine prospektive, randomisierte, teilverblindete, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von Kindern im Alter von zwölf bis 15 Monaten in den USA und Australien durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Erfassung der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität der gleichzeitigen Gabe von LAIV mit MMR- und Windpocken-Impfstoff (MMR/VAR). Der Studieneinschluss erfolgte außerhalb der Influenzasaison. Aussagen zur Wirksamkeit wurden daher aus Immunogenitätsparametern abgeleitet (klinische Wirksamkeit nicht bestimmt). Die eingeschlossenen Kinder wurden im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme randomisiert. Die Gabe von LAIV wurde unter Verwendung eines nasal applizierten Placebos verblindet, die Gabe von MMR/VAR erfolgte offen. Die Studienmedikamente wurden sequenziell im Abstand von 42 Tagen verabreicht, in den Sequenzen Gruppe 1: MMR/VAR + Placebo -> LAIV -> LAIV; Gruppe 2: MMR/VAR + LAIV -> LAIV -> Placebo; Gruppe 3: LAIV -> LAIV -> MMR/VAR. Reaktogenitäts-Ereignisse und AE wurden für 42 Tage nach jeder Impfung erfasst (Patientenfragebögen, zusätzlich telefonischer Kontakt an Tagen 3, 14, 28, und 42 nach der Impfung). Die berichteten Daten lassen nur Aussagen für die Zeit nach der ersten Impfdosis zu; andere Daten wurden nicht berichtet; zudem sind aufgrund des Studiendesigns keine Aus-

sagen zur Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf klinische Endpunkte möglich. Es finden sich keine substanziellen Verzerrungsquellen, die die interne Validität der Studie infrage stellen; die Studienqualität wird daher mit 1+ eingeschätzt.

Redding *et al.* (2002)

Tabelle 22: Beschreibung der Studie Redding *et al.* (2002)¹⁰⁷

Land, Region, Ort	USA (Seattle, Stockton)
Setting	Multizentrisch; Einschluss in Arztpraxen
Studienzeitraum	Herbst 1997
Zielgruppe	Kinder und Jugendliche zwischen neun und 17 Jahren mit stabilem, mittelschwerem bis schwerem Asthma
Zielsetzung	Überprüfung der Hypothese, dass bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Asthma Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV ähnlich ist wie von Placebo
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Studienteilnehmer erhielten entweder LAIV oder Placebo (einmalig) und wurden daraufhin 28 Tage nachbeobachtet <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschriebene Studie; keine weiteren Angaben verfügbar <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliches Monitoring (Patiententagebuch; Tag 2-5 nach Impfung: Untersuchung und Spirometrie; einmalig Tag 28-30 nach Impfung: Untersuchung; Befragung) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche zwischen neun und 17 Jahren • stabiles, mittelschweres bis schweres Asthma (FEV1 80 % nach Absetzen von Albuterol für acht Stunden) • Asthma Reversibilität (Anstieg des morgendlichen FEV1 um zwölf % nach Benutzung von inhaliertem Albuterol) • Erlaubte Arzneimittel (stabile Dosierung): inhalierte oder orale Kortikosteroide; inhalierte Cromoglicinsäure, Salmeterol, sowie Anticholinergika; intranasale Cromoglicinsäure; orale Leukotrienrezeptor-Antagonisten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Verwendung intranasaler Kortikosteroide • Behandlung mit antiviralen Arzneimitteln innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Akute fiebrige Erkrankung innerhalb einer Woche vor Studieneinschluss • Andere pulmonale Erkrankungen (zusätzlich zu Asthma)
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=48 Kinder und Jugendliche; 24 in jeder Gruppe (mittleres Alter 13,1 bzw. 11,7 Jahre)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Gruppenvergleichbarkeit

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): 10^7 GKID₅₀ je Stamm (A/Shenzhen/227/95 (H1N1); A/Wuhan/359/95 (H3N2); B/Harbin/7/94-like) • Placebo • Jeweils 0,5 ml als Einmaldosis (0,25 ml je Nasenloch)
Zielparameter	Primärer Endpunkt: prozentuale Veränderung in FEV1 vor und nach Impfung
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • 28 Tage Nachbeobachtungsdauer • Keine Drop-outs berichtet
Compliance	Einmalapplikation, keine Patienten ohne Arzneimitteleinnahme berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit Asthma-Exazerbation: LAIV 2/24; Placebo 0/24 (p=0,49)
Ergebnisse: Sicherheit	<u>Gesamtzahl AE:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von zehn Tagen nach Impfung: LAIV 22/24 (92 %); Placebo 21/23 (91 %) • SAE: LAIV 0/24; Placebo 0/23 • AE, die zum Absetzen führten: LAIV 0/24; Placebo 0/23 <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Reaktogenitäts-Ereignissen (Fieber, Husten, Heiserkeit, Rhinorrhoe, Kopfschmerzen, Krämpfe, Muskelschmerzen, Müdigkeit)
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV war sicher und verträglich in Kindern und Jugendlichen mit moderatem bis schweren Asthma
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Anzahl an Teilnehmern (niedrige statistische Power für Identifizierung von AE) • Kurze Nachbeobachtungsdauer (28 Tage)
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanziert durch Aviron
FEV1, forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Redding *et al.* (2002) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von Kindern und Jugendlichen zwischen neun und 17 Jahren mit stabilem, mittelschwerem bis schwerem Asthma durchgeführt wurde. Es wurden 48 Kinder und Jugendliche (24 in jeder Gruppe) auf eine Einmaldosis von LAIV oder Placebo randomisiert. Die Studie wurde außerhalb der eigentlichen Influenzasaison durchgeführt, Informationen zu Wirksamkeitsendpunkten liegen daher nicht vor. In Bezug auf die Detektion potenzieller AE (statistische Power) muss die geringe Fallzahl berücksichtigt werden. Die Nachbeobachtungsdauer war auf 28 Tage beschränkt. Es fanden sich keine Hinweise auf substanzielle Verzerrungsquellen.

Die Studienqualität wird daher mit 1+ bewertet.

Tam et al. (2007)

 Tabelle 23: Beschreibung der Studie Tam et al. (2007)¹⁰⁰

Land, Region, Ort	Asien (China; Hong Kong; Indien; Malaysia; Philippinen; Singapur; Taiwan; Thailand)
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> • 30.09.2000 – 31.05.2003 • Impfzeitraum Jahr 1: zehn Wochen nach 30.09.2000 • Impfzeitraum Jahr 2: vier bis sechs Wochen nach dem 09.11.2001
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von zwölf bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Evaluierung der Wirksamkeit der gekühlten Formulierung von LAIV in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen in jungen Kindern in Süd-, Südost- und Ostasien
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Durchgeführt über zwei aufeinanderfolgende Influenzasaisons (2000/2001 und 2001/2002). In der ersten Saison wurden die Teilnehmer im Verhältnis 3:2 auf den LAIV- bzw. Placebo-Arm randomisiert, in der zweiten Saison im Verhältnisse 1:1. In der zweiten Saison im Verhältnis 1:1. In der ersten Saison erhielten alle Studienteilnehmer zwei Dosen des Prüfpräparates in einem Abstand von mindestens 28 Tagen. In der zweiten Saison erhielten Sie Studienteilnehmer eine Dosis des Prüfpräparates <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschrieben; keine weiteren Angaben vorhanden <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenza-Surveillance: wöchentliche Kontakte zu den Studienteilnehmern, beginnend mit dem elften Tag nach Impfung bis zum Ende des Studienzeitraums • Erfassung von Reaktogenitäts-Ereignissen innerhalb von elf Tagen nach Impfung (Tag 0-10) mittels Patiententagebuch. Zudem Erfassung von AE und SAE über den gesamten Studienzeitraum <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder; Alter von zwölf bis <36 Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses • Für Teilnahme an Re-Impfung (Jahr 2): Beendigung der Studie in Jahr 1 und weiterhin frei von Ausschlusskriterien <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten (inklusive progressive neurologische Krankheiten, Down Syndrom) • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Erstes Jahr: LAIV-Gruppe: n=1.900; Placebo-Gruppe: n=1.274 • Zweites Jahr: LAIV-Gruppe: n=1.477; Placebo-Gruppe: n=1.470
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit; Gruppenzuteilung erfolgte durch zweimalige Randomisierung (Minimierung von Selektionsbias)

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt); intranasale Applikatoren; Einmaldosis mit ca. 10^7 GKID₅₀ je Stamm (bzw. einer analogen Menge FFU) • Stämme Jahr 1: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Sydney/05/97 (H3N2); B/Yamanashi/166/98 (Beijing-like) • Stämme Jahr 2: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Yamanashi/166/98
Zielparameter	Primärer Endpunkt: erste Episode einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung, deren Erreger antigenetische Ähnlichkeit mit dem Impfstoff hatte
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Keine detaillierten Angaben
Compliance	Keine detaillierten Angaben; 87,1 % der randomisierten Patienten wurden in der PP-Analyse berücksichtigt
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p><u>Jahr 1 (95 %-KI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 70 % (61 %; 77 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 68 % (59 %; 75 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 73 % (63 %; 81 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 70 % (60 %; 77 %) <p><u>Jahr 2 (95 %-KI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 64 % (44 %; 77 %) <p>Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 84 % (70 %; 92 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE (Innerhalb von elf Tagen nach Impfung): <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1, Dosis 1: LAIV 1:397 Ereignisse (76;0 %); Placebo 851 Ereignisse (69;5 %) ($p < 0,001$) - Jahr 1, Dosis 2: LAIV 1:030 Ereignisse (63;5 %); Placebo 657 Ereignisse (59;2 %) ($p = 0,025$) - Jahr 2: LAIV 999 Ereignisse (73;9 %); Placebo 936 Ereignisse (70;1 %) ($p = 0,032$) • SAE: <ul style="list-style-type: none"> - Keine Unterschiede in der Häufigkeit in Jahr 1, absolute Zahlen nicht berichtet ($p = 0,516$) - In Jahr 2 ein SAE (6 Tage nach LAIV-Impfung) • AE, die zum Absetzen führten: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1: LAIV n=1 Ereignis; Placebo n=0 Ereignisse - Jahr 2: keine Ereignisse (Einmalapplikation) <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahr 1, Dosis 1: In der LAIV-Gruppe traten vermehrt auf: Fieber, Rhinitis / verstopfte Nase, erniedrigte Aktivität, erniedrigter Appetit, Einsatz von fiebersenkender Medikation • Jahr 1, Dosis 2: erhöhte Häufigkeit von Rhinorrhoe / verstopfte Nase in der LAIV-Gruppe • Jahr 2: Häufigkeit von Rhinorrhoe / verstopfte Nase und Gebrauch von fiebersenkender Medikation höher unter LAIV • SAE Jahr 1 (Ereignisse): <ul style="list-style-type: none"> - Bronchospasmus LAIV n=7; Placebo n=2 - Bronchitis LAIV n=3; Placebo n=2 - Rhinitis LAIV n=3; Placebo n=0

Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten (unter Ausschluss der Einmaldosis-Kohorte) wurde in Belshe <i>et al.</i> (2008)¹¹⁵ berichtet. In dieser Subgruppe fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation. Interaktionstests wurden nicht berichtet; Sicherheitsergebnisse wurden nur in Form gepoolter Analysen, gemeinsam mit Belshe <i>et al.</i> (1998)⁹³ berichtet • Zusätzliche Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von mindestens 24 Monaten, die in 2000 Placebo und in 2001 eine Dosis LAIV erhalten haben (Block <i>et al.</i> (2009))¹¹⁸: Ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation; keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen den beiden Dosisgruppen
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV war sicher und effektiv in der Verhinderung von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen bei jungen Kindern in Asien
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • In beiden Influenzasaisons kam es zu einem <i>Mismatch</i> zwischen den verimpften und den auftretenden Varianten; Ergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit müssen vor diesem Hintergrund interpretiert werden • In den eingeschlossenen Ländern bestand starke Heterogenität in Bezug auf die Influenzasaisonalität mit zum Teil endemischen Auftreten von Influenza-Erkrankungen ohne klaren Jahreszeiten-Bezug (eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Regionen in der Welt) • Es ist unklar, warum als Ende des Studienzeitraums der 31.05.2003 angegeben wurde (dieses würde eine weitere Influenzasaison implizieren, berichtet wurde aber nur über eine Saison) • Angaben zu AE nicht vollständig, es fehlen detaillierte Angaben zur Größe der jeweiligen Bezugsgruppe (Nenner)
Studienqualität	1+ (Saison 2000/2001: 1+; Saison 2001/2002: 1+)
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune und Wyeth Vaccine Research
FFU, fluoreszierende Zellfoci; GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP; <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis;	

Tam *et al.* (2007) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die unter Einschluss von gesunden Kindern im Alter von zwölf bis <36 Monaten im asiatischen Raum durchgeführt wurde. Die Studie wurde in zwei aufeinanderfolgenden Influenzasaisons (2000/2001 und 2001/2002) durchgeführt. In jeder Saison wurden die Patienten auf LAIV oder Placebo randomisiert (erste Saison im Verhältnis 3:2; zweite Saison im Verhältnis 1:1). In der ersten Saison erhielten alle Studienteilnehmer zwei Dosen des Prüfpräparates, in der zweiten Saison erhielten die Studienteilnehmer nur eine Dosis. Die teilnehmenden Kinder bzw. deren Eltern wurden wöchentlich kontaktiert und nach dem Auftreten Influenza-typischer Symptome befragt. Im Falle derartiger Symptome wurde ein engmaschiges *Follow-up* inklusive dem Versuch der Erregertypisierung durchgeführt. Diese aktive Surveillance nach Krankheitszeichen wurde bis zum Ende des Studienzeitraums über zwei Jahre durchgeführt. In beiden Influenzasaisons kam es zu einem *Mismatch* zwischen den verimpften Influenza-Stämmen und den regional auftretenden Varianten. Im Studiengebiet (asiatischer Raum) ist eine starke Heterogenität in Bezug auf die Influenzasaisonalität mit zum Teil endemischem Auftreten von Influenza-Erkrankungen ohne klaren Jahreszeiten-Bezug beschrieben und wurde auch in dieser Studie beobachtet. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Regionen in der Welt ein. Es ist unklar, warum in der Veröffentlichung der 31.05.2003 als Ende des Studienzeitraums angegeben wurde, berichtet wurde nur über die Influenzasaisons 2000/2001 und 2001/2002.

Für beide eingeschlossene Influenzasaisons finden sich aber keine Hinweise auf substanzielle Verzerrungsquellen: die Studienqualität wird daher für beide Saisons mit 1+ bewertet.

Vesikari et al. (2006a)

Tabelle 24: Beschreibung der Studie Vesikari et al. (2006a)¹⁰¹

Land, Region, Ort	Europa (Belgien, Finnland, Spanien, England), Israel
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	02.10.2000 bis 31.05.2002
Zielgruppe	Gesunde Kinder; Alter von sechs bis <36 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von LAIV gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung bei Kindern im Alter von sechs bis <36 Monaten, die eine Kindertagesstätte besuchen
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie • Durchgeführt über zwei aufeinanderfolgende Influenzasaisons (2000/2001 und 2001/2002). Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der ersten Saison (2000/2001) in einem Verhältnis von 3:2 (LAIV:Placebo), in der zweiten Saison erhielten die Studienteilnehmer die Studienmedikation entsprechend der initialen Gruppenteilung (Verum bzw. Placebo) • In der ersten Saison erhielten alle Studienteilnehmer zwei Dosen des Prüfpräparates in einem Abstand von 35 ± 7 Tagen. In der zweiten Saison erhielten die Studienteilnehmer eine Dosis des Prüfpräparates • Impfzeitraum: Zwischen 02.10.2000 und 29.12.2000 (erste und zweite Dosis in Saison 2000/2001) bzw. zwischen 03.12.2001 und 21.12.2001 (Saison 2001/2002) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblind (Studienteilnehmer, Eltern und Studienpersonal) <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wöchentliche aktive Surveillance auf Influenza-Krankheitszeichen beginnend 11 Tage nach der ersten Impfdosis bis zum 31.05.2001 (erste Saison) bzw. 31.05.2002 (zweite Saison) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwölf Stunden pro Woche in Kindertagesstätte • Für Teilnahme an Re-Impfung (Jahr 2): reguläre Durchführung der Behandlung und des <i>Follow-up</i> in Jahr 1 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten • Zytogenetische Erkrankungen (inklusive Down Syndrom) • Immunsuppression oder Haushaltsmitglied mit Immunsuppression • Behandlung mit Immunglobulinen in den sechs Monaten vor Studieneinschluss • Behandlung gegen Influenza, respiratorische Erkrankungen mit Atemsymptomatik (Giemen), oder Behandlung mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Impfung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von einem Monate vor Studieneinschluss • Vorherige Influenzaschutzimpfung (Jahr 1) bzw. Influenzaschutzimpfung au-

	Berhalb des Studienprotokolls (Jahr 2)
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> Jahr 1: Impfstoff-Gruppe n=1.059; Placebo-Gruppe n=725 Jahr 2: Impfstoff-Gruppe n=658; Placebo-Gruppe: n=461
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> Jahr 1: sehr gute Vergleichbarkeit Jahr 2: Gleichverteilung der dargestellten Charakteristika auch in Jahr 2 (Re-Impfung) gegeben, aber keine Neu-Randomisierung
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> LAIV (gekühlt); intranasale Applikatoren; Einmal-Dosis mit ca. 10^7 GKID₅₀ je Stamm (bzw. einer analogen Menge FFU in Jahr 2) Stämme Jahr 1: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Sydney/05/97 (H3N2), B/Yamanashi/166/98 (Beijing-like) Stämme Jahr 2: A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), B/Victoria/504/2000
Zielparameter	Primärer Endpunkt: erste Episode einer laborbestätigten Influenza-Erkrankung nach zweimaliger Impfung mit dem Prüfpräparat, deren Erreger antigenetische Ähnlichkeit mit dem Impfstoff hatte
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Beobachtungsdauer: elf Tage nach der ersten Impfdosis bis zum 31.05.2001 (erste Saison) bzw. 31.05.2002 (zweite Saison) 97,3 % der Patienten beendeten Jahr 1. Vorzeitiger Abbruch bei n=49 (2,7%). Abbruchgründe: Entscheidung der Eltern (1,2 %), <i>Loss-to-Follow-up</i> (1,0 %).
Compliance	Keine detaillierten Angaben. Anteil Patienten, die in die PP-Analyse eingehen: 90,6 % (Jahr 1) bzw. 97,4 % (Jahr 2)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p><u>Jahr 1 (95 %-KI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 86 % (76 %; 92 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 84 % (74 %; 90 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 85 % (74 %; 92 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 84 % (73 %; 91 %) <p><u>Jahr 2 (95 %-KI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 86 % (79 %; 91 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 85 % (78 %; 90 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 89 % (82 %; 93 %) Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 89 % (83 %; 93 %) Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sonstige Endpunkte Wirksamkeit Otitis media Jahr 1: 5 % (95 % KI -16 %–22 %) Wirksamkeit Otitis media Jahr 2: -6 % (95 % KI -52 %–26 %) Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media Jahr 1: 91 % (95 % KI 68 %–98 %) Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media Jahr 2: 97 % (95 % KI 81 %–100 %) Anzahl Eltern / Aufsichtspersonen, die am Arbeitsplatz fehlten: statistische signifikante Wirksamkeit in Jahr 2, nicht aber in Jahr 1 Anzahl Fehltage der Eltern/Aufsichtspersonen: statistisch signifikante Wirksamkeit in Jahr 1 und 2 Anzahl der Fehltage in Kindertagesstätte: statistisch signifikante Wirksamkeit in

	<p>Jahr 1 und 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein Besuch beim Arzt / Notfallambulanz: statistisch signifikante Wirksamkeit in Jahr 2, nicht aber in Jahr 1 • Mindestens eine Antibiotika-Verschreibung: statistisch signifikante Wirksamkeit in Jahr 2, nicht aber in Jahr 1 • Anzahl Tage mit Antibiotika-Einnahme: statistisch signifikante Wirksamkeit in Jahr 2, nicht aber in Jahr 1 • Mindestens eine Arzneimitteleinnahme zur Behandlung grippaler Erkrankungen: statistisch signifikante Wirksamkeit in Jahr 2, nicht aber in Jahr 1
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE (Reaktogenitäts-Ereignisse) = Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1, Dosis 1: LAIV n=933 (97,1 %); Placebo: n=596 (96,8 %) (p=0,764) - Jahr 1, Dosis 2: LAIV n=764 (95,5 %); Placebo: n=504 (95,3 %) (p=0,894) - Jahr 2: LAIV n=500 (80,5 %); Placebo n=338 (79,0 %) (p=0,583) • Gesamtzahl AE (als AE berichtet) = Anzahl Patienten mit mindestens einem AE: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1, Dosis 1: LAIV 36,4 %; Placebo 35,4 % (p=0,688) - Jahr 1, Dosis 2: nicht berichtet - Jahr 2: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet (nur Angaben zu SAE, deren Kausalzusammenhang als sicher, wahrscheinlich oder möglich eingestuft wurde) • AE, die zum Absetzen führten: LAIV n=2 Patienten; Placebo n=2 Patienten <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahr 1, Dosis 1: von den Reaktogenitäts-Ereignissen trat Rhinorrhoe/verstopfte Nase häufiger in der LAIV-Gruppe auf (p=0,001) • Jahr 1, Dosis 2: keine statistisch signifikanten Unterschiede (p<0,05) in Reaktogenitäts-Ereignissen. Statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Bronchospasmus, keine Angaben in welcher Gruppe (LAIV oder Placebo) dieses Ereignis häufiger auftrat • Jahr 2: keine statistisch signifikanten Unterschiede (p<0,05) in Reaktogenitäts-Ereignissen
Subgruppenanalysen	Wirksamkeit in Bezug auf den primären Endpunkt stratifiziert nach Ländern (hier keine systematischen Unterschiede)
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV wurde gut vertragen und war wirksam in der Verhinderung von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen bei Kindern ab sechs Monaten, die die Kindertagesstätte besuchen
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Beschränkung auf Kinder, die sich mindestens zwölf Stunden pro Woche in Kindertagesstätte befinden • Keine Neu-Randomisierung in Jahr 2. Nur 62,7 % der initial (in Jahr 1) randomisierten Patienten haben auch in Jahr 2 weiterhin an der Studie teilgenommen, Gründe für die Nicht-Teilnahme in Jahr 2 werden nicht angegeben. Selektionsbias daher möglich. • Angaben zu AE nicht vollständig, es fehlen detaillierte Angaben zur Größe der jeweiligen Bezugsgruppe (Nenner)
Studienqualität	1- (Saison 2000/2001: 1+; Saison 2001/2002: 1-)
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune und Wyeth Vaccine Research
<p>GKID₅₀, Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; ITT, <i>Intention-to-treat</i>; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, <i>Per-protocol</i>; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Vesikari *et al.* (2006a) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie, die unter Einschluss von gesunden Kindern im Alter von zwölf bis

<36 Monaten in Europa und Isreal durchgeführt wurde. Die Studie wurde in zwei aufeinanderfolgenden Influenzasaisons (2000/2001 und 2001/2002) durchgeführt. In der ersten Saison wurden die Patienten auf LAIV oder Placebo randomisiert (Verhältnis 3:2), in der zweiten Saison wurde nicht erneut randomisiert sondern die Behandlung erfolgte entsprechend der ursprünglichen Randomisierung. In der ersten Saison erhielten alle Studienteilnehmer zwei Dosen des Prüfpräparates, in der zweiten Saison erhielten die Studienteilnehmer nur eine Dosis. Die teilnehmenden Kinder bzw. deren Eltern wurden wöchentlich kontaktiert und nach dem Auftreten Influenza-typischer Symptome befragt. Im Falle derartiger Symptome wurde ein engmaschiges *Follow-up* inklusive dem Versuch der Erreger-Typisierung durchgeführt. Diese aktive Surveillance nach Krankheitszeichen wurde bis zum Ende des Studienzeitraums durchgeführt. Als wesentliche methodische Einschränkung ist zu vermerken, dass in Jahr 2 keine Neu-Randomisierung stattgefunden hat. Nur 62,7 % der in Jahr 1 randomisierten Patienten haben auch in Jahr 2 weiterhin an der Studie teilgenommen, Gründe für die Nicht-Teilnahme werden in der Publikation nicht angegeben.

Für das Jahr 2 ist ein Selektionsbias daher möglich (potenziell selektiver *Drop-out*): die Studienqualität wird daher für diese Saison mit 1- eingeschätzt. Für Saison 1 wird die Studienqualität mit 1+ eingeschätzt.

Vesikari *et al.* (2006b)

Tabelle 25: Beschreibung der Studie Vesikari *et al.* (2006b)¹⁰⁸

Land, Region, Ort	Finnland
Setting	Multizentrisch; 51 Kindertagesstätten in Finnland
Studienzeitraum	Studieneinschluss im November 1999
Zielgruppe	Gesunde Kinder, Alter von neun bis 36 Monaten
Zielsetzung	Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung, ob Impfviren von geimpften Kindern auf ungeimpfte Kinder im Setting von Kindertagesstätten übertragen werden können. Wenn ja, sollte die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung berechnet werden
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Kinder wurden 1:1 zu LAIV oder Placebo randomisiert (Einmaldosis). Ca. 42 Tage nach Erstapplikation bestand die Möglichkeit einer (offenen) zweiten Dosis LAIV <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte: Erfassung erfolgte über Patiententagebücher (Reaktogenitäts-Ereignisse) und über Spontanmeldungen von AE während des <i>Follow-up</i> <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat

Ein-/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder, Alter von neun bis 36 Monaten • Besuch einer Kindertagesstätte in Tampere oder Turku / Finland (mindestens drei Tage pro Woche für mindestens vier Stunden pro Tag) • Teil einer Kontaktgruppe von mindestens vier Studienteilnehmern (darunter mindestens ein Teilnehmer mit LAIV-Behandlung) Ausschlusskriterien (unter anderem): <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten • Immunsuppression
Teilnehmer/ Fallzahlen	197 gesunde Kinder (98 LAIV; 99 Placebo) in
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): 10⁷ GKID₅₀ von allen Impfstämmen (A/Beijing/262/95 (H1N1); A/Sydney/05/97 (H3N2); B/Harbin/7/94-like) • Placebo • Nasale 0,5 ml Applikation (0,25 ml in jedes Nasenloch)
Zielparameter	Anteil von Studienteilnehmern mit Virusausscheidung; Virustransmissionsrate auf Placebo-behandelte Kinder
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer 42 Tage nach Impfung (Sicherheitsendpunkte) • 98 % aus der LAIV-Gruppe und 96 % der Placebo-Gruppe beendeten die Studie wie geplant
Compliance	Einmalgabe; keine Angaben dass Studienteilnehmer das Prüfpräparat nach Randomisierung nicht erhalten haben
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: Placebo 1/99; LAIV 2/98 • AE, die zum Absetzen führten: - (Einmalgabe) <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Reaktogenitäts-Ereignissen (aktiv erhoben) während der ersten zehn Tage nach Impfung (Fieber; Husten; Rhinorrhoe / verstopfte Nase; Heiserkeit; Reizbarkeit; Kopfschmerzen; Krämpfe; Erbrechen; Müdigkeit; Muskelschmerzen; Gebrauch von fiebersenkenden Arzneimitteln) • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von als klinisch relevant eingestuften AE innerhalb der ersten 21 Tage nach Impfung (häufigste Ereignisse: Otitis media; Husten; Fieber; Rhinitis)
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Junge, LAIV-geimpfte Kinder haben hohe Raten an Virusausscheidung, aber niedrige Raten an Virustransmission • Klinisch relevante Impfreaktionen traten nicht auf; Kinder, auf die die Impfviren übertragen wurden, blieben symptomfrei
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Mäßige Anzahl an Teilnehmern (niedrige statistische Power für Identifizierung von AE) • Kurze Nachbeobachtungsdauer (42 Tage) • Randomisierung und Verbergung der Randomisierungssequenz nicht berichtet • Keine Wirksamkeitsendpunkte berichtet

Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Wyeth Vaccines Research und MedImmune Vaccines, Inc.
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis	

Vesikari *et al.* (2006b) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von Kindern im Alter von neun bis 36 Monaten in Kindertagesstätten in Finnland durchgeführt wurde. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Transmission von Impfviren auf ungeimpfte Kinder im Setting von Kindertagesstätten. Die Kinder erhielten im November 1999 einmalig die zugewiesene Studienmedikation, nach 42 Tagen bestand die Möglichkeit einer zweiten (offenen) Impfung. Die Nachbeobachtungsdauer für AE betrug bis zu 42 Tage; die Wirksamkeit wurde im Rahmen der Studie nicht gemessen. AE wurden sowohl aktiv mittels Patiententagebuch erfasst (Reaktogenitäts-Ereignisse) als auch basierend auf spontan berichteten AE erfasst. Als Limitationen der Studie sind neben den fehlenden Wirksamkeitsendpunkten die kurze Nachbeobachtungsdauer, die mäßige Anzahl von Studienteilnehmern, sowie fehlende Informationen zur Randomisierung und zur Verbergung der Randomisierungssequenz zu erwähnen.

Insgesamt wird die Studienqualität mit 1+ beurteilt.

Vesikari *et al.* (2008)

Tabelle 26: Beschreibung der Studie Vesikari *et al.* (2008)¹⁰⁹

Land, Region, Ort	Finnland; Region Tampere
Setting	Keine detaillierten Angaben
Studienzeitraum	Influenzasaison 2002/2003
Zielgruppe	Kinder im Alter von sechs bis <24 Monaten
Zielsetzung	Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV in Kindern im Alter von sechs bis <24 Wochen
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • Eingeschlossene Kinder wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme LAIV oder Placebo randomisiert. Jeder Studienteilnehmer erhielt zwei Dosen des jeweiligen Prüfpräparates, im Abstand von 35 ± 7 Tagen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (von sechs bis <16 Wochen und 16 bis <24 Wochen) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Als doppelblind beschrieben, keine weiteren Angaben vorhanden <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse wurden mittels Patiententagebuch für elf Tage nach der Impfung erfasst; AE wurden bis zu 28-35 Tage nach der zweiten Impfung erfasst (Art der Erfassung nicht spezifiziert) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat

Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder im Alter von sechs bis <24 Wochen • Geburtszeitpunkt ≥ 37. Woche • Geburtsgewicht ≥ 2.500 g • Guter Gesundheitszustand <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten (inklusive progressive neurologische Krankheiten; Down Syndrom oder andere zytogenetische Erkrankungen) • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems • Immunsuppression oder Haushaltsmitglied mit Immunsuppression • Behandlung mit Blutprodukten (seit Geburt bis zum Ende der Studie) • Hyperensitivität gegen Hühnereiweiß oder sonstige Bestandteile der Prüfsubstanzen oder Placebo • Impfung mit Lebendimpfstoff (oder geplante Impfung) innerhalb von einem Monat vor Einschluss • Geplante Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von einem Monate vor Einschluss bis zum Ende der Studie • Medikamentöse Influenza-Behandlung (inklusive Prophylaxe) innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Impfung gegen Influenza zu irgendeinem Zeitpunkt vor Einschluss in die Studie • Respiratorische Erkrankung mit Giemen innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Behandlung mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln innerhalb der zwei Wochen vor Studieneinschluss oder geplante Behandlung während der Studie • Andere Erkrankungen, die aus Sicht des Studienarztes die Interpretation der Studienergebnisse behindern könnten
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • n=120 eingeschlossene Kinder, • n=59 im Alter von sechs bis <16 Wochen (Placebo n=28; LAIV n=31) • n=61 im Alter von 16 bis <24 Wochen (Placebo n=31; LAIV n=30)
Vergleichbarkeit der Gruppen	<p>Sehr gute Vergleichbarkeit</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV: insgesamt 0,2 ml einer Lösung mit je 107 ± 0.5 FFU. Stämme: A/New Caledonia/20/99 [H1N1], A/Panama/2007/99 [H3N2], und B/Victoria/504/2000 (WHO-Empfehlung für Influenzasaison 2001/2002) • Placebo
Zielparameter	<p>Primärer Studienendpunkt: Verträglichkeit von LAIV, gemessen an der Häufigkeit von Reaktogenitäts-Ereignissen (keine spezifischeren Angaben vorhanden)</p>
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zu 28-35 Tage nach der zweiten Impfung • Keine Angaben zu <i>Loss-to-Follow-up</i> vorhanden
Compliance	<p>n=6 Kinder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden, n=114 beendeten die Studie wie vorgesehen (95,0 %)</p>
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet

<p>Ergebnisse: Sicherheit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: <ul style="list-style-type: none"> - Reaktogenitäts-Ereignisse (beide Altersgruppen kombiniert): Nach erster Dosis LAIV 80,3 %; Placebo 72,7 % (p=0,383); nach zweiter Dosis LAIV 69,5 %; Placebo 72,2 % (p=0,837) - AE, Alter von sechs bis <16: nach erster. Dosis LAIV 12/31; Placebo 10/28 (p>0,99); nach zweiter Dosis LAIV 16/31; Placebo 14/27 (p>0,99) - AE, Alter von 16 bis <24: nach erster Dosis LAIV 19/30; Placebo 16/31 (p=0,44); nach zweiter Dosis LAIV 11/28; Placebo 15/28 (p=0,42) • SAE: LAIV n=1; Placebo n=0 • AE, die zum Absetzen führten: LAIV n=1; Placebo n=0 <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Rhinitis / verstopfte Nase häufiger nach erster Dosis in der LAIV-Gruppe (Kinder von sechs bis <16 Wochen), sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede - Erhöhte Erregbarkeit häufiger nach erster Dosis in der LAIV-Gruppe (Kinder von sechs bis <16 Wochen), sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede - Husten seltener unter LAIV als unter Placebo nach der zweiten Dosis (Kinder von 16 bis <24 Wochen), sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede - Keine statistisch signifikanten Unterschiede für weitere Reaktogenitäts-Ereignisse • AE: Keine statistisch signifikanten Unterschiede
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Ergebnisse altersstratifiziert berichtet; keine weiteren Subgruppenanalysen berichtet</p>
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<p>Trotz eines Anstiegs der Häufigkeit milder Reaktogenitäts-Ereignisse bei Kindern im Alter von sechs bis <16 Wochen wurde LAIV von Kindern im Alter von sechs bis <24 Wochen gut vertragen</p>
<p>Limitationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Fallzahl und Stratifizierung nach Alter, daher geringe statistische Power zur Detektion von Unterschieden in AE-Häufigkeiten (insbesondere für seltene Ereignisse) • Reine Sicherheitsstudie, keine Aussagen zur Wirksamkeit von LAIV möglich
<p>Studienqualität</p>	<p>1+</p>
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>Unterstützt durch MedImmune und Wyeth Vaccines Research</p>
<p>FFU, fluoreszierende Zellfoci; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis;</p>	

Vesikari *et al.* (2008) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von gesunden Kindern im Alter von sechs bis <24 Wochen durchgeführt wurde. Wie die Autoren darstellen, handelt es sich bei diesen Kindern nicht um die übliche Zielpopulation eine Influenzaschutzimpfung. Begründet wird die Studie damit, dass es von geimpften Haushaltsmitgliedern theoretisch zu einer Übertragung der verimpften Lebend-Virenstämme auf Säuglinge kommen könnte. Ziel war daher die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis <24 Wochen. Eingeschlossene Kinder wurden, stratifiziert nach Alter, im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme LAIV oder Placebo randomisiert. Jeder Studienteilnehmer erhielt zwei Dosen des jeweiligen Prüfpräparates, im Abstand von 35 ± 7 Tagen. Reaktogenitäts-Ereignisse wurden mittels Patiententagebuch für elf Tage nach der Impfung erfasst. AE wurden bis zu 28-35 Tage nach der zweiten Impfung erfasst, wobei die Art der Erfassung nicht spezifiziert wurde. Als wesentliche Limitation ist zu nennen, dass aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Kinder (n=120) und der Stratifizierung nach Alter nur eine geringe statistische Power zur Detektion von Unterschieden in den Häufigkeiten der AE bestand. Insbesondere galt dies für seltene Ereignisse. Es handelte sich um eine reine Sicherheitsstudie, daher waren keine Aussagen zur Wirksamkeit von LAIV in dieser Zielpopulation möglich.

Insgesamt finden sich keine Hinweise auf eine substantielle Einschränkung der internen Studienvä-
 lidität, die Qualität der Studie wird daher mit 1+ eingeschätzt.

Zangwill et al. (2001)

Tabelle 27: Beschreibung der Studie Zangwill et al. (2001)¹¹⁰

Land, Region, Ort	USA; Süd Kalifornien
Setting	Patienten ambulanter Kinderkliniken / Versicherte von Kaiser-Permanente
Studienzeitraum	Keine detaillierten Angaben
Zielgruppe	Gesunde Kinder, Alter von zwölf bis 36 Monaten
Zielsetzung	Direkter Vergleich der Sicherheit und Immunogenität der LAIV-Charge, die in einer Wirksamkeitsstudie benutzt wurde (Belshe et al. (1998)) mit drei neuen Chargen („consistency lots“) von LAIV und mit Placebo
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie • n=500 Kinder wurden auf folgende Behandlungsarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Drei verschiedene Produktionschargen („consistency lots“) von LAIV (Gruppen 1 bis 3) - Gruppe 4: LAIV-Charge, die bereits in einer Studie verwendet wurde (Belshe et al. (1998)) - Gruppe 5: Placebo - Alle Kinder erhielten zwei Dosen des jeweiligen Prüfpräparates; im Ab- stand von ca. 60 Tagen <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienteilnehmern, Eltern und Studienpersonal. Keine weite- ren Angaben vorhanden <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Reaktogenitäts-Ereignissen innerhalb von zehn Tagen nach jeder Impfung per Patiententagebuch; keine Angaben zur Dauer der Erfassung sonstiger AE <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder, Alter von zwölf bis 36 Monaten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Grunderkrankung, aufgrund derer die Impfung mit inaktivierten Influenza- Impfstoffen empfohlen wird • Immundefizienz oder immunsuppressive Therapie beim Studienteilnehmer oder bei einem Haushaltmitglied • Akute fiebrige Erkrankung innerhalb von sieben Tagen oder respiratorische Erkrankung innerhalb von drei Tagen vor Impfung • Impfung gegen Influenza (LAIV oder TIV) in der Anamnese • Behandlung mit einem Prüfpräparat im Rahmen einer Studie innerhalb eines Monats vor Studieneinschluss • Behandlung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats vor Studienein- schluss oder geplante/erwartete Impfung mit einem anderen Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats nach Impfung im Rahmen dieser Studie • Behandlung mit einem inaktivierten Impfstoff innerhalb von zwei Wochen vor

	<p>Einschluss oder geplante/erwartete Impfung mit einem inaktivierten Impfstoff innerhalb von zwei Wochen nach Impfung im Rahmen dieser Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giemen oder Bronchodilatator-Gebrauch innerhalb von zwei Wochen vor Studieneinschluss • Behandlung mit Blutprodukten innerhalb von drei Monaten vor Studieneinschluss oder geplante/erwartete Behandlung innerhalb des Studienzeitraums • Geplante/erwartete Verabreichung von nasal applizierten Arzneimitteln innerhalb der zehn Tage nach Impfung • Haushalte ohne Telefon
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=500 Teilnehmer; randomisiert auf fünf Studienarme. Keine explizite Angabe der Anzahl randomisierter Studienteilnehmer je Arm
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichverteilung in Bezug auf Ethnie, Rasse, Alter und Geschlecht • Keine weitergehenden Informationen vorhanden
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppen 1,2,3: LAIV (gefroren) mit 10^7 GKID₅₀ je Stamm (A/Shenzhen/227/95 (H1N1); A/Wuhan/359/95(H3N2); B/Harbin/7/94-like) • Gruppe 4: LAIV (gefroren) mit $10^{6.7}$ GKID₅₀ je Stamm (A/Texas/36/91-like (H1N1); A/Wuhan/359/95(H3N2)-like; B/Harbin/7/94-like) • Gruppe 5: Placebo • Jede Dosis bestand aus 0,5 ml (0,25 ml je Nasenloch)
Zielparameter	Primär: Immunogenitätsparameter
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Reaktogenitäts-Ereignissen innerhalb von zehn Tagen nach jeder Impfung; keine Angaben zur Dauer der Erfassung sonstiger AE • Keine Angaben bezüglich <i>Loss-to-Follow-up</i>
Compliance	n=474 von 500 randomisierten Teilnehmern erhielten zwei Dosen der Prüfsubstanz (94,8 %)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Häufigkeit von Reaktogenitäts-Ereignissen unter LAIV verglichen mit Placebo: Rhinorrhoe/verstopfte Nase nach der ersten Dosis (63 % bis 68 % versus 49 %); Kopfschmerzen nach der ersten Dosis (6 % bis 11 % versus 2 %); Krämpfe nach der zweiten Dosis (2 % bis 8 % versus 0 %). Keine sonstigen statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Reaktogenitäts-Ereignisse (Fieber; Heiserkeit; erniedrigte Aktivität; Husten; Muskelschmerzen; Erbrechen; Reizbarkeit)
Subgruppenanalysen	Nicht berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Jede der geprüften LAIV-Chargen ist mindestens so immunogen wie die Charge, die in einer großen Wirksamkeit-Studie eingesetzt wurde
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Studienteilnehmer je Behandlungsarm nicht berichtet; Häufigkeit von AE nur als prozentuale Angaben berichtet • Unklare Dauer der Nachbeobachtungszeit für spontan berichtete AE • Keine exakte Angabe des Studienzeitraums • Angaben zu Sicherheitsendpunkte beschränkt auf Reaktogenitäts-Endpunkte und SAE, mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation

Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanziert durch Aviron
GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Zangwill *et al.* (2001) beschreiben eine fünfarmige, prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die unter Einschluss von Patienten ambulanter Kinderkliniken in Kalifornien durchgeführt wurde. Ziel der Studie war der Vergleich der Sicherheit und Immunogenität vier verschiedener LAIV-Chargen und Placebo. Alle Kinder erhielten zwei Dosen des jeweiligen Prüfpräparates; im Abstand von ca. 60 Tagen. HTA-relevante Wirksamkeitseindpunkte wurden nicht erfasst, Sicherheitseindpunkte wurden in Form von aktiv abgefragten Reaktogenitäts-Ereignissen (innerhalb von 10 Tagen nach Impfung) erfasst; inwieweit auch spontan berichtete AE erfasst wurden und über welchen Zeitraum, geht aus der Veröffentlichung nicht eindeutig hervor. Weitere Einschränkungen der Veröffentlichung sind, dass die Anzahl der Studienteilnehmer je Behandlungsarm nicht berichtet wird und die Häufigkeiten von AE nur als prozentuale Angaben vorliegen.

Hinweise auf ein substantielles Verzerrungspotential ergeben sich aus diesen Limitationen aber nicht, die Studienqualität wird daher als 1+ bewertet.

Primärstudien LAIV versus TIV

Ashkenazi *et al.* (2006)

Tabelle 28: Beschreibung der Studie Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²

Land, Region, Ort	Europa (Belgien; Tschechien; Finnland; Deutschland; Italien; Polen; Spanien; Schweiz; England), Israel
Setting	Multizentrisch (114 Studienzentren); keine näheren Angaben zum Setting
Studienzeitraum	Studieneinschluss innerhalb von zwei Wochen im Oktober 2002
Zielgruppe	Kinder mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese (Alter von sechs bis 71 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses)
Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV mit TIV während der Influenzasaison 2002/2003 bei Kindern im Alter von sechs bis 71 Monaten mit rekurrenden Atemwegsinfekten in der Vorgeschichte
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme LAIV oder TIV randomisiert. In beiden Studienarmen erhielten die Studienteilnehmer zwei Dosen des Impfstoffs in einem Abstand von 35±7 Tagen <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es erfolgte keine Verblindung <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Surveillance (wöchentliche Kontakte) nach Influenza-typischen Krankheitssymptomen, beginnend am elften Tag nach der ersten Impfdosis bis zum Ende der Influenzasaison (31.05.2003) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat

Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholt auftretende Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese • Alter von sechs bis 71 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten (inklusive progressive neurologische Krankheiten, Down Syndrom) • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems oder immunsuppressive Therapie; Haushaltsmitglied mit Immunsuppression • Therapie mit Blutprodukten in den sechs Monaten vor Einschluss in die Studie • Vorbehandlung mit Influenza-Impfstoff • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß • Behandlung mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln in den zwei Wochen vor Studieneinschluss • Therapie mit einem anderen Impfstoff im Rahmen einer klinischen Studie im Monat vor dem Studieneinschluss oder während der Studie
Teilnehmer/ Fallzahlen	<p>Insgesamt n=2.187</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAIV n=1.101 - TIV n=1.086
Vergleichbarkeit der Gruppen	<p>Sehr gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): intranasale Applikation; Dosis mit 10⁷ FFU. Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Hong Kong/330/01 • TIV: intramuskuläre Applikation; Dosis 7,5 µg je HA (Kinder von sechs bis <36 Monate) bzw. 15 µg je HA (Kinder von 36 bis <72 Monate). Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Hong Kong/330/2001-<i>like</i>
Zielparameter	<p>Primärer Endpunkt war die erste laborbestätigte Influenza-Erkrankung durch einen Influenza-Erreger mit antigenetischer Ähnlichkeit zur verimpften Variante</p>
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer war eine Influenzasaison (zehn Tage nach erster Impfung im Oktober 2002 bis 31.05.2003). Sicherheitsendpunkte wurden als Reaktogenitäts-Ereignisse innerhalb von zehn Tagen nach jeder Impfung erfasst; zusätzlich wurden AE und SAE erhoben • Ca. 95 % der ITT-Population wurde in die PP-Analyse eingeschlossen
Compliance	<p>95,4 % (LAIV) bzw. 95,3 % (TIV) der ITT-Population wurden in die PP-Auswertung einbezogen. Der Großteil der von der PP-Analyse ausgeschlossenen Patienten wurde ausgeschlossen, da nur eine Dosis des Prüfpräparates verabreicht wurde</p>
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 52 % (25 %; 71 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 53 % (26 %; 71 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 53 % (22 %; 72 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 53 % (22 %; 72 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Anzahl von Arztbesuchen aufgrund rekurrierender Atemwegserkrankungen (Wirksamkeit 8,9 %; kein 95 %-KI berichtet) • Reduzierte Anzahl von Fehltagen in Schule / Kindergarten / Kindertagesstätte (Wirksamkeit 16,2 %; kein 95 %-KI berichtet) • Keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten akute Otitis media, Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung von rekurrierenden Atemwegserkrankungen; Hospitalisierungen; und Ereignisse von Giemen in Assoziation mit Influenza-ähnlicher Erkrankung

<p>Ergebnisse: Sicherheit</p>	<p>Gesamtzahl AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach erster Dosis: LAIV 33,8 %; TIV 29,6 % (p=0,039) - nach zweiter Dosis: LAIV 32,4 %; TIV 28,6 % (p=0,059) <p>SAE (Anzahl Patienten mit mindestens einer SAE): LAIV n=64 (5,8 %); TIV n=51 (4,7 %)</p> <p>AE, die zum Absetzen führten: LAIV n=0 Ereignisse; TIV n=1 Ereignis</p> <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach erster Impfung: größere Häufigkeit von Rhinitis in der LAIV-Gruppe (8,7 % versus 5,3 %; p=0,002) • Nach zweiter Impfung: größere Häufigkeit von Rhinitis (6,1 % versus 3,8 %; p=0,021) und Otitis media (3,7 % versus 1,8 %; p=0,011) in der LAIV-Gruppe • Bei den aktiv abgefragten Symptomen (Reaktogenitäts-Ereignissen) fand sich eine größere Häufigkeit von Rhinitis / verstopfter Nase unter LAIV als unter TIV nach beiden Dosen, sowie eine erhöhte Häufigkeit von erniedrigtem Appetit nach der zweiten Dosis • Keine Unterschiede in der Häufigkeit von Fieber, Husten, Einsatz von Fiebersenkender Medikation, Erregbarkeit, erniedrigter Aktivität, Abdominalschmerz, Erbrechen, Heiserkeit, Giemen, Kopfschmerzen, Krämpfen, Muskelschmerzen • Ferner keine Unterschiede in der Häufigkeit folgender AE: Giemen, Bronchitis, Bronchospasmus, Husten, Dyspnoe, Pneumonie, Bronchiolitis, Atemwegsinfektionen
<p>Subgruppenanalysen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV war in sieben von elf analysierten Alters-Subgruppen zu beobachten (Ergebnisse im Detail nicht dargestellt; keine Interaktionstests berichtet) • Eine Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten, die vor Studieneinschluss bereits an Asthma erkrankt waren oder bei denen in der medizinischen Vorgeschichte von Giemen berichtet wurde, wurde in einer zusätzlichen Publikation berichtet (Ambrose <i>et al.</i> (2012)¹¹⁹). In dieser Subgruppe fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation, Interaktionstests wurden nicht berichtet • Eine zusätzliche altersstratifizierte Subgruppenanalyse wurden in Belshe <i>et al.</i> (2010)¹¹⁷ berichtet. Hier zeigte sich für Kinder im Alter von sechs bis 35 Monaten eine Wirksamkeit von 31 %; für Kinder im Alter von drei bis sechs Jahren von 70 %. Ein logistisches Regressionsmodell unter Einschluss eines Interaktionsterms von Alter (als kontinuierliche Variable) und Behandlungsgruppe zeigte einen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,03; Anstieg der Wirksamkeit mit dem Alter)
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<p>LAIV wurde gut vertragen und war TIV in Bezug auf die Verhinderung von Influenza-Erkrankungen überlegen.</p>
<p>Limitationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potenzieller Informationsbias aufgrund des offenen Designs der Studie; Einfluss auf Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte möglich • Fehlende Angabe der Bezugsgröße (Nenner) der in die Analyse einbezogenen Patienten bei Reaktogenitäts-Ereignissen (nur Wertebereiche angegeben) Offenbar wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die Angaben gemacht hatten (bis zu 50 % fehlende Werte) • Eingeschlossen wurden nur Kinder mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese (≥ 2 in den letzten 12 Monaten); Übertragbarkeit auf andere Kinder unklar
<p>Studienqualität</p>	<p>1-</p>
<p>Finanzielle Unterstützung</p>	<p>Unterstützt durch Wyeth Vaccine Research und MedImmune</p>
<p>FFU, fluoreszierende Zellfoci; ITT, intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, <i>Per-protocol</i>; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Ashkenazi *et al.* (2006) berichten in der Publikation über eine prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Studie, die unter Einschluss von Kindern mit wiederholt auftretenden

Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese durchgeführt wurde. Studienregionen waren Europa und Israel mit insgesamt 114 beteiligten Studienzentren. Im Oktober wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme LAIV oder TIV randomisiert. In beiden Studienarmen erhielten die Studienteilnehmer zwei Dosen des Impfstoffs, in einem Abstand von 35±7 Tagen. Es wurden insgesamt 2.187 Kinder (LAIV: n=1.101; TIV: n=1.086) randomisiert. Zur Identifizierung von Kindern mit dem primären Endpunkt (laborbestätigte Influenza-Erkrankung) wurden die Eltern wöchentlich nach Auftreten Influenza-typischer Symptome befragt; im Falle von derartigen Symptomen wurde Material zur Erregerbestimmung gewonnen und analysiert. Wesentliche methodische Limitation der vorliegenden Studie ist ein potenzieller Informationsbias aufgrund des offenen Designs der Studie. Die Kenntnis der Studienmedikation kann sowohl die Messung der Wirksamkeit, wie auch die Erfassung von AE beeinflusst haben. In Bezug auf die Verallgemeinerbarkeit der Studie ist festzuhalten, dass nur Kinder mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese (≥2 in den letzten zwölf Monaten) in die Studie eingeschlossen wurden. Auch wenn zwei Atemwegsinfektionen innerhalb eines Jahres durchaus als gewöhnlich für Kinder des eingeschlossenen Altersbereiches gelten dürften (von sechs bis 71 Monaten), ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder mit einem oder keinem derartigen Infekt innerhalb der letzten zwölf Monate nicht automatisch gegeben.

Aufgrund der methodischen Einschränkungen der internen Validität (offenes Studiendesign mit potenziellem Informationsbias) wird die Studienqualität mit 1- beurteilt.

Belshe *et al.* (2007)

Tabelle 29: Beschreibung der Studie Belshe *et al.* (2007)⁹¹

Land, Region, Ort	Europa, mittlerer Osten, Asien, USA
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	Influenzasaison 2004/2005; Einschluss in die Studie vom 20.10.2004 bis 29.10.2004
Zielgruppe	Kinder ohne schwere Begleiterkrankungen; Alter von sechs bis 59 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Erfassung der Sicherheit und relativen Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV bei Kindern im Alter von sechs bis 59 Monaten
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Studienteilnehmer wurden 1:1 auf LAIV oder TIV randomisiert. Kinder, die früher bereits einmal gegen Influenza geimpft worden waren, erhielten nur eine Dosis des jeweiligen Impfstoffs; Kinder ohne frühere Influenzaschutzimpfung erhielten zwei Dosen des jeweiligen Impfstoffs im Abstand von 28 bis 42 Tagen <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat (<i>double-dummy</i>-Verfahren) <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Surveillance nach Influenza-typischen Symptomen; danach Gewinnung von Material (Nasenabstrich) zur Erregerbestimmung <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat

Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder; Alter von sechs bis 59 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Immunschwäche • Giemen innerhalb der letzten 42 Tage vor Studieneinschluss • Schweres Asthma in der medizinischen Vorgeschichte • Hypersensitivität gegen eines der Prüfprodukte oder seine Bestandteile • Fieber • Einnahme Acetylsalicylsäure-haltiger Arzneimittel während der 30 Tage vor Studieneinschluss • (Mildes / moderates Asthma oder Auftreten von Giemen >42 Tage vor dem Studieneinschluss stellten keine Ausschlusskriterien dar.)
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • 8.475 Kinder wurden randomisiert • In der Sicherheits-Auswertung wurden 8.352 Kinder (LAIV n=4.179; TIV n=4.173) und in der Wirksamkeits-Auswertung wurden n= 7.852 (LAIV n=3.916; TIV n=3.936) Kinder berücksichtigt
Vergleichbarkeit der Gruppen	<p>Sehr gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</p>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): intranasale Applikation; Dosis mit 10^7 FFU. Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Wyoming/3/2003 (H3N2); B/Jilin/20/2003 [B/Shanghai/361/2002-like] • TIV: intramuskuläre Applikation; Dosis 0,25 ml (Alter 6-35 Monate) bzw. 0,5 ml (Alter 36-59 Monate). Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Wyoming/3/2003 (H3N2); B/Jiangsu/10/2003 [B/Shanghai/361/2002-like] • LAIV-Placebo • TIV-Placebo
Zielparameter	<p>Primärer Endpunkt: Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV bezogen auf den Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankung</p>
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer war vom Tag der ersten Impfung bis zum Ende der Influenzasaisons (31.05.2005) • 92,6 % der randomisierten Patienten wurden in der PP-Analyse berücksichtigt
Compliance	<p>Von den Kindern, die eine Impfung erhalten haben und die zweite erhalten sollten, haben 92,4 % in der LAIV-Gruppe und 94,0 % in der TIV-Gruppe diese Impfung auch erhalten</p>
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 55 % (95 %-KI 45–63 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 45 % (95 %-KI 22–61 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit Influenza-assoziierte Otitis media: 50,6 % (95 %-KI 21,5–69,5 %) • Wirksamkeit Influenza-assoziierte untere Atemwegserkrankung: 45,9 % (95 %-KI 4,4–70,2 %) • Ergebnisse zu Otitis media insgesamt und untere Atemwegserkrankung insgesamt nicht berichtet • Relative Wirksamkeit für H1N1 und H3N2 deutlich höher als für Influenza-B

Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: LAIV n=136/4.179; TIV n=128/4.173 • AE, die zum Absetzen führen: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle häufiger in der TIV-Gruppe • Rhinorrhoe, verstopfte Nase, Fieber häufiger in der LAIV-Gruppe • Keine Unterschiede in der Häufigkeit von medizinisch relevantem Giemen insgesamt innerhalb der ersten 42 Tage nach Impfung • Erhöhte Rate von Giemen unter LAIV in zuvor ungeimpften Kindern (2,3 % versus 1,5 %), insbesondere bei besonders jungen Kindern (<24 Monate und speziell <12 Monate) • <i>Post-hoc</i>-Analyse: Kinder mit einem Alter von sechs bis 11 Monaten, die LAIV erhalten haben, wurden während des Studienzeitraums häufiger hospitalisiert als Kinder in der TIV-Gruppe (6,1 % versus 2,6 %). Die Häufigkeit von Hospitalisierungen aufgrund respiratorischer Ursachen waren in der LAIV-Gruppe signifikant höher (3,2 % versus 1,2 %). Keine Unterschiede in den Hospitalisierungsraten von Kindern im Alter von zwölf bis 23 Monaten oder von 24 bis 59 Monaten
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt (siehe Ergebnisse / Sicherheit) • Eine Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten, die vor Studieneinschluss bereits an Asthma erkrankt waren oder bei denen in der medizinischen Vorgeschichte von Giemen berichtet wurde, wurde in einer zusätzlichen Publikation berichtet (Ambrose <i>et al.</i> (2012)¹¹⁹). In dieser Subgruppe fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation, Interaktionstests wurden nicht berichtet • Eine Subgruppenanalyse von Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten wurde in Belshe <i>et al.</i> (2008)¹¹⁵ beschrieben. In dieser Subgruppe fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse wie in der gesamten Studienpopulation. Interaktionstests wurden nicht berichtet • Weitere altersstratifizierte Subgruppenanalysen wurden in Belshe <i>et al.</i> (2010)¹¹⁷ berichtet. Es zeigten sich hier keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ein logistisches Regressionsmodell unter Einschluss eines Interaktionsterms von Alter (als kontinuierliche Variable) und Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion
Schlussfolgerungen der Autoren	<p>LAIV war signifikant besser wirksam als TIV in einer Population junger Kinder ohne Asthma oder Giemen in der medizinischen Anamnese</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Ergebnisse zur PP-Auswertung berichtet • Im Studienzeitraum kam es zu einem Mismatch für H3N2 und zum Teil für Influenza-B-Viren, für H1N1 bestand hingegen Übereinstimmung zwischen der verimpften und der tatsächlich aktiven Variante
Studienqualität	<p>1+</p>
Finanzielle Unterstützung	<p>Unterstützt durch MedImmune</p>
<p>FFU, fluoreszierende Zellfoci; KI, Konfidenzintervall; LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP; <i>Per-protocol</i>; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Belshe *et al.* (2007) berichten über eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie, die unter Einschluss von gesunden Kindern im Alter von sechs bis 59 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer wurden im Oktober 2004 1:1 auf LAIV oder Placebo randomisiert. Kinder, die früher bereits einmal gegen Influenza geimpft worden waren, erhielten nur eine Dosis des jeweiligen Impfstoffs; Kinder ohne frühere Influenzaschutzimpfung erhielten zwei Dosen des jeweiligen Impfstoffs im Abstand von 28 bis 42 Tagen. Es wurden insgesamt 8.475 Kinder in den Regionen Europa, mittlerer Osten, Asien, und USA auf LAIV

oder TIV randomisiert. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt; Hinweise auf wesentliche methodische Einschränkungen finden sich nicht.

Die Studienqualität wird mit 1+ eingeschätzt.

Fleming *et al.* (2006)

Tabelle 30: Beschreibung der Studie Fleming *et al.* (2006)⁹⁰

Land, Region, Ort	Europa (Belgien, Finnland, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Spanien, Schweiz, England); Israel
Setting	Multizentrisch (145 Studienzentren)
Studienzeitraum	4.10.2002 bis 31.05.2003
Zielgruppe	Kinder und Jugendliche mit Asthma; Alter von sechs bis 17 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
Zielsetzung	Vergleich von LAIV und TIV in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Eingeschlossene Kinder wurden im Verhältnis 1:1 auf zwei Studienarme randomisiert (Einmalosis LAIV oder TIV) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Verblindung <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Surveillance (wöchentlicher Kontakt) nach Auftreten von Influenzatyphischen Symptomen; danach Nasenschleimhautabstrich und Kultur zur Erregerotypisierung <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Diagnose von Asthma (ICD-9 Code 493) • Mindestens eine Verschreibung einer Asthma-Medikation in den zwölf Monaten vor Einschluss <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Krankheiten (inklusive progressive neurologische Krankheiten) • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems oder immunsuppressive Therapie (inklusive hochdosierte Kortikosteroide)
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=2.229 Kinder (LAIV: 1114; TIV: 1115)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): intranasale Applikation; Dosis mit 10⁷ FFU. Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Hong Kong/330/01 • TIV: intramuskuläre Applikation; Dosis 15 µg je HA. Stämme: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Panama/2007/99 (H3N2); B/Hong Kong/330/2001-like
Zielparameter	Primärer Endpunkt: Inzidenz von laborbestätigten Influenza-Erkrankungen aufgrund von Influenzaviren, die Ähnlichkeit mit der verimpften Variante hatten

Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsdauer: 14 Tage nach Impfung bis Ende der Influenzasaison 2002/2003 (31.05.2003) • n=2.311 Patienten wurden gescreent, davon wurden 2.229 (96,5 %) randomisiert. Von den randomisierten Studienteilnehmern (ITT-Population) beendeten 99,7 % (LAIV) bzw. 99,5 % (TIV) die Studie
Compliance	Hohe Compliance (siehe <i>Follow-up</i>); Impfung erfolgte als Einmalapplikation
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (PP): 32 % (95 %-KI 7–51 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung insgesamt (ITT): 32 % (95 %-KI 7–51 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (PP): 35 % (95 %-KI 9–53 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung Impfstoff-ähnliche Erreger (ITT): 34 % (95 %-KI 3–56 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Unterschiede in Bezug auf Medikationsgebrauch; Häufigkeit ungeplanter Arztbesuche, Hospitalisierungen oder Fehltage in der Schule / am Arbeitsplatz
Ergebnisse: Sicherheit	<p>Gesamtzahl AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse (innerhalb von 15 Tagen nach der Impfung): LAIV 904 (84,2 %); TIV 828 (78,9 %) • AE innerhalb von 15 Tagen nach der Impfung: LAIV 283/1115 (25,4 %); TIV 222/1114 (19,9 %) • AE innerhalb von 28 Tagen nach der Impfung: LAIV 369/1115 (33,1 %); TIV 307/1114 (27,6 %) <p>SAE: LAIV 1,8 %; TIV 1,7 %</p> <p>AE, die zum Absetzen führen: - (Einmalapplikation)</p> <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Unterschiede in der Häufigkeit von Asthma-Ereignissen nach der Impfung • Reaktogenitäts-Ereignisse: Rhinorrhoe / verstopfte Nase häufiger unter LAIV (66,2 % versus 52,5 %; $p < 0,001$); Giemen häufiger unter TIV als unter LAIV (23,8 % versus 19,5 %; $p = 0,020$). Keine Unterschiede für sonstige Reaktogenitäts-Ereignisse • Rhinitis und Kopfschmerz häufiger unter LAIV als unter TIV; ansonsten keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und TIV
Subgruppenanalysen	Altersstratifizierte Subgruppenanalysen wurden in Belshe <i>et al.</i> (2010) ¹¹⁷ berichtet. Es zeigten sich hier keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ein logistisches Regressionsmodell unter Einschluss eines Interaktionsterms von Alter (als kontinuierliche Variable) und Behandlungsgruppe zeigte ebenfalls keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Interaktion
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV war gut verträglich bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma, es gab keine Hinweise auf eine erhöhte Häufigkeit unerwünschter pulmonaler Ereignisse • LAIV war TIV in Bezug auf die Verhinderung von Influenza-Erkrankungen signifikant überlegen
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Potenzieller Informationsbias aufgrund des offenen Designs der Studie; Einfluss auf Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte möglich • Fehlende Angabe der bezugsgröße (Nenner) der in die Analyse einbezogenen Patienten bei Reaktogenitäts-Ereignissen (nur Wertebereiche angegeben). Offenbar wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, die Angaben gemacht hatten (bis zu 50 % fehlende Werte) • Eingeschlossen wurden nur Kinder mit Asthma (medikamentös behandelt innerhalb der letzten zwölf Monate); Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kinder ohne Asthma unklar

Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune und Wyeth Research
FFU, fluoreszierende Zellfoci; ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP; <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Fleming *et al.* (2006) berichten über eine prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multi-zentrische Studie, die unter Einschluss von Kindern und Jugendlichen mit Asthma (Alter von sechs bis 17 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) in Europa und Israel durchgeführt wurde. Vor der Influenzasaison 2002/2003 wurden die Studienteilnehmer auf LAIV (n=1.114) oder TIV (n=1.115) randomisiert. Der primäre Studienendpunkt (laborbestätigte Influenza-Erkrankung) wurde mittels aktiver Surveillance identifiziert, hierzu wurden die Studienteilnehmer bzw. deren Eltern / Erziehungsberechtigte wöchentlich kontaktiert und nach Auftreten Influenza-typischer Symptome befragt. Bei Vorliegen von Symptomen wurden Abstriche der Nasenschleimhaut genommen und eine Erregerisolierung und -typisierung durchgeführt, um laborbestätigte Influenza-Erkrankungen zu identifizieren. Wesentliche methodische Limitation der vorliegenden Studie ist ein potenzieller Informationsbias aufgrund des offenen Designs. Die Kenntnis der Studienmedikation kann sowohl die Messung der Wirksamkeit, wie auch die Erfassung von AE beeinflusst haben. In Bezug auf die Verallgemeinerbarkeit der Studie ist festzuhalten, dass nur Kinder mit Asthma (medikamentös behandelt innerhalb der letzten zwölf Monate) in die Studie eingeschlossen wurden; die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder ohne Asthma ist unklar. Trotz des großen eingeschlossenen Altersbereiches (von sechs bis 17 Jahre) wurden keine altersstratifizierten Analysen berichtet.

Aufgrund der Einschränkungen der internen Validität der Studie aufgrund des unverblindeten Studiendesigns wird die Studienqualität mit 1- bewertet.

Hoft *et al.* (2011)

Tabelle 31: Beschreibung der Studie Hoft *et al.* (2011)¹¹¹

Land, Region, Ort	USA
Setting	Keine spezifischen Angaben
Studienzeitraum	Influenzasaisons 2005/2006 und 2006/2007
Zielgruppe	Kinder im Alter von sechs bis 35 Monaten (in der Saison 2006/2007 nur Einschluss von Kindern im Alter von zwölf bis 35 Monaten)
Zielsetzung	Untersuchung der Sicherheit und Immunogenität verschiedener Sequenzen von LAIV und/oder TIV
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Studie • Eingeschlossene Kinder wurden randomisiert auf vier verschiedene Sequenzen einer Zweifachimpfung mit LAIV und/oder TIV: <ul style="list-style-type: none"> - Gruppe 1: TIV → TIV - Gruppe 2: LAIV → LAIV - Gruppe 3: TIV → LAIV - Gruppe 4: LAIV → TIV • Die Impfungen erfolgten jeweils im Abstand von einem Monat <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Offene Studie <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • AE wurden mittels Fragebogen für zwei Wochen nach jeder Impfung von den Eltern aufgezeichnet. <u>Statistische Analyse</u> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder; Alter von sechs bis 35 Monaten (in Saison 2006/2007: Alter von zwölf bis 35 Monaten) • Keine bedeutenden Erkrankungen • Minimales Körpergewicht 8 kg Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensitivität gegen Bestandteile der Impfstoffe (inklusive Hühnereiweiß) • Enger Kontakt mit Personen mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems • Einschränkungen der Funktion des Immunsystems; • Reaktive Atemwegserkrankungen • Guillain-Barré-Syndrom in der medizinischen Anamnese • Vorherige Impfung gegen Influenza
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=56 Kinder eingeschlossen; davon erhielten n=53 Kinder beide Impfungen wie geplant und n=52 Kinder beendeten die siebenmonatige Nachbeobachtungszeit (Gruppe 1: n=14, Gruppe 2: n=13, Gruppe 3: n=13, Gruppe 4: n=15)
Vergleichbarkeit der Gruppen	In Bezug auf Geschlecht, Ethnizität, Rasse und Alter gut vergleichbar (nur berichtet, keine Daten dargestellt)
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (FluMist[®], gekühlt); TIV (Fluzone[®]) • Stämme 2005/2006: A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like, A/California/7/2004(H3N2)-like, und B/Shanghai/361/2002-like • Stämme 2006/2007: A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like, A/Wisconsin/67/2005(H3N2)-like (A/Wisconsin/67/2005 und A/Hiroshima/52/2005 strains), und B/Malaysia/2506/2004-like (B/Malaysia/2506/2004 and B/Ohio/1/2005 strains)
Zielparameter	Primärer Zielparameter: Vergleich der Immunogenität der verschiedenen Sequenzen von LAIV und/oder TIV (Zielparameter nicht weiter spezifiziert)
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer für AE laut Methoden zwei Wochen; in den Ergebnissen wird von einer siebenmonatigen Nachbeobachtungszeit berichtet • n=52 von 56 Kindern beendeten den Sieben-Monats-Sicherheits-Follow-up
Compliance	n=53 von 56 Kindern erhielten zwei Impfungen wie geplant (95 %)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führen: TIV n=1; LAIV n=0 <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rhinorrhoe in 80 % der Kinder nach der ersten Dosis und in 58 % der Kinder nach der zweiten Dosis (Häufigkeit ähnlich in allen Gruppen) • Kein Zusammenhang für andere Reaktogenitäts-Ereignisse (nur Fieber und Schmerz an der Injektionsstelle dargestellt)
Subgruppenanalysen	Keine Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Die eingesetzten Sequenzen von LAIV/TIV in jungen Kindern waren sicher und riefen eine ähnliche Immunantwort hervor

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Sicherheitsendpunkte unklar: in den Methoden wird von einer Erfassung von AE innerhalb von zwei Wochen nach der Impfung berichtet; in den Ergebnissen wird über eine siebenmonatige Nachbeobachtungszeit für Arzneimittelsicherheit berichtet • Offene Studie; daher Beeinflussung des Berichtens über AE möglich • Veränderung der Einschlusskriterien während der Studie (Altersbereich der eingeschlossenen Kinder); keine Informationen zum Ablauf der Randomisierung und Verbergung der Randomisierungsreihenfolge • Sehr geringe Fallzahl; statistische Aussagekraft daher gering
Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Vaccine and Treatment Evaluation Unit; National Institutes of Health
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Hoft *et al.* (2011) berichten über eine prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Studie, in der verschiedene Sequenzen von LAIV und/oder TIV bei Kindern im Alter von von sechs bis 35 Monaten in Bezug auf Immunogenität und Sicherheit miteinander verglichen wurden. Der Einschluss der Kinder erfolgte in den Influenzasaisons 2005/2006 und 2006/2007. Die Teilnehmer wurden auf vier verschiedene Sequenzen einer Zweifachimpfung mit LAIV und/oder TIV randomisiert (TIV -> TIV; LAIV -> LAIV; TIV -> LAIV; LAIV -> TIV). Der Abstand zwischen den beiden Impfungen betrug jeweils einen Monat. AE wurden mittels Fragebogen für zwei Wochen nach jeder Impfung von den Eltern aufgezeichnet, im Ergebnisteil des Manuskripts findet sich zusätzlich ein Hinweis auf eine insgesamt siebenmonatige Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Sicherheitsaspekte. Wesentliche Limitationen der Studie sind die unklaren Angaben in Bezug auf die Nachbeobachtungszeit für AE, das offene Design der Studie, das zu einem Informationsbias in Bezug auf die berichteten AE geführt haben kann, die fehlenden Angaben zum Prozess der Randomisierung und zur Verbergung der Randomisierungsreihenfolge sowie die sehr geringe Fallzahl (13 bis 15 Kinder je Sequenz), die eine Aussage in Bezug auf seltenerere Sicherheitsereignisse unmöglich macht.

Aufgrund des offenen Designs der Studie und der sich daraus ergebenden Möglichkeit eines Informationsbias wird die Studienqualität mit 1- bewertet.

Levin *et al.* (2008)

Tabelle 32: Beschreibung der Studie Levin *et al.* (2008)¹¹²

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	Impfung zwischen September und 19. November 2004
Zielgruppe	HIV-infizierte Kinder und Jugendliche (Alter von fünf bis <18 Jahren)
Zielsetzung	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Influenza-Antikörper-Antwort) von LAIV und TIV in HIV-infizierten Kindern
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Kinder wurden im Verhältnis 1:1 auf LAIV oder TIV randomisiert (Einmalapplikation) <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine detaillierten Angaben vorhanden <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Verblindung erfolgt <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • AE wurden per Telefonkontakt oder bei Visiten abgefragt an den Studientagen 3, 7, 14, 21 und 28. Zudem wurden SAE noch bis sechs Monate nach Impfung erhoben <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-infizierte Kinder und Jugendliche (≥ 5 bis < 18 Jahre), die seit mindestens 16 Wochen mit einer stabilen antiviralen HIV-Therapie (<i>highly active antiretroviral therapy</i>, HAART) behandelt werden • Keine Änderung in der HAART erwartet • HIV-1 Plasma-RNA $< 60,000$ Kopien/ml innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening für die Studienteilnahme • Behandlung mit TIV in mindestens einem der vergangenen zwei Jahre <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit immunsupprimierenden oder immunmodulatorischen Arzneimitteln innerhalb von 60 Tagen vor Impfung • Therapie mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Impfung oder erwartet/geplant für die 42 Tage nach der Impfung • Andere Impfstoffe innerhalb von 14 Tagen (inaktivierter Impfstoff) oder 30 Tagen (Lebendimpfstoff) vor Studienimpfung • Impfung geplant für die 30 Tage nach der Studienimpfung • Therapie mit Blutprodukten in den 3 Monaten vor Studienimpfung oder geplant/erwartet für den Studienzeitraum • Therapie mit anderen Influenza-Impfstoffen oder Arzneimitteln zur Therapie der Influenza • Chronisch-pulmonale Erkrankungen (mittelschwer oder stärker ausgeprägt) • Giemen, Bronchodilatator-Gebrauch, Kortikosteroid-Gebrauch (systemisch oder inhalativ) innerhalb von 42 Tagen vor Studieneinschluss
Teilnehmer/ Fallzahlen	n=243 Kinder (LAIV n=122; TIV n=121)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gefroren): intranasal (0,25 ml pro Nasenloch); FluMist[®] / MedImmune • TIV: intramuskulär (Fluzone[®]; Aventis Pasteur, Inc.) 0,5 ml • Stämme in den Impfstoffen: A/New Caledonia/20/99 (H1N1); A/Wyoming/3/2003 (H3N2); B/Jilin/20/2003 (LAIV) bzw. B/Jiangsu/10/2003 (TIV)
Zielparameter	Kein primärer Zielparameter spezifiziert
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungsdauer bis zu sechs Monate nach Impfung (SAE), für AE bis zu 28 Tage nach Impfung • Keine Angaben bezüglich <i>Loss-to-Follow-up</i> vorhanden
Compliance	Keine Angaben vorhanden; Einmalgabe
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet

Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: LAIV 106/122; TIV 83/121 • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: - (Einmalgabe) <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • TIV verursachte in 23 % der Behandelten Reaktionen an der Injektionsstelle • LAIV verursachte häufiger nasopharyngeale Symptome als TIV (52 % versus 31 %) • Pulmonale Symptome inklusive Asthma / Giemen waren ähnlich häufig in beiden Behandlungsgruppen • Weder bei LAIV noch bei TIV Veränderungen in der HIV-Last im Blut
Subgruppenanalysen	Nach Stratifizierung anhand CD4% Kriterien ergaben sich für die einzelnen Subgruppen ähnliche Sicherheits-Ergebnisse wie für alle Kinder insgesamt
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV sollte bezüglich seiner Rolle in der Immunisierung HIV-infizierter Kinder weiter untersucht werden
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Informationsbias aufgrund des offenen Designs der Studie möglich • Erhebung von AE erfolgte in den beiden Studienarmen auf unterschiedliche Weise (TIV: nur telefonisch; LAIV: an Tagen sieben und 21 telefonisch und an Tagen drei und 14 während der Visite) → Informationsbias möglich
Studienqualität	1-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Forschungsförderung vom National Center for Research Resources / NIH, vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases und vom National Institute of Child Health and Development
HAART, <i>highly active antiretroviral therapy</i> ; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Levin *et al.* (2008) berichten über eine prospektive, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische Studie, die unter Einschluss von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (Alter von fünf bis <18 Jahren) durchgeführt wurde. Ziele der Studie waren die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Influenza-Antikörper-Antwort) von LAIV und TIV bei HIV-infizierten Kindern. Eingeschlossene Kinder wurden im Verhältnis 1:1 auf LAIV oder TIV randomisiert (jeweils als Einmalapplikation). AE wurden per Telefonkontakt oder bei Visiten abgefragt an den Studientagen 3, 7, 14, 21 und 28. Zudem wurden SAE noch bis sechs Monate nach Impfung erhoben. Wesentliche methodische Limitation der vorliegenden Studie ist ein potenzieller Informationsbias aufgrund des offenen Designs der Studie und aufgrund unterschiedlicher Datenerhebung in den beiden Behandlungsgruppen (Für TIV erfolgte die Erhebung von AE an den Tagen drei bis 21 nur per Telefonkontakt, während bei LAIV AE an den Tagen drei und 14 während einer Visite im Studienzentrum erhoben wurden). Sowohl die Kenntnis der Studienmedikation, wie auch die unterschiedliche Art der Datenerhebung kann die Erfassung von AE beeinflusst haben.

Die Studienqualität wird daher mit 1- beurteilt.

Primärstudien LAIV versus sonstige Komparatoren

Block *et al.* (2007)

Tabelle 33: Beschreibung der Studie Block *et al.* (2007)¹¹³

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch (26 Studienzentren)
Studienzeitraum	Impfung zwischen 23.07.2004 und 1.11.2004; <i>Follow-up</i> bis Mai 2005
Zielgruppe	Kinder und Erwachsene im Alter von fünf bis 49 Jahren; Subgruppen-spezifische Ergebnisse für Kinder im Alter von fünf bis acht Jahren berichtet

<p>Zielsetzung</p>	<p>Vergleich der Immunogenität und Sicherheit von CAIV-T (gekühlt; Dosierung 0,1 ml je Nasenloch) und LAIV-T (tiefgefroren; Dosierung 0,25 ml je Nasenloch)¹</p>
<p>Studiendesign</p>	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Eingeschlossene Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert auf CAIV-T oder LAIV-T; Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (von fünf bis acht Jahren; von neun bis 49 Jahren) • Kinder im Alter von fünf bis acht Jahren erhielten zwei Dosen der Prüfsubstanz im Abstand von 46 bis 60 Tagen; Studienteilnehmer im Alter von neun bis 49 Jahren erhielten eine Dosis der Prüfsubstanz • Die Ergebnisse der Studie wurden stratifiziert nach den obigen Altersgruppen berichtet; die Gruppe der fünf- bis achtjährigen Kinder ist relevant für den vorliegenden HTA. Ergebnisse für Kinder im Alter von neun bis 17 Jahren wurden nicht separat berichtet und können daher hier nicht berücksichtigt werden <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Studienteilnehmer; Eltern bzw. Sorgeberechtigte und Studienpersonal (Studienärzte; Krankenschwestern; Studienkoordinatoren) waren verblindet. Das Personal, welches die Prüfsubstanz verabreichte, war hingegen aufgrund der offensichtlichen Volumenunterschiede der Prüfsubstanz-Formulierungen (0,1 ml versus 0,25 ml) nicht verblindet, nahm aber an der Evaluation der Studienteilnehmer nicht teil <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse, AE sowie der Gebrauch von Medikation wurde von den Studienteilnehmern oder deren Eltern für 28 Tage nach jeder Impfdosis erfasst. SAE wurden zudem bis zum Ende der Studie erfasst (ca. 180 Tage nach der letzten Impfung) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
<p>Ein-/ Ausschlusskriterien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder und Erwachsene im Alter von fünf bis 49 Jahren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Erkrankungen (inklusive Asthma oder reaktive Atemwegserkrankungen) • Metabolische Erkrankungen • Bekannte oder vermutete Erkrankung des Immunsystems oder immunsuppressive Therapie, Haushaltsmitglied mit Immunsuppression • Therapie mit Blutprodukten innerhalb von 90 Tagen vor Einschluss in die Studie • Vorbehandlung mit Influenza-Impfstoff (für Kinder im Alter von fünf bis acht Jahren) • Schwangerschaft / Stillen (für Frauen) • Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß oder andere Bestandteile von LAIV-T oder CAIV-T • Guillain-Barré-Syndrom in der Anamnese • Behandlung mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln in den 30 Tagen vor Studieneinschluss (für Kinder <18 Jahre) • Behandlung mit einem anderen Lebend-Impfstoff in den 30 Tagen vor Studieneinschluss oder geplante Impfung innerhalb der 30 Tage nach der studienbedingten Impfung • Behandlung mit einem inaktivierten Impfstoff in den zwei Wochen vor Studieneinschluss oder geplante Impfung innerhalb der zwei Wochen nach der studienbedingten Impfung

	<ul style="list-style-type: none"> Teilnahme an anderen Arzneimittelstudien oder Einnahme von Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss (bis zum Ende der Studien)
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> n=981 randomisiert; ein Studienteilnehmer ausgeschlossen (Rückzug der Einwilligung); 38 Studienteilnehmer eines Studienzentrums ausgeschlossen wegen Bedenken bezüglich der Datenintegrität Ausgewertet n=376 für die Altersgruppe von fünf bis acht Jahren (CAIV-T n=186; LAIV n=190) und n=566 für die Altersgruppe von neun bis 49 Jahren (CAIV-T n=285; LAIV n=281)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> CAIV-T: gekühlt, 0,2 ml je Dosis (0,1 ml je Nasenloch) LAIV-T: tiefgefroren, 0,5 ml je Dosis (0,25 ml je Nasenloch) Stämme: je ca. 10⁷ FFU pro Stamm; A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), und B/Hong Kong/330/01 (WHO-Empfehlung für die Influenzasaison 2003/2004)
Zielparameter	Primärer Zielparameter: Immunogenität von CAIV-T und LAIV-T (Stamm-spezifische HAI-Titer)
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Reaktogenitäts-Ereignisse, AE sowie der Gebrauch von Medikation wurde von den Studienteilnehmern oder deren Eltern für 28 Tage nach jeder Impfdosis erfasst. SAE wurden bis zum Ende der Studie erfasst (ca. 180 Tage nach der letzten Impfung) Keine Angaben bezüglich <i>Loss-to-Follow-up</i>
Compliance	In der Gruppe der fünf- bis achtjährigen Kinder: CAIV-T: n=15 von 186 Kinder erhielten nach der ersten Dosis nicht die zweite Dosis; LAIV-T: n=13 von 189 Kindern erhielten nach der ersten Dosis nicht die zweite Dosis
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<p>(In der Gruppe der fünf- bis achtjährigen Kinder)</p> <p>Gesamtzahl AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reaktogenitäts-Ereignisse, nach ersten Dosis: CAIV-T 128/185 (69,2 %); LAIV-T 114/189 (60,3 %) Reaktogenitäts-Ereignisse, nach zweiten Dosis: CAIV-T 96/168 (57,1 %); LAIV-T 76/171 (43,7 %) (p<0,05 für Vergleich CAIV-T versus LAIV-T) AE, nach erster Dosis: CAIV-T 36/186; LAIV-T 33/189 AE, nach zweiter Dosis: CAIV-T 33/171; LAIV-T 25/176 <p>SAE: ein Ereignis unter CAIV-T (nach zweiter Dosis), sonst keine Ereignisse in der Gruppe der Kinder im Alter von fünf bis acht Jahren</p> <p>AE, die zum Absetzen führten: CAIV-T n=0 Ereignisse; LAIV-T n=3 Ereignisse</p> <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> Reaktogenitäts-Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> Nach der ersten Dosis keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Reaktogenitäts-Ereignisse Nach der zweiten Dosis traten folgende Ereignisse unter CAIV-T statistisch signifikant häufiger auf als unter LAIV-T: Fieber >100°F (16,7 % versus 8,6 %), Rhinorrhoe / verstopfte Nase (40,5 % versus 29,3 %); Heiserkeit (22,0 % versus 12,1 %), Muskelschmerzen (7,1 % versus 2,3 %), Krämpfe (6,5 % versus 0,6 %). Keine Ereignisse traten häufiger unter LAIV-T auf. AE: keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit zwischen CAIV-T und LAIV-T
Subgruppenanalysen	Ergebnisse wurden stratifiziert berichtet für die Altersgruppen 5 bis 8 Jahre und neun bis 49 Jahre

Schlussfolgerungen der Autoren	Immunogenität, Reaktogenität und AE waren vergleichbar für gekühltes CAIV-T und gefrorenes LAIV-T
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung der Studie nicht aufrechterhalten für das medizinische Personal, das die Studienmedikation verabreicht hat; dieses war aber in die Evaluation der Studienteilnehmer nicht involviert • Relative Wirksamkeit nur anhand von Immunogenitätsparametern erfasst; keine Angaben zu klinischen Endpunkten (Studie außerhalb Influenzasaison durchgeführt; Impfstoff der vorherigen Saison) • Keine Subgruppen-Auswertung für Kinder im Alter von von neun bis 17 Jahren, die Ergebnisse für diese Kinder wurden nur gemeinsam mit Erwachsenen (Alter 18 bis 49 Jahre) berichtet • Anzahl der eingeschlossenen Kinder in der Gruppe der Fünf- bis Achtjährigen zu gering, um Aussagen zu Unterschieden in der Häufigkeit seltener Ereignisse machen zu können
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune
<p>¹Sowohl CAIV-T als auch LAIV-T sind trivalente, lebend-attenuierte, kälteadaptierte Influenza-Impfstoffe. CAIV-T, kälteadaptierte Influenza-Vakzine - trivalent; FFU, fluoreszierende Zellfoci; HTA, Health Technology Assessment; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Block *et al.* (2007) berichten über eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie, die in den USA unter Einschluss von gesunden Kindern und Erwachsenen im Alter von fünf bis 49 Jahren durchgeführt wurde. Ziel der Studie war der Vergleich der Immunogenität und Sicherheit von zwei verschiedenen Formulierungen des gleichen lebend-attenuierten Impfstoffs: CAIV-T (gekühlt; Dosierung 0,1 ml je Nasenloch) und LAIV-T (tiefgefroren; Dosierung 0,25 ml je Nasenloch). Die Studie wurde außerhalb der Influenzasaison (Studieneinschluss von Juli bis November) durchgeführt; Aussagen zur Wirksamkeit wurden anhand von Immunogenitätsparametern generiert (für vorliegenden HTA nicht relevant). Die eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf CAIV-T oder LAIV-T randomisiert, die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach Alter (5-8 Jahre und 9-49 Jahre). Die Ergebnisse der Studien wurden ebenfalls stratifiziert nach diesen beiden Gruppen berichtet; die Gruppe der Fünf- bis Achtjährigen ist dabei relevant für den vorliegenden HTA. Die Gruppe der Neun- bis 49-Jährigen ist hingegen nicht relevant; weitere Subgruppenanalysen der Neun- bis 17-Jährigen liegen nicht vor. Alle Kinder der relevanten Subgruppe (fünf bis 8 Jahre) erhielten zwei Dosen des jeweiligen Prüfpräparates im Abstand von 46 bis 60 Tagen. Reaktogenitäts-Ereignisse, AE sowie der Gebrauch von Medikation wurde von den Studienteilnehmern oder deren Eltern für 28 Tage nach jeder Impfdosis erfasst. SAE wurden zudem bis zum Ende der Studie erfasst (ca. 180 Tage nach der letzten Impfung). Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass das Personal, welches die Prüfsubstanz verabreichte, aufgrund der offensichtlichen Volumenunterschiede der Prüfsubstanz-Formulierungen (0,1 ml versus 0,25 ml) nicht verblindet war; dieses Studienpersonal nahm aber nicht an der Evaluation der Studienteilnehmer teil. Der Einfluss dieser Teilverblindung auf die Studienergebnisse ist daher vermutlich gering, eine Abwertung der Studienqualität ergab sich hieraus nicht. Die relative Wirksamkeit der eingesetzten Formulierungen wurde nur anhand von Immunogenitätsparametern erfasst, nicht anhand von klinischen Endpunkten. Die Anzahl der eingeschlossenen Kinder in der Gruppe der Fünf- bis Achtjährigen war zu gering, um Aussagen zu Unterschieden in der Häufigkeit seltener AE machen zu können.

Die Studienqualität wird mit 1+ bewertet.

Block et al. (2012)

Tabelle 34: Beschreibung der Studie Block et al. (2012)¹¹⁴

Land, Region, Ort	USA
Setting	Multizentrisch
Studienzeitraum	29.03.2010 bis 21.05.2010 (<i>Follow-up</i> bis 27.12.2010)
Zielgruppe	Gesunde Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren
Zielsetzung	Vergleich der Immunogenität und Sicherheit von zwei trivalenten Formulierungen (T) von LAIV (mit Impfstoffen gegen unterschiedliche Influenza-B-Stämme: Yamagata-Linie und Victoria-Linie) und einer tetravalenten (Q) LAIV (mit beiden Influenza-B-Linien)
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie • Eingeschlossene Kinder wurden im Verhältnis 3:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - LAIV-Q - LAIV-T (mit Influenza-B-Stamm der Yamagata-Linie) - LAIV-T (mit Influenza-B-Stamm der Victoria-Linie) • Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (2-8 und 9-17 Jahre), und bei den Zwei bis Achtjährigen zusätzlich nach vorheriger Influenzaschutzimpfung (ja / nein) • Nicht vorgeimpfte Kinder im Alter von zwei bis acht Jahren erhielten zwei Dosen der Prüfsubstanz; alle anderen Studienteilnehmer erhielten eine Dosis <p><u>Randomisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verbergen der Randomisierungssequenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat <p><u>Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienteilnehmern; Studienpersonal und Mitarbeiter des Sponsors (Ausnahme: einige Mitarbeiter des Sponsors wurden entblindet nach Datensammlung zu Immunogenität und Sicherheit) <p><u>Endpunkt-Erfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von Reaktogenitäts-Ereignissen und AE (spontan berichtet) <p><u>Statistische Analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben; adäquat
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Immunsystems • Chronische Erkrankungen, die zu mindestens einer Hospitalisierung innerhalb des letzten Jahres geführt haben • Veränderung einer Dauermedikation oder Behandlung mit Blutprodukten innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss • Behandlung mit Impfstoffen, Studienmedikamenten, antiviralen Arzneimitteln mit Aktivität gegen Influenza oder Acetylsalicylsäure-haltige Arzneimittel innerhalb des letzten Monats • Schwangerschaft oder Stillzeit • Akute Erkrankung inklusive Fieber • Asthma • Kinder im Alter <5 Jahre mit Giemen in der medizinischen Anamnese

Teilnehmer/ Fallzahlen	n=2.312 Kinder randomisiert, davon haben n=2.305 mindestens eine Studiendosis erhalten (LAIV-Q: n=1.385; LAIV-T: B/Yamagata: n=464; LAIV-T: B/Victoria: n=463)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Sehr gute Vergleichbarkeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV (gekühlt): intranasale Applikation (0,1 ml je Nasenloch); 10^{7±0.5} GKID₅₀ je Stamm • LAIV-Q: A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007), A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007), B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004) and B/Yamagata (B/Florida/4/2006) • LAIV-T: B/Yamagata: A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007), A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007), und B/Yamagata (B/Florida/4/2006) • LAIV-T: B/Victoria: A/H1N1 (A/South Dakota/6/2007), A/H3N2 (A/Uruguay/716/2007), und B/Victoria (B/Malaysia/2506/2004)
Zielparameter	Primärer Zielparameter: Nicht-Unterlegenheit der Immunresponse (Immunogenität) nach LAIV-Q im Vergleich zu entsprechenden LAIV-T
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse wurden innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung erfasst; zusätzlich Erfassung von spontan berichteten AE innerhalb von 28 Tagen nach Impfung; SAE und neu auftretende, chronische Erkrankungen wurden für 180 Tage nach der Impfung erfasst • 97 % aller eingeschlossenen Kinder beendeten die Studie wie geplant
Compliance	In der 2-Dosiskohorte erhielten 3,7 % (LAIV-Q) bzw. 3,2 % (LAIV-T) nach der ersten Dosis nicht die zweite Dosis
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: Studienteilnehmer mit mindestens einer AE: 21 % in allen Behandlungsgruppen (keine exakteren Angaben verfügbar) • SAE: <ul style="list-style-type: none"> - Innerhalb 28 Tage nach Impfung (Patienten): LAIV-T n=1; LAIV-Q n=2 - Innerhalb 180 Tage nach Impfung (Patienten): LAIV-T n=5; LAIV-T n=6 • AE, die zum Absetzen führten (Ereignisse): LAIV-T n=1; LAIV-Q n=1 <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reaktogenitäts-Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Keine Unterschiede in der Häufigkeit von Reaktogenitäts-Ereignissen (keine detaillierten Angaben zur Art der erhobenen Symptome berichtet) - Subgruppe der Kinder von zwei bis acht Jahren: Fieber ≥38°C häufiger unter LAIV-Q als unter LAIV-T (55/1076 (5,1 %) versus 22/716 (3,1 %); p=0,04). Sonst keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet • AE (spontan berichtet) <ul style="list-style-type: none"> - Häufiger unter LAIV-Q als unter LAIV-T: Fieber (1,7 % versus 0,7 %; p=0,04), Kopfschmerzen (0,9 % versus 0,2 %; p=0,04); Schmerz im Oropharynx (0,6 % versus 0,0 %; p=0,03) - Ansonsten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
Subgruppenanalysen	Ergebnisse zum Teil stratifiziert nach Altersgruppen berichtet; keine weitergehenden Subgruppenanalysen berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Immunogenität von LAIV-Q war in Kindern (von zwei bis 17 Jahre) der von LAIV-T nicht unterlegen, Sicherheit der Impfstoffe war ebenfalls vergleichbar

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Keine klinischen Wirksamkeitsparameter (Erkrankungsraten) erhoben Sicherheitsergebnisse nicht ausführlich dargestellt (nur eine Tabelle zur Häufigkeit von Fieber in der Gruppe der zwei- bis achtjährigen Studienteilnehmer; weitere Ergebnisse nur im Text, nicht in Tabellenform berichtet)
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanziert durch MedImmune
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T, trivalent; Q, tetravalent; AE, unerwünschtes Ereignis	

Block *et al.* (2012) beschreiben eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multi-zentrische Studie, die unter Einschluss von gesunden Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren durchgeführt wurde. Die Studie wurde außerhalb der Influenzasaison durchgeführt und berichtet daher keine klinischen Wirksamkeitseindpunkte. Ziel der Studie war der Vergleich der Immunogenität und Sicherheit von zwei trivalenten Formulierungen von LAIV (LAIV-T) (mit Impfstoffen gegen unterschiedliche Influenza-B-Stämme: Yamagata-Linie und Victoria-Linie) und einer tetravalenten LAIV-Formulierung (LAIV-Q) (mit beiden Influenza-B-Linien). Hintergrund dieser Studie ist die Entwicklung einer tetravalenten LAIV, der nicht nur eine, sondern zwei Influenza-B-Linien im Wirksamkeitsspektrum berücksichtigt. Insofern fungierte LAIV-T hier als "Komparator" und LAIV-Q als zu prüfende Intervention, da die Studie aber die Ein- und Ausschlusskriterien dieses HTA erfüllt, wurde sie in Bezug auf Sicherheitseindpunkte berücksichtigt. Die Kinder wurden im Verhältnis 3:1:1 auf die Studienarme LAIV-Q, LAIV-T (B-Yamagata), bzw. LAIV-T (B-Victoria) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (von zwei bis acht Jahre, von neun bis 17 Jahre) und Vorimpf-Status. Nicht vorgeimpfte Kinder im Alter von zwei bis acht Jahren erhielten zwei Dosen des jeweiligen Impfstoffs; alle anderen Studienteilnehmer erhielten eine Dosis. Reaktogenitäts-Ereignisse wurden innerhalb von 14 Tagen nach der Impfung erfasst. Zusätzlich erfolgte die Erfassung von spontan berichteten AE innerhalb von 28 Tagen nach Impfung; SAE und neu auftretende, chronische Erkrankungen wurden für 180 Tage nach der Impfung erfasst. Wesentliche methodische Limitationen der Studie finden sich nicht, anzumerken ist nur, dass Sicherheitseindpunkte in der Veröffentlichung nicht ausführlich dargestellt sind; es findet sich z. B. nur eine einzelne Tabelle zur Häufigkeit von Fieber in der Gruppe der Zwei- bis Achtjährigen, alle weiteren Sicherheitsergebnisse werden nur in Textform und zum Teil nicht stratifiziert nach Altersgruppe berichtet.

Die Studienqualität wird mit 1+ eingeschätzt.

Subgruppenanalysen von Primärstudien

Im Rahmen der systematischen Literatursuche wurden vier Studien identifiziert, die Subgruppenanalysen von jeweils mindestens zwei LAIV-Primärstudien gemeinsam in einer Veröffentlichung berichten. Diese Subgruppenanalysen werden in diesem Abschnitt dargestellt; bezüglich Studienmethodik und Hauptergebnissen der jeweiligen Primärstudien wird auf deren Darstellung im jeweiligen Abschnitt verwiesen. In der nachfolgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die hier dargestellten Subgruppenanalysen.

Tabelle 35: Eingeschlossene Publikationen zu Subgruppenanalysen von Primärstudien

Subgruppenanalyse (Zitierung)	Analysierte Subgruppe	Primärstudien
Ambrose <i>et al.</i> (2012) ¹²⁰	Kinder im Alter ≥ 24 Monaten mit Asthma oder Giemen vor Studieneinschluss	Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹² Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹
Belshe <i>et al.</i> (2004) ¹¹⁶	Kinder im Alter < 5 Jahren versus Kinder von fünf bis 17 Jahren	Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³ Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴ Bergen <i>et al.</i> (2004) ¹¹⁶
Belshe <i>et al.</i> (2008) ¹¹⁵	Kinder im Alter von zwei bis sieben Jahren	Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³ Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹ Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰

Subgruppenanalyse (Zitierung)	Analysierte Subgruppe	Primärstudien
Belshe <i>et al.</i> (2010) ¹¹⁷	Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren (zusätzliche Altersstratifizierungen im Manuskript berichtet)	Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹² Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³ Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴ Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹ Fleming <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰
Block <i>et al.</i> (2009) ¹¹⁸	Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren ohne Influenza-Vorimpfung	Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³ Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰

Ambrose *et al.* (2012)¹²⁰

Ziel dieser Subgruppenanalyse war die Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten, die vor Studieneinschluss bereits an Asthma erkrankt waren oder bei denen in der medizinischen Vorgeschichte von Giemen berichtet wurde. Es werden Subgruppenanalysen zu zwei LAIV-Primärstudien präsentiert (Ashkenazi *et al.* (2006) und Belshe *et al.* (2007)), die beide als aktivkontrollierte, randomisierte Studien gegen TIV durchgeführt wurden.

Subgruppenanalyse zu Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²

In dieser Studie wurden Kinder (Alter von sechs bis 71 Monate) mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen in der medizinischen Anamnese eingeschlossen (siehe Beschreibung der Primärstudie in Tabelle 28). In die Subgruppenanalyse der Kinder im Alter von ≥ 24 Monaten mit Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte wurden 795 von insgesamt 2.187 Kindern (36,4 %) eingeschlossen. Der Anteil von Kindern mit Asthma in dieser Gruppe betrug 51 % (LAIV) bzw. 55 % (TIV).

Wirksamkeit: Wirksamkeit gegen alle Stämme betrug 39,9 % (95 %-KI -25,9–72,3 %) und gegen ähnliche Stämme 46,0 % (95 %-KI -23,3–77,7 %). Die Effektschätzer waren damit etwas niedriger als die aus der gesamten Studienpopulation (53,0 % bzw. 52,7 %) und waren nicht mehr statistisch signifikant.

Häufigkeit von Giemen: keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Giemen nach der Impfung zwischen LAIV und TIV (untersuchte Endpunkte: Giemen insgesamt; medizinisch bedeutsames Giemen; medizinisch behandeltes Giemen; medizinisch dokumentiertes Giemen)

Reaktogenitäts-Ereignisse: Rhinorrhoe / verstopfte Nase häufiger unter LAIV als unter TIV; ansonsten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und TIV.

AE: keine Unterschiede in der Häufigkeit von AE insgesamt, in der Rate von unteren Atemwegsinfektionen; oder in der Rate von Giemen. Nach der ersten Dosis wurde unter LAIV vermehrt berichtet: Infektionen (35,2 % versus 27,8 %; $p < 0,03$), Rhinorrhoe (2,0 % versus TIV 0,3 %; $p = 0,04$), Erregbarkeit (2,0 % versus 0,3 %; $p = 0,04$). Antibiotikaphylaxe vor Chirurgie wurde nach der zweiten Dosis häufiger in der TIV-Gruppe berichtet (0 % versus 1,6 %; $p = 0,01$).

Hospitalisierungen: keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen zwischen LAIV und TIV.

Subgruppenanalyse zu Belshe *et al.* (2007)⁹¹

In diese Studie wurden Kinder (Alter von sechs bis 59 Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) ohne schwere Begleiterkrankungen in der medizinischen Anamnese eingeschlossen (siehe Beschreibung der Primärstudie in Tabelle 29). Kinder mit schwerem Asthma in der medizinischen Vorgeschichte oder solche mit Giemen innerhalb der letzten 42 Tage vor Studieneinschluss wurden zwar ausgeschlossen, solche mit leichtem oder moderatem Asthma bzw. mit weiter zurückliegendem Giemen konnten jedoch teilnehmen. In die Subgruppenanalyse der Kinder im Alter von ≥ 24 Monaten mit Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte wurden 1.145 von insgesamt 2.187 Kindern (52,4 %) eingeschlossen. Der Anteil von Kindern mit Asthma in dieser Gruppe betrug 22 % (LAIV) bzw. 23 % (TIV).

Wirksamkeit: Wirksamkeit gegen alle Stämme betrug 46,6 % (95 %-KI 18,6–65,4 %) und gegen ähnliche Stämme 20,1 % (95 %-KI -71,3–63,1 %). Die Effektschätzer waren damit etwas niedriger als die aus der gesamten Studienpopulation (53,0 % bzw. 52,7 %).

Häufigkeit von Giemen: keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Giemen nach der Impfung zwischen LAIV und TIV. (untersuchte Endpunkte: Giemen insgesamt, medizinisch bedeutsames Giemen, medizinisch behandeltes Giemen, medizinisch dokumentiertes Giemen)

Reaktogenitäts-Ereignisse: Rhinorrhoe / verstopfte Nase häufiger unter LAIV als unter TIV; ansonsten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und TIV.

AE: Keine Unterschiede in der Häufigkeit von AE insgesamt, in der Rate von unteren Atemwegsinfektionen, in der Rate von Giemen oder in anderen AE.

Hospitalisierungen: keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Hospitalisierungen zwischen LAIV und TIV.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Studienergebnisse auf die Sicherheit und Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit leichtem bis mittelschweren Asthma oder Giemen in der medizinischen Anamnese hinweisen. Es lägen aber kaum Daten bezüglich Kinder mit schwerem Asthma oder aktivem Giemen (innerhalb von sieben Tagen vor Impfung) vor.

Insgesamt zeigten sich in der Subgruppenanalyse ähnliche Ergebnisse wie für die gesamte Studie. Eine methodische Einschränkung der präsentierten Subgruppenanalyse besteht darin, dass keine Ergebnisse für die komplementäre Subgruppe (das heißt für die nicht in die Subgruppenanalyse eingeschlossenen Kinder) gezeigt wurden und dass keine Interaktionstests durchgeführt wurden. Ob sich Kinder mit und ohne Asthma oder Giemen bzw. Kinder <24 Monate und Kinder ≥24 Monate in diesen Studien in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden haben, kann daher aus den vorliegenden Subgruppenanalysen nicht abgeleitet werden.

Belshe et al. (2004)¹¹⁶

Ziel dieser Subgruppenanalyse war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in der Population, für die in den USA LAIV zum damaligen Zeitpunkt zugelassen war (Personen im Alter von fünf bis 49 Jahre). Es wurden daher für zwei relevante Studien (Belshe et al. (1998) bzw. Belshe et al. (2000a) und Bergen et al. (2004)) Subgruppenanalysen der Kinder unter fünf Jahre (<60 Monate) und der Kinder von mindestens fünf Jahren (≥60 Monate) durchgeführt.

Subgruppenanalyse zu Belshe et al. (1998)⁹³

In dieser Studie wurden Kinder im Alter 15 bis 71 Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrachtet (siehe Beschreibung zur Primärstudie in Tabelle 11). Es wurden Subgruppenanalysen für die Kinder im Alter von 15 bis 59 Monaten und für die Kinder im Alter von 60 bis 71 Monaten durchgeführt.

Wirksamkeit: Gleiche Ergebnisse wie bei Belshe et al. (2010) wurden berichtet. Da die dortige Darstellung ausführlicher ist (das heißt noch andere Studien einbezogen), wird auf diese Publikation (siehe weiter unten im Text) verwiesen.

Reaktogenitäts-Ereignisse innerhalb von zehn Tagen nach erster Dosis: In der Gruppe der jüngeren Kinder (n=1.602) traten folgende Ereignisse signifikant häufiger unter LAIV als unter Placebo auf: Reaktogenitäts-Ereignisse insgesamt, Fieber >37.8°C; Rhinorrhoe / verstopfte Nase, Übelkeit / Erbrechen, Muskelschmerzen. In der Gruppe der älteren Kinder (n=312) trat keine Ereignis häufiger unter LAIV als unter Placebo auf, allerdings war die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Kinder (und damit die statistische Power) geringer.

Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte: Bezüglich zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte (wie z. B. fiebrige, mit Antibiotika behandelte Erkrankung, Otitis media, Fehltage der Eltern am Arbeitsplatz bzw. der Kinder in Kindergarten oder Schule) fanden sich insgesamt ähnliche Ergebnisse in der Gruppe der Kinder <60 Monate im Vergleich zu Kindern im Alter von 60 bis 71 Monaten.

Subgruppenanalyse zu Bergen et al. (2004)¹⁰²

In dieser Sicherheitsstudie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren eingeschlossen.

Ergebnisse für vier prespezifizierte diagnostische Kategorien (akute Atemwegserkrankungen, systemische bakterielle Infektionen, akute gastrointestinale Ereignisse und seltene Erkrankungen, die po-

tenziell mit Wildtyp-Influenza assoziiert sind): keine erhöhten Raten für die Gruppe der Kinder im Alter von fünf bis 17 Jahren; ebenso keine erhöhten Raten für die Subgruppen der Kinder im Alter von ein bis acht Jahren, von neun bis 17 Jahren, von zwölf bis 17 Monaten oder von 18 bis 35 Monaten. Keine Ergebnisse für die Gruppe der Kinder im Alter von ein bis fünf Jahren berichtet.

Risiko von Asthma und/oder reaktiven Atemwegserkrankungen: Nach der ersten Dosis fand sich für die Subgruppe der Kinder im Alter von zwölf bis 59 Monaten ein erhöhtes Risiko für Asthma und/oder reaktive Atemwegserkrankungen (Relatives Risiko (RR)=3,50; 90 %-KI 1,09–15,54). Kein erhöhtes Risiko fand sich für ältere Kinder nach der ersten Dosis (RR=0,74; 90 %-KI 0,42–1,33). Nach der zweiten Dosis fand sich für keine der Altersgruppen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, numerisch war das Risiko in der jüngeren Altersgruppe aber ebenfalls höher (1,31 versus 0,33).

Die Autoren schlussfolgern, dass LAIV eine wichtige neue Intervention zur Prävention von Influenza bei gesunden Personen im Alter von fünf bis 49 Jahren darstellt, dass aber zusätzliche Daten erforderlich sind bevor eine Zulassung für Kinder <5 Jahre bzw. für Erwachsene >50 Jahre erfolgen kann.

Insgesamt zeigten sich in der Subgruppenanalyse ähnliche Ergebnisse wie für die gesamten Studien. Eine Ausnahme stellt dabei die Studie Bergen *et al.* (2004) dar, in der nur bei jüngeren Kindern (<5 Jahre), nicht aber bei älteren, das Risiko für das Auftreten von Asthma und/oder reaktiven Atemwegserkrankungen unter LAIV signifikant erhöht war. Eine methodische Einschränkung der präsentierten Subgruppenanalysen ist die Tatsache, dass keine Interaktionstests für Alter durchgeführt wurden; die Aussagekraft der Subgruppenanalysen ist dadurch eingeschränkt.

Belshe *et al.* (2008)¹¹⁵

Ziel dieser Subgruppenanalyse war die Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten, das heißt in der für LAIV zugelassenen Population. Es wurden folgende Studien analysiert:

- Belshe *et al.* (1998): Kinder von 15 bis 71 Monaten; Placebo-kontrolliert
- Belshe *et al.* (2007): Kinder von sechs bis 59 Monaten; aktivkontrolliert gegen TIV
- Tam *et al.* (2007): Kinder von zwölf bis 35 Monaten; Placebo-kontrolliert

Zusätzlich zur Altersbeschränkung wurden nur Kinder in die Subgruppenanalyse eingeschlossen, die (als zuvor ungeimpfte Kinder) zwei Dosen von LAIV erhalten haben; die Einmaldosis-Kohorte der Studie Belshe *et al.* (1998) wurde daher von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen. Für Reaktogenitäts-Ereignisse und AE wurden die Subgruppen der beiden Placebo-kontrollierten Studien (Belshe *et al.* (1998) / Belshe *et al.* (2000a) und Tam *et al.* (2007)) nur gepoolt analysiert und berichtet.

Subgruppenanalyse zu Belshe *et al.* (1998)⁹³

In dieser Studie wurden Kinder im Alter von 15 bis 71 Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrachtet (siehe Beschreibung der Primärstudie in Tabelle 11). In die Subgruppenanalyse wurden insgesamt 1.048 Kinder eingeschlossen, die ≥ 24 Monate alt waren und zwei Dosen LAIV erhalten haben.

Wirksamkeit: Wirksamkeit gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung betrug 94,6 % (95 %-KI 88,6–97,5 %) und war damit ähnlich wie in der gesamten Studienpopulation (93 %). Die Wirksamkeit war ähnlich für die Altersgruppen 24-35, 36-47, 48-59 und 60-71 Monate (Ergebnisse nicht berichtet; Interaktionstests nicht berichtet).

Sicherheit: nur als gepoolte Ergebnisse berichtet; siehe unten.

Subgruppenanalyse zu Tam *et al.* (2007)¹⁰⁰

In dieser Studie wurden Kinder im Alter von zwölf bis 35 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrachtet (siehe Beschreibung der Primärstudie in Tabelle 23). In die Subgruppenanalyse wurden insgesamt 1.316 Kinder eingeschlossen, die ≥ 24 Monate alt waren.

Wirksamkeit: Wirksamkeit gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Stämmen betrug 69,2 % (95 %-KI 52,7–80,4 %) und war ähnlich wie die entsprechende Analyse der gesamten Studienpopulation (72,9 %).

Sicherheit: nur als gepoolte Ergebnisse berichtet; siehe unten.

Gepoolte Sicherheitsergebnisse aus Belshe *et al.* (1998) und Tam *et al.* (2007): Reaktogenitäts-Ereignisse: erhöhte Ereignisraten unter LAIV als unter Placebo für Rhinorrhoe / verstopfte Nase (nach erster und zweiter Dosis), Muskelschmerzen (nach erster Dosis), erniedrigte Aktivität (nach erster Dosis), Fieber >100°F (nach erster Dosis), erniedrigter Appetit (nach Re-Impfung im darauffolgenden Jahr). Sonstige AE: erhöhte Ereignisraten unter LAIV als unter Placebo: Abdominalschmerz (2,0 % versus 0 %) und Otitis media (3 % versus 1 %).

Subgruppenanalyse zu Belshe *et al.* (2007)⁹¹

In dieser Studie wurden Kinder im Alter von sechs bis 59 Monaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrachtet (siehe Beschreibung der Primärstudie in Tabelle 29). In die Subgruppenanalyse wurden insgesamt 4.166 Kinder eingeschlossen, die ≥ 24 Monate alt waren.

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit (LAIV versus TIV) gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Stämmen betrug 52,5 % (95 %-KI 26,7–69,7 %) und war ähnlich wie in der gesamten Studienpopulation (54,9 %).

Sicherheit: Rhinorrhoe / verstopfte Nase häufiger unter LAIV als unter TIV. In zuvor ungeimpften Kindern Husten seltener unter LAIV als unter TIV (nach erster Dosis). Medizinisch bedeutsames Giemen während der 42 Tage nach Impfung trat in der Subgruppe der Kinder ≥ 24 Monate nicht häufiger unter LAIV auf als unter TIV (2,1 % versus 2,5 %; $p=0,38$). In der Gruppe von Kindern im Alter von sechs bis 23 Monaten hingegen fand sich unter LAIV eine erhöhte Rate (5,9 % versus 3,8 %; $p=0,002$). SAE unterschieden sich nicht zwischen LAIV und TIV (3,3 % versus 3,1 %). Hospitalisierungen unterschieden sich nicht bei den Kindern ≥ 24 Monate (LAIV 2,1 %; TIV 2,5 %; $p=0,33$), waren aber tendenziell höher unter LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis 23 Monaten (4,2 % versus 3,2 %; $p=0,09$), vor allem bei Kindern im Alter von sechs bis 11 Monaten (LAIV 6,1 %; TIV 2,6 %; $p=0,002$).

Die Autoren schlussfolgern, dass LAIV wirksam und sicher ist bei Kindern im Alter von zwei bis sieben Jahren ohne schwere Begleiterkrankungen.

Insgesamt zeigen sich in den Subgruppenanalysen ähnliche Ergebnisse wie für die jeweiligen gesamten Studien. Eine methodische Einschränkung der präsentierten Subgruppenanalysen ist die Tatsache, dass nur für die Studie Belshe *et al.* (2007) Ergebnisse für die komplementäre Subgruppe (das heißt für die nicht in die Subgruppenanalyse eingeschlossenen Kinder) berichtet werden und dass generell keine Interaktionstests durchgeführt wurden. Für die beiden Placebo-kontrollierten Studien werden nur Ergebnisse einer gemeinsamen (gepoolten) Auswertung berichtet.

Belshe *et al.* (2010)¹¹⁷

Ziel dieser Subgruppenanalyse war die Analyse von Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis 17 Jahren, unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Lebensalters auf die Wirksamkeit von LAIV.

Es wurden folgende Studien analysiert:

- Ashkenazi *et al.* (2006): Kinder von sechs bis 71 Monaten; aktivkontrolliert gegen TIV
- Belshe *et al.* (1998): Kinder von 15 bis 71 Monaten; Placebo-kontrolliert
- Belshe *et al.* (2000a): Kinder von 26 bis 85 Monaten; Placebo-kontrolliert (Fortsetzung der Studie Belshe *et al.* (1998))
- Belshe *et al.* (2007): Kinder von sechs bis 59 Monaten; aktivkontrolliert gegen TIV
- Fleming *et al.* (2006): Kinder von sechs bis 17 Jahren; aktivkontrolliert gegen TIV.

Studien, die nur Kinder im Alter von <36 Monaten eingeschlossen haben, wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt. Zusätzlich zu altersstratifizierten Analysen wurde für jede Studie eine logistische Regression durchgeführt, in der untersucht wurde, ob Alter (als kontinuierliche Variable) ein Effektmodifikator in Bezug auf die Wirksamkeit war. Die Ergebnisse der stratifizierten Analysen sind in der nachfolgenden Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Altersstratifizierte Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Primärstudien

Altersbereich	Anzahl eingeschlossene Kinder	Wirksamkeit gegen labor-bestätigte Influenza-Erkrankung (95 %-KI)
Belshe et al. (1998)⁹³		
15-23 Monate	272	85 % (58–95 %)
24-35 Monate	359	96 % (86–99 %)
36-47 Monate	327	87 % (67–95 %)
48-59 Monate	332	100 % (90–100 %)
≥60 Monate	312	91 % (70–97 %)
Belshe et al. (2000a)⁹⁴		
27-35 Monate	246	84 % (35–96 %)
36-47 Monate	294	85 % (57–94 %)
48-59 Monate	274	92 % (69–98 %)
≥60 Monate	544	87 % (81–94 %)
Belshe et al. (2007)⁹¹		
6-23 Monate	3.686	56 % (40–68 %)
24-35 Monate	2.612	57 % (40–69 %)
36-47 Monate	846	42 % (5–66 %)
48-59 Monate	708	56 % (25–75 %)
Ashkenazi et al. (2006)⁹²		
6-35 Monate	952	31 % (-30–64 %)
3-6 Jahre	1.133	70 % (38–87 %)
Fleming et al. (2006)⁹⁰		
6-11 Jahre	1.376	31 % (-8–57 %)
12-17 Jahre	835	30 % (-43–66 %)
KI, Konfidenzintervall		

Die logistischen Regressionsmodelle ergaben für Belshe *et al.* (1998), Belshe *et al.* (2000a), Belshe *et al.* (2007) und Fleming *et al.* (2006) keine Hinweise auf statistisch signifikante Interaktionen mit dem Lebensalter. Für Ashkenazi *et al.* (2006) war der Interaktionsterm statistisch signifikant ($p=0,03$) und wies auf eine höhere Wirksamkeit mit steigendem Lebensalter hin.

Die Autoren schlussfolgern, dass die Vermutung, frühere Expositionen zu Influenza (Erkrankung oder Impfung) könne die Wirksamkeit von LAIV (im Vergleich zu Placebo oder TIV) reduzieren, durch die vorgelegten Analysen nicht gestützt werden. Die in Erwachsenen oder Personen mit vorbestehender Immunität beobachtete reduzierte Immunantwort auf LAIV ließe sich nicht auf einen reduzierten Schutz bei Kindern übertragen.

Insgesamt zeigten sich in den Subgruppenanalysen ähnliche Ergebnisse wie für die jeweiligen gesamten Studien. Nur in einer Studie fand sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm im logistischen Regressionsmodell, dieser wies aber eher auf eine höhere Wirksamkeit mit steigendem Alter hin. Eine methodische Einschränkung der präsentierten Subgruppenanalysen ist die Tatsache, dass Interaktionsterme nur basierend auf den (zusätzlichen) logistischen Modellen berichtet wurden, nicht aber für die stratifizierten Analysen selbst und die implizite Annahme der Modellierung (linearer Zusammenhang zwischen Alter und Wirksamkeit) offenbar nicht weiter überprüft wurde. Zudem ist unklar, ob die sehr grob gewählten Altersstrata für Ashkenazi *et al.* (2006) und Fleming *et al.* (2006) nicht doch noch feinere Stratifizierungen zugelassen hätten. In der Primärpublikation von Ashkenazi *et al.* (2006) wird

z. B. berichtet, dass die Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV in sieben von elf analysierten Alterssubgruppen zu beobachten gewesen sei, eine deutliche feinere Stratifizierung war also offenbar möglich.

Block *et al.* (2009)¹¹⁸

Ziel dieser Subgruppenanalyse war die Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in zuvor Influenza-ungeimpften Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren, in Abhängigkeit von der Anzahl der erhaltenen LAIV-Dosen (eine oder zwei). Hintergrund der Analyse ist, dass bei zuvor ungeimpften Kindern zwei Dosen empfohlen werden, in der klinischen Behandlungspraxis aber oft nur eine Dosis appliziert wird. In die Subgruppenanalysen wurden nur Kinder im Alter von ≥ 2 Jahren eingeschlossen.

Es wurden folgende Studien analysiert:

- Bracco Neto *et al.* (2009)⁹⁷: Kinder von 24 bis 35 Monaten; Placebo-kontrolliert
- Belshe *et al.* (1998)⁹³: Kinder von 24 bis 71 Monaten; Placebo-kontrolliert
- Tam *et al.* (2007) (Jahr 2)¹⁰⁰: Kinder von 24 bis 47 Monaten; Placebo-kontrolliert.

Bei der Studie Tam *et al.* (2007) wurde nur das Studienjahr 2 berücksichtigt, da aufgrund des Studiendesigns eine Studiengruppe in Jahr 1 Placebo erhalten hat, und in Jahr 2 eine einmalige Impfung mit LAIV. In der nachfolgenden Tabelle 37 sind die Ergebnisse der Subgruppenanalyse in Bezug auf Wirksamkeit dargestellt:

Tabelle 37: Wirksamkeit in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen mit Impfstoff-ähnlichen Stämmen bei Kindern ohne vorherige Influenzaschutzimpfung

Studie	Wirksamkeit in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankungen mit Impfstoff-ähnlichen Stämmen (95 %-KI)	
	Eine Dosis LAIV / Placebo	Zwei Dosen LAIV / Placebo
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009)	71,5 % (52,9–83,4 %)	81,8 % (66,8–90,8 %)
Belshe <i>et al.</i> (1998)	87,3 % (59,2–96,1 %)	94,6 % (88,6–97,5 %)
Tam <i>et al.</i> (2007) (Jahr 2)	59,9 % (31,1–77,4 %)	Kein entsprechender Studienarm

KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine

Die beobachteten Wirksamkeitsergebnisse (eine Dosis versus zwei Dosen) waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$ für Bracco Neto *et al.* (2009) und $p=0,40$ für Belshe *et al.* (1998)).

Ergebnisse zu Reaktogenitäts-Ereignissen wurden in gepoolter Form für alle drei Studien dargestellt. Nach der ersten Dosis traten hiernach häufiger unter LAIV als unter Placebo auf: Rhinorrhoe / verstopfte Nase ($p<0,001$), Muskelschmerzen ($p=0,014$), erniedrigte Aktivität ($p=0,007$), und Fieber $>100^{\circ}\text{F}$ ($p<0,001$). Nach der zweiten Dosis traten insgesamt deutlich weniger Reaktogenitäts-Ereignisse auf; Unterschiede zwischen LAIV und Placebo waren nur noch für Rhinorrhoe / verstopfte Nase ($p=0,038$) vorhanden.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Einmaldosis LAIV in zuvor nicht gegen Influenza geimpften Kindern einen signifikanten, aber nicht optimalen Schutz darstellt.

Insgesamt zeigten sich in den Subgruppenanalysen ähnliche Ergebnisse wie für die jeweiligen gesamten Studien. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede des Einmal-Dosis-Regims und des Zweifach-Dosis-Regims in Bezug auf den untersuchten Wirksamkeitseffekt festgestellt werden. Als methodische Einschränkung ist festzuhalten, dass bei der Analyse von Sicherheitseffekten gepoolte Analysen und keine Meta-Analysen durchgeführt wurden (potenzielle Studienheterogenität nicht berücksichtigt).

Meta-Analysen / gepoolte Analysen

Im folgenden Abschnitt werden eingeschlossene Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen beschrieben (siehe Tabelle 38). Zusätzlich zu den hier dargestellten Publikationen wurden für die beschriebenen Studien von Belshe *et al.* (2008)¹¹⁵ und Block *et al.* (2009)¹¹⁸ gepoolte Analysen (zu Reaktogenitäts-

Ereignissen) berichtet; der Fokus dieser Publikationen liegt aber eindeutig auf den Subgruppenanalysen und sie wurden daher in 5.2.1 dargestellt.

Tabelle 38: Übersicht der Publikationen mit Meta-Analysen / gepoolten Analysen zu beschriebenen Primärstudien

Meta-Analyse / gepoolte Analyse	Primärstudien									
	LAIV versus Placebo					LAIV versus TIV				
	Belshe et al. (1998) ⁹³	Belshe et al. (2000) ⁹⁴	Bracco Neto et al. (2009) ⁹⁷	Forrest et al. (2008) ⁹⁸	Lum et al. (2010) ⁹⁹	Tam et al. (2007) ¹⁰⁰	Vesikari et al. (2006a) ¹⁰¹	Ashkenazi et al. (2006) ⁹²	Belshe et al. (2007) ⁹¹	Fleming et al. (2006) ⁹⁰
Ambrose et al. (2012) ¹¹⁹	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Block et al. (2011) ¹²¹	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Heikinen et al. (2013) ¹²²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Osterholm et al. (2012) ¹²³	x	x	x		x	x	x			
Rhorer et al. (2009) ¹²⁴	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tricco et al. (2013) ¹²⁵	x	x	x	x	x	x	x			

LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine

Ambrose et al. (2012)

Tabelle 39: Beschreibung der Studie Ambrose et al. (2012)¹¹⁹

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> Ashkenazi et al. (2006)⁹² Belshe et al. (1998)⁹³ Belshe et al. (2000a)⁹⁴ Belshe et al. (2007)⁹¹ Bracco Neto et al. (2009)⁹⁷ Fleming et al. (2006)⁹⁰ Forrest et al. (2008)⁹⁸ Tam et al. (2007)¹⁰⁰ Vesikari et al. (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren
Zielsetzung	Evaluation der Wirksamkeit von LAIV in Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meta-Analyse der Subgruppe von Kindern im Alter von von zwei bis 17 Jahren Analyse beschränkt auf Kinder, die zum Zeitpunkt der Impfung mindestens 24 Monate alt waren, das heißt vor Durchführung der Meta-Analyse wurden auf Studienebene Re-Analysen unter Beschränkung auf diese Population durchgeführt Die Wirksamkeits-Ergebnisse für die Zielpopulation wurden dann meta-analytisch zusammengefasst (getrennt für Placebo-kontrollierte und TIV-kontrollierte Studien)

	<p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unsystematisch; keine systematische Studiensuche durchgeführt <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochran Q-Statistik berechnet und berichtet; keine Angaben zum Ausmaß der Heterogenität (I^2) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse unter Anwendung eines <i>Fixed-effects</i>-Modells • Ergebnisse der PP-Population berücksichtigt
Ein-/ Ausschlusskriterien	Keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien im Sinne einer systematischen Literatursuche definiert
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • 4.288 Kinder in Placebo-kontrollierten Studien (Alter von 24 bis 71 Monaten) • 7.986 Kinder in TIV-kontrollierten Studien (Alter von 24 Monaten bis 17 Jahren)
Interventionen	LAIV, TIV, Placebo (siehe Primärstudien)
Zielparameter	Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo oder TIV, in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankung (aufgrund Impfstoff-ähnlicher Stämme und insgesamt)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung LAIV versus Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahr 1 – Influenza-Fälle insgesamt: 79 % (95 %-KI 73–83 %) • Jahr 1 – nur Impfstoff-ähnliche Stämme: 83 % (95 %-KI 78–87 %) • Jahr 2 – Influenza-Fälle insgesamt: 78 % (95 %-KI 72–82 %) • Jahr 2 – nur Impfstoff-ähnliche Stämme: 87 % (95 %-KI 82–91 %) <p>Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung LAIV versus TIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenza-Fälle insgesamt: 48 % (95 %-KI 38–57 %) • nur Impfstoff-ähnliche Stämme: 44 % (95 %-KI 28–56 %) <p>Lebensqualität: nicht berichtet</p> <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
Subgruppenanalysen	<p>LAIV versus Placebo / Geschlecht (nur Impfstoff-ähnliche Stämme):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahr 1 – weiblich 89 % (95 %-KI 84–93 %) • Jahr 1 – männlich 75 % (95 %-KI 66–82 %) • Jahr 2 – weiblich 90 % (95 %-KI 82–94 %) • Jahr 2 – männlich 86 % (95 %-KI 77–91 %) <p>LAIV versus TIV / Geschlecht (nur Impfstoff-ähnliche Stämme):</p> <ul style="list-style-type: none"> • weiblich 59 % (95 %-KI 45–69 %) • männlich 40 % (95 %-KI 24–52 %) <p>Subgruppenanalysen nach Region: niedrigere Wirksamkeit in Studien aus Asien, in erster Linie aufgrund von veränderten („drifted“) Influenza-B-Stämmen</p>
Schlussfolgerungen der Autoren	Bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zeigte LAIV eine hohe Wirksamkeit nach zwei Dosen in Jahr 1 und Re-Impfung im Jahr 2, sowie eine höhere Wirksamkeit als TIV

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Keine systematische Studiensuche; keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien für Studieneinschluss definiert Nur Analysen unter Berücksichtigung der PP-Population durchgeführt Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert, es fehlt aber die Angabe von I^2 Statistisch signifikante Studienheterogenität nicht bezüglich potenzieller Ursachen untersucht; unklar, ob gemeinsamer Effektschätzer angemessen Studienqualität der eingeschlossenen Studien nicht untersucht / berücksichtigt Nur Ergebnisse von <i>Fixed-effects</i>-Modellen berichtet; Annahmen dieser Modelle sind im vorliegenden Fall jedoch verletzt Ergebnisse für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren stammen aus einer einzelnen Studie
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Gesponsert durch MedImmune
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Ambrose *et al.* (2012) berichten über eine Meta-Analyse von randomisierten, Placebo- oder TIV-kontrollierten LAIV-Studien, in der die Analysen auf die Gruppe der Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren beschränkt wurden. Diese Altersgruppe ist von besonderer Relevanz, da sie dem zugelassenen Altersbereich für LAIV bei Kindern entspricht. Vor Durchführung der eigentlichen Meta-Analyse wurde von den Autoren eine Berechnung der Wirksamkeit für den Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankung unter Beschränkung auf Kinder im Alter von mindestens 24 Monaten zum Zeitpunkt der Impfung durchgeführt. Diese Berechnungen waren möglich, da den Autoren die Datensätze der Originalstudien zur Verfügung standen. Explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden nicht angegeben, ebenso wurde keine systematische Studiensuche durchgeführt. Alle Analysen wurden für die jeweiligen *Per-protocol*-Populationen durchgeführt. Es finden sich einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Meta-Analyse: Die Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert (basierend auf Cochran Q-Statistik), es fehlt aber die Angabe von Schätzern wie I^2 , die Rückschlüsse auf das Ausmaß der Heterogenität zulassen. Trotz statistisch signifikanter Heterogenitätstests wurden potenzielle Ursachen dieser Heterogenität nicht weiter untersucht; es ist unklar, ob ein gemeinsamer Effektschätzer angesichts dieser Heterogenität überhaupt als angemessen bezeichnet werden kann. Die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht untersucht und daher auch in der Meta-Analyse (z. B. im Rahmen von auf qualitativ besonders hochwertige Studien beschränkten Sensitivitätsanalysen) nicht berücksichtigt. Es wurden nur Meta-Analysen unter Anwendung von *Fixed-effects*-Modellen berechnet, die Grundannahmen dieses Modells (Vorliegen eines „wahren“, Studien-übergreifenden Effektschätzers; beobachtete Unterschiede zwischen den Studien sind nur zufallsbedingt) sind jedoch verletzt. Insbesondere die Konfidenzintervallgrenzen der berichteten Effektschätzer sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. In Bezug auf den von der Meta-Analyse abgedeckten Altersbereich muss einschränkend vermerkt werden, dass die Ergebnisse der Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren aus einer einzelnen, aktivkontrollierten, offenen Studie stammen, die Kinder und Jugendliche mit Asthma eingeschlossen hat.

Trotz der methodischen Limitationen der Meta-Analyse ist nicht von einer erheblichen verzerrten Analyse auszugehen, die Studienqualität der Meta-Analyse wird daher mit 1+ eingeschätzt.

Block et al. (2011)

Tabelle 40: Beschreibung der Studie Block et al. (2011)¹²¹

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Ashkenazi et al. (2006)⁹² • Belshe et al. (1998)⁹³ • Belshe et al. (2000a)⁹⁴ • Belshe et al. (2007)⁹¹ • Bracco Neto et al. (2009)⁹⁷ • Forrest et al. (2008)⁹⁸ • Lum et al. (2010)⁹⁹ • Tam et al. (2007)¹⁰⁰ • Vesikari et al. (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Kinder
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter, mit laborbestätigter Influenza assoziierter Otitis media
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Analyse von randomisierten, Placebo- oder TIV-kontrollierten LAIV-Studien, die akute, mit laborbestätigter Influenza assoziierte Otitis media als sekundären Endpunkt spezifiziert haben <p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unsystematisch; keine systematische Studiensuche durchgeführt <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht untersucht; nicht berücksichtigt <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Wirksamkeit nach Zusammenfassung („poolen“) der PP-Studienpopulationen in eine Gesamt-Studienpopulation; Berechnung wurde stratifiziert nach dem Komparator (Placebo oder TIV) durchgeführt
Ein-/ Ausschlusskriterien	Keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien im Sinne einer systematischen Literatursuche definiert
Teilnehmer/ Fallzahlen	Insgesamt 24.046 Studienteilnehmer im Alter von sechs bis 83 Monaten
Interventionen	LAIV, TIV, Placebo (siehe Primärstudien)
Zielparameter	Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter, mit laborbestätigter Influenza assoziierter Otitis media
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter, mit laborbestätigter Influenza assoziierter Otitis media (LAIV versus Placebo) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Altersgruppen: 85,0 % (95 %-KI 78,3–89,8 %) - Alter von sechs bis 23 Monate: 77,8 % (95 %-KI 64,8–86,4 %) - Alter von 24 bis 83 Monate: 91,4 % (95 %-KI 83,8–95,6 %) • Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter, mit laborbestätigter Influenza assoziierter Otitis media (LAIV versus TIV) <ul style="list-style-type: none"> - Alle Altersgruppen: 54,0 % (95 %-KI 27,0–71,7 %) - Alter von sechs bis 23 Monate: 47,5 % (95 %-KI 2,7–72,7 %) - Alter von 24 bis 83 Monate: 61,7 % (95 %-KI 20,9–82,7 %)

Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> • Als AE berichtete Fälle von akuter Otitis media innerhalb von zehn Tagen nach Impfung (LAIV versus Placebo): keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und Placebo in der gepoolten Analyse • Als AE berichtete Fälle von akuter Otitis media innerhalb von 28 Tagen nach Impfung (LAIV versus TIV): keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LAIV und TIV in der gepoolten Analyse
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen nach Alter (siehe oben)
Schlussfolgerungen der Autoren	Kinder, die LAIV erhalten haben, waren gegen Influenza-assoziierte Otitis media im Vergleich zu Placebo oder TIV besser geschützt. Dieser Effekt war besonders stark bei Kindern im Alter von >2 Jahren ausgeprägt, der Population für die LAIV indiziert ist
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine systematische Studiensuche; keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien für Studieneinschluss definiert • Potenzielle Heterogenität zwischen den Studien nicht analysiert / berücksichtigt (gepoolte Analyse anstelle von Meta-Analyse) • Studienqualität der eingeschlossenen Studien nicht untersucht / berücksichtigt • Nur Analysen unter Berücksichtigung der PP-Population durchgeführt • Bedeutung des analysierten Endpunktes (Influenza-assoziierte Otitis media) eingeschränkt
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Block *et al.* (2011) berichten über eine gepoolte Analyse zur Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter, mit laborbestätigter Influenza assoziierter Otitis media bei Kindern. Die gepoolte Analyse schloss randomisierte, Placebo- oder TIV-kontrollierte LAIV-Studien ein, die akute, mit laborbestätigter Influenza assoziierte Otitis media als sekundären Endpunkt spezifiziert hatten. Die Wirksamkeit wurde getrennt für Placebo- bzw. TIV-kontrollierte Studien berechnet. Zusätzlich zum eigentlichen Endpunkt wurden als AE gemeldete Fälle von Otitis media innerhalb eines engen Zeitraums nach Impfung in einer eigenen Auswertung analysiert. Explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden nicht angegeben, ebenso wurde keine systematische Studiensuche durchgeführt. Alle Analysen wurden für die jeweiligen *Per-protocol*-Populationen durchgeführt. Es finden sich einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Analyse: aufgrund der Art der Auswertung (gepoolte Analyse anstelle von Meta-Analyse) konnte eine potenzielle Heterogenität zwischen den Studien nicht berücksichtigt werden, auch die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht analysiert. Es ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden gepoolten Analyse nur Influenza-assoziierte Otitis media-Fälle berücksichtigt wurden, nicht sämtliche Otitis media-Fälle in der Studienpopulation. Eine gepoolte Analyse zu diesem, aus Patientensicht relevanteren, Endpunkt findet sich in der nachfolgend dargestellten Arbeit¹²².

Die Studienqualität von Block *et al.* (2011) wird insgesamt als 1+ eingeschätzt.

Heikkinen et al. (2013)

Tabelle 41: Beschreibung der Studie Heikkinen et al. (2013)¹²²

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Ashkenazi et al. (2006)⁹² • Belshe et al. (1998)⁹³ • Belshe et al. (2000a)⁹⁴ • Belshe et al. (2007)⁹¹ • Bracco Neto et al. (2009)⁹⁷ • Forrest et al. (2008)⁹⁸ • Lum et al. (2010)⁹⁹ • Tam et al. (2007)¹⁰⁰ • Vesikari et al. (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Kinder
Zielsetzung	Schätzung der Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter Otitis media (egal welcher Ursache)
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Analyse von randomisierten, Placebo- oder TIV-kontrollierten LAIV-Studien, die akute Otitis media als sekundären Endpunkt spezifiziert haben • Wirksamkeitsschätzungen wurden für folgende Zeiträume gemacht: während der Influenzasaison, während der gesamten Surveillance-Periode sowie hochgerechnet auf einen Zwölf-Monatszeitraum <p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unsystematisch; keine systematische Studiensuche durchgeführt <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht untersucht; nicht berücksichtigt <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Wirksamkeit nach Zusammenfassung („poolen“) der PP-Studienpopulationen in eine Gesamt-Studienpopulation; Berechnung wurde stratifiziert nach dem Komparator (Placebo oder TIV) und (bei Studien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden) nach dem Studienjahr (1 bzw. 2) durchgeführt • Wirksamkeitsschätzung erfolgte unter Berücksichtigung der Möglichkeit multipler Ereignisse desselben Patienten während der Nachbeobachtungszeit (<i>Andersen-Gill-Methode</i>)
Ein-/ Ausschlusskriterien	Keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien im Sinne einer systematischen Literatursuche definiert
Teilnehmer/ Fallzahlen	Insgesamt 23.540 Studienteilnehmer im Alter von sechs bis 83 Monaten, davon 47 % jünger als 24 Monate
Interventionen	LAIV, TIV, Placebo (siehe Primärstudien)
Zielparameter	Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter Otitis media (egal welcher Ursache)
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung: nicht berichtet • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit (LAIV versus Placebo) gegen Otitis media innerhalb der Influenzasaison: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1: 12,4 % (95 %-KI 2,0–21,6 %) - Jahr 2: 6,2 % (95 %-KI -12,4–21,7 %) • Wirksamkeit (LAIV versus Placebo) gegen Otitis media innerhalb der gesamten Surveillance-Periode: <ul style="list-style-type: none"> - Jahr 1: 10,9 % (95 %-KI 1,3–19,7 %) - Jahr 2: 1,3 % (95 %-KI -16,2–16,1 %) • Wirksamkeit (LAIV versus TIV) gegen Otitis media innerhalb der Influenzasai-

	son: 9,7 % (95 %-KI -2,1–20,1 %) <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit (LAIV versus TIV) gegen Otitis media innerhalb der gesamten Surveillance-Periode: 9,1 % (95 %-KI -0,7–17,9 %) Hochgerechnete Wirksamkeit (LAIV versus Placebo) gegen Otitis media innerhalb eines Zwölf-Monatszeitraums: 7,5 % (95 %-KI -2,4–16,2 %)
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE: nicht berichtet SAE: nicht berichtet AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet Sonstige AE <ul style="list-style-type: none"> Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen nach Alter: <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit (LAIV versus Placebo) gegen Otitis media innerhalb der Influenzasaison (Jahr 1): <ul style="list-style-type: none"> Alter <24 Monate: 13,4 % (95 %-KI -0,8 %–25,6 %) Alter ≥24 Monate: 10,5 % (95 %-KI -5,5 %–24,0 %) Wirksamkeit (LAIV versus TIV) gegen Otitis media innerhalb der Influenzasaison): <ul style="list-style-type: none"> Alter <24 Monate: 15,2 % (95 %-KI 0,8 %–27,4 %) Alter ≥24 Monate: 1,2 % (95 %-KI -20,4 %–18,8 %)
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV reduzierte die Inzidenz von akuter Otitis media jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Keine systematische Studiensuche; keine expliziten Ein-/Ausschlusskriterien für Studieneinschluss definiert Potenzielle Heterogenität zwischen den Studien nicht analysiert / berücksichtigt (gepoolte Analyse anstelle von Meta-Analyse) Studienqualität der eingeschlossenen Studien nicht untersucht / berücksichtigt Nur Analysen unter Berücksichtigung der PP-Population durchgeführt Schätzung der Wirksamkeit bezogen auf den Zwölf-Monatszeitraum erforderte Verwendung extrapolierter Daten
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanziert durch MedImmune.
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Heikkinen *et al.* (2013) berichten über eine gepoolte Analyse zur Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf die Verhinderung akuter Otitis media (jeglicher Ursache) bei Kindern. Die gepoolte Analyse schloss randomisierte, Placebo- oder TIV-kontrollierte LAIV-Studien ein, die akute Otitis media als sekundären Endpunkt spezifiziert hatten. Die Wirksamkeit wurde getrennt für Placebo- bzw. TIV-kontrollierte Studien berechnet, sowie getrennt nach Studienjahr. Die Wirksamkeitsschätzungen wurden für die Influenzasaison, die gesamten Surveillance-Periode sowie hochgerechnet auf einen Zwölf-Monatszeitraum durchgeführt. Explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden nicht angegeben, ebenso wurde keine systematische Studiensuche durchgeführt. Alle Analysen wurden für die jeweiligen *Per-protocol*-Populationen durchgeführt. Es finden sich einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Analyse: Aufgrund der Art der Auswertung (gepoolte Analyse anstelle von Meta-Analyse) konnte eine potenzielle Heterogenität zwischen den Studien nicht berücksichtigt werden, auch die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht analysiert. Die Schätzung der Wirksamkeit bezogen auf den Zwölf-Monatszeitraum erforderte Verwendung extrapolierter Daten und ist daher mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

Die Studienqualität wird insgesamt als 1+ eingeschätzt.

Osterholm et al. (2012)

Tabelle 42: Beschreibung der Studie Osterholm et al. (2012)¹²³

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Belshe et al. (1998)⁹³ • Belshe et al. (2000a)⁹⁴ • Bracco Neto et al. (2009)⁹⁷ • Lum et al. (2010)⁹⁹ • Tam et al. (2007)¹⁰⁰ • Vesikari et al. (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Keine Einschränkung der Zielgruppe; Ergebnisse werden separat für Kinder und Erwachsene berichtet
Zielsetzung	Erfassung der Evidenz zur Wirksamkeit (<i>Efficacy</i>) und Wirksamkeit unter Praxisbedingungen (<i>Effectiveness</i>) der in den USA zugelassenen Influenza-Impfstoffe
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (<i>Efficacy</i>) und Beobachtungsstudien (<i>Effectiveness</i>) • Meta-Analyse schloss Studien zu LAIV und TIV, sowie zu Erwachsenen und Kindern ein. In dieser Tabelle wird nur über den für den HTA relevanten Teil (LAIV bei Kindern) berichtet <p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematisch (Medline-Suche im Zeitraum 01.01.1967 bis 15.02.2011) <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersucht (<i>Breslow-Day-Test</i> auf Homogenität der <i>Odds ratios</i>); aber in der Publikation keine Ergebnisse hierzu veröffentlicht <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Efficacy</i> berechnet basierend auf Mantel-Haenszel-<i>Fixed-effects</i>- und <i>Random-effects Odds ratios</i>
Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Für <i>Efficacy</i> (<i>Effectiveness</i> für den medizinischen Teil des HTA nicht relevant):</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Publierte, maskierte, Medline-gelistete randomisierte kontrollierte Studie • Studie berichtete Wirksamkeit gegen Influenza insgesamt • Endpunkt definiert als laborbestätigte Influenza-Erkrankung (durch PCR oder Virus-Kultur) • Vergleichsgruppe erhielt Placebo oder eine Nicht-Influenza-Impfung • Studien zu TIV oder LAIV mit in den USA zugelassenen Formulierungen und Dosierungen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Influenza-<i>Challenge</i>-Studien • Studien, die keine Effektschätzer für einzelne Influenzasaisons berichteten • Studien, die Effektschätzer nur in Bezug auf bestimmte Influenza-Typen / - Stämme berichteten, nicht aber für Influenza insgesamt
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt sechs LAIV-Studien mit Kindern eingeschlossen (siehe oben) • Insgesamt 9.679 Studienteilnehmer
Interventionen	LAIV, Placebo (siehe Primärstudien)
Zielparameter	Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung

Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (LAIV versus Placebo): <ul style="list-style-type: none"> Bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren: gepoolte <i>Random-effects</i> Wirksamkeit betrug 83 % (95 %-KI 69–91 %); Mediane Wirksamkeit war 78 % (Spannweite 57 % bis 93 %) Keine relevanten Studien für den Altersbereich von acht bis 17 Jahren identifiziert Lebensqualität: nicht berichtet <u>Sonstige Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Nicht berichtet
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtzahl AE: nicht berichtet SAE: nicht berichtet AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <u>Sonstige AE</u> <ul style="list-style-type: none"> nicht berichtet
Subgruppenanalysen	Nicht durchgeführt
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV zeigte konsistent die stärkste Wirksamkeit bei jungen Kindern (im Alter von sechs Monaten bis sieben Jahren)
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Systematische Literatursuche auf Medline beschränkt Unklar, ob Analysen unter Berücksichtigung der PP-Population oder der ITT-Population durchgeführt wurden Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert, aber nicht in der Publikation berichtet Studienqualität der eingeschlossenen Studien nicht untersucht / berücksichtigt Studien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, wurden als unabhängige Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Finanziert durch eine Forschungsförderung der Alfred P Sloan Foundation
HTA, Health Technology Assessment; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PCR, Polymerasekettenreaktion; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Osterholm *et al.* (2012) berichten über eine Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (Wirksamkeit: *Efficacy*) und Beobachtungsstudien (Wirksamkeit unter Praxisbedingungen: *Effectiveness*) zu Influenza-Impfstoffen. Die Meta-Analyse schloss Studien zu LAIV und TIV, sowie zu Erwachsenen und Kindern ein; hier wird auf den für den HTA relevanten Teil (LAIV bei Kindern) eingegangen. Der Meta-Analyse wurde eine systematische Literatursuche vorangestellt, in der nach Medline-gelisteten, randomisierten kontrollierten Studien gesucht wurde. Studien zur *Efficacy* von LAIV wurden auf solche beschränkt, die als Endpunkt über laborbestätigte Influenza-Erkrankung (bestätigt durch Polymerasekettenreaktion (PCR) oder Virus-Kultur) berichteten. Es wurden explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien angegeben, ebenso wurde eine systematische Studiensuche durchgeführt. Als Kritikpunkte an der vorliegenden Meta-Analyse sind aufzuführen, dass nur in Medline nach relevanten Studien gesucht wurde. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert, Ergebnisse hierzu wurden aber nicht berichtet; zudem fehlt die Angabe von Schätzern wie I^2 , die Rückschlüsse auf das Ausmaß der Heterogenität zulassen. Analysen zu einem potenziellen Publikationsbias fehlen ebenfalls. Die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht untersucht und daher auch in der Meta-Analyse (z. B. im Rahmen von auf qualitativ besonders hochwertige Studien beschränkten Sensitivitätsanalysen) nicht berücksichtigt. In Studien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, ist die Patientenpopulation aus Saison 2 eine Teilmenge der Patientenpopulation in Saison 1. Dennoch wurden die Ergebnisse beider Saisons als unabhängige Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen. Allerdings ist zu vermerken, dass die Auswahl der Studienteilnehmer gegenüber anderen Faktoren (wie *Match* bzw. *Mismatch* mit den zirkulierenden Stämmen) höchst-

wahrscheinlich einen geringen Einfluss auf die Effektschätzer bzw. die Varianz zwischen den einzelnen Studien hat.

Aufgrund der methodischen Einschränkungen wird die Studienqualität als 1+ beurteilt.

Rhorer *et al.* (2009)

Tabelle 43: Beschreibung der Studie Rhorer *et al.* (2009)¹²⁴

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Ashkenazi <i>et al.</i> (2006)⁹² • Belshe <i>et al.</i> (1998)⁹³ • Belshe <i>et al.</i> (2000a)⁹⁴ • Belshe <i>et al.</i> (2007)⁹¹ • Bracco Neto <i>et al.</i> (2009)⁹⁷ • Fleming <i>et al.</i> (2006)⁹⁰ • Forrest <i>et al.</i> (2008)⁹⁸ • Lum <i>et al.</i> (2010)⁹⁹ • Tam <i>et al.</i> (2007)¹⁰⁰ • Vesikari <i>et al.</i> (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Kinder im Alter von sechs Monaten bis 17 Jahren
Zielsetzung	Übersicht über die Wirksamkeit von LAIV (in den USA zugelassene Formulierung) versus TIV oder Placebo
Studiendesign	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse aller vom Hersteller (Wyeth Vaccines Research und MedImmune) gesponsorten Wirksamkeitsstudien • Die Wirksamkeitsergebnisse (Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankung) für die Zielpopulation wurden meta-analytisch zusammengefasst (getrennt für Placebo-kontrollierte und TIV-kontrollierte Studien) <p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unsystematisch; keine systematische Studiensuche durchgeführt <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cochran Q-Statistik berechnet und berichtet; keine Angaben zum Ausmaß der Heterogenität (I^2) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse unter Anwendung eines <i>Fixed-effects</i>-Modells • Ergebnisse der PP- und der ITT-Population berücksichtigt und separat meta-analytisch zusammengefasst
Ein-/ Ausschlusskriterien	Keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien im Sinne einer systematischen Literatursuche definiert
Teilnehmer/ Fallzahlen	Ca. 25.000 Kinder im Alter von sechs bis 71 Monaten und ca. 2.000 Kinder im Alter von sechs bis 17 Jahren
Interventionen	LAIV, TIV, Placebo (siehe Primärstudien)
Zielparameter	Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo oder TIV, in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankung (aufgrund Impfstoff-ähnlicher Stämme, sowie insgesamt)

<p>Ergebnisse: Wirksamkeit</p>	<p>Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (insgesamt):</p> <table border="1" data-bbox="504 264 1378 649"> <thead> <tr> <th></th> <th>PP-Population</th> <th>ITT-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">LAIV versus Placebo</td> </tr> <tr> <td>Jahr 1 – zwei Dosen</td> <td>72 % (95 %-KI -;-)</td> <td>72 % (95 %-KI -;-)</td> </tr> <tr> <td>Jahr 1 – eine Dosis</td> <td>59 % (95 %-KI -;-)</td> <td>56 % (95 %-KI -;-)</td> </tr> <tr> <td>Jahr 2</td> <td>76 % (95 %-KI -;-)</td> <td>67 % (95 %-KI -;-)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">LAIV versus TIV</td> </tr> <tr> <td>zwei Dosen</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>eine Dosis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung (Impfstoff-ähnliche Stämme):</p> <table border="1" data-bbox="504 766 1378 1200"> <thead> <tr> <th></th> <th>PP-Population</th> <th>ITT-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">LAIV versus Placebo</td> </tr> <tr> <td>Jahr 1 – zwei Dosen</td> <td>77 % (95 %-KI 72–80 %)</td> <td>75 % (95 %-KI 71–79 %)</td> </tr> <tr> <td>Jahr 1 – eine Dosis</td> <td>60 % (95 %-KI 51–68 %)</td> <td>58 % (95 %-KI 49–66 %)</td> </tr> <tr> <td>Jahr 2</td> <td>87 % (95 %-KI 81–90 %)</td> <td>83 % (95 %-KI 78–87 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">LAIV versus TIV</td> </tr> <tr> <td>zwei Dosen</td> <td>46 % (95 %-KI 30–58 %)</td> <td>46 % (95 %-KI 31–58 %)</td> </tr> <tr> <td>eine Dosis</td> <td>35 % (95 %-KI 13–52 %)</td> <td>35 % (95 %-KI 12–51 %)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet 		PP-Population	ITT-Population	LAIV versus Placebo			Jahr 1 – zwei Dosen	72 % (95 %-KI -;-)	72 % (95 %-KI -;-)	Jahr 1 – eine Dosis	59 % (95 %-KI -;-)	56 % (95 %-KI -;-)	Jahr 2	76 % (95 %-KI -;-)	67 % (95 %-KI -;-)	LAIV versus TIV			zwei Dosen	-	-	eine Dosis	-	-		PP-Population	ITT-Population	LAIV versus Placebo			Jahr 1 – zwei Dosen	77 % (95 %-KI 72–80 %)	75 % (95 %-KI 71–79 %)	Jahr 1 – eine Dosis	60 % (95 %-KI 51–68 %)	58 % (95 %-KI 49–66 %)	Jahr 2	87 % (95 %-KI 81–90 %)	83 % (95 %-KI 78–87 %)	LAIV versus TIV			zwei Dosen	46 % (95 %-KI 30–58 %)	46 % (95 %-KI 31–58 %)	eine Dosis	35 % (95 %-KI 13–52 %)	35 % (95 %-KI 12–51 %)
	PP-Population	ITT-Population																																															
LAIV versus Placebo																																																	
Jahr 1 – zwei Dosen	72 % (95 %-KI -;-)	72 % (95 %-KI -;-)																																															
Jahr 1 – eine Dosis	59 % (95 %-KI -;-)	56 % (95 %-KI -;-)																																															
Jahr 2	76 % (95 %-KI -;-)	67 % (95 %-KI -;-)																																															
LAIV versus TIV																																																	
zwei Dosen	-	-																																															
eine Dosis	-	-																																															
	PP-Population	ITT-Population																																															
LAIV versus Placebo																																																	
Jahr 1 – zwei Dosen	77 % (95 %-KI 72–80 %)	75 % (95 %-KI 71–79 %)																																															
Jahr 1 – eine Dosis	60 % (95 %-KI 51–68 %)	58 % (95 %-KI 49–66 %)																																															
Jahr 2	87 % (95 %-KI 81–90 %)	83 % (95 %-KI 78–87 %)																																															
LAIV versus TIV																																																	
zwei Dosen	46 % (95 %-KI 30–58 %)	46 % (95 %-KI 31–58 %)																																															
eine Dosis	35 % (95 %-KI 13–52 %)	35 % (95 %-KI 12–51 %)																																															
<p>Ergebnisse: Sicherheit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet 																																																
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Keine Subgruppenanalysen berichtet</p>																																																
<p>Schlussfolgerungen der Autoren</p>	<p>LAIV zeigte größere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo ohne Hinweise auf Unterschiede nach Alter oder zirkulierendem Influenza-Subtyp. LAIV hatte ebenfalls eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu TIV</p>																																																
<p>Limitationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine systematische Studiensuche; keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien für Studieneinschluss definiert • Nur Analysen unter Berücksichtigung der PP-Population durchgeführt • Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert, es fehlt aber die Angabe von I^2 • Statistisch signifikante Studienheterogenität nicht bezüglich potenzieller Ursachen untersucht; unklar, ob gemeinsamer Effektschätzer angemessen • Studienqualität der eingeschlossenen Studien nicht untersucht / berücksichtigt • Nur Ergebnisse von <i>Fixed-effects</i>-Modellen berichtet; Annahmen dieser Modelle sind im vorliegenden Fall jedoch verletzt • Ergebnisse für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren stammen aus einer 																																																

	einzelnen Studie
Studienqualität	1+
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch MedImmune
ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, <i>Per-protocol</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Rhorer *et al.* (2009) berichten über eine Meta-Analyse von randomisierten, Placebo- oder TIV-kontrollierten LAIV-Studien, die vom Hersteller (Wyeth Vaccines Research und MedImmune) gesponsert wurden. Explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien wurden nicht angegeben, ebenso wurde keine systematische Studiensuche durchgeführt. Alle Analysen wurden für die jeweiligen *Per-protocol*-Populationen und die ITT-Populationen durchgeführt. Es finden sich einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Meta-Analyse: die Heterogenität zwischen den Studien wurde zwar analysiert (basierend auf Cochran Q-Statistik), es fehlt aber die Angabe von Schätzern wie I^2 , die Rückschlüsse auf das Ausmaß der Heterogenität zulassen. Ergebnisse zur Heterogenität wurden nur für vereinzelte Analysen berichtet; trotz statistisch signifikanter Heterogenitätstests wurden potenzielle Ursachen der Heterogenität nicht weiter untersucht. Die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde nicht untersucht und daher auch in der Meta-Analyse (z. B. im Rahmen von auf qualitativ besonders hochwertige Studien beschränkten Sensitivitätsanalysen) nicht berücksichtigt. Es wurden nur Meta-Analysen unter Anwendung von *Fixed-effects*-Modellen berechnet, die Grundannahmen dieses Modells (Vorliegen eines „wahren“, Studien-übergreifenden Effektschätzers; beobachtete Unterschiede zwischen den Studien sind nur zufallsbedingt) sind jedoch höchstwahrscheinlich für viele der durchgeführten Analysen verletzt. Insbesondere die Konfidenzintervallgrenzen der berichteten Effektschätzer sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. In Bezug auf den von der Meta-Analyse abgedeckten Altersbereich muss einschränkend vermerkt werden, dass die Ergebnisse der Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren aus einer einzelnen, aktivkontrollierten, offenen Studie stammen, die Kinder und Jugendliche mit Asthma eingeschlossen hat. Bezüglich der Analysen zu Wirksamkeit bei zuvor ungeimpften Kindern in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfdosen (eine versus zwei) ist anzumerken, dass die in den jeweiligen Meta-Analysen unterschiedliche Studien berücksichtigt wurden (für Einmal-Dosis: drei Studien; für Zweifach-Dosis: sechs Studien) – die Schlussfolgerung einer Überlegenheit des Zweifach-Dosis-Regims lässt sich daher mit dieser Auswertung angesichts der substanziellen Studienheterogenität nicht rechtfertigen (siehe zum direkten Vergleich Einmal- versus Zweifach-Dosis auch Block *et al.* (2009)).

Trotz der methodischen Limitationen der Meta-Analyse ist nicht von einer erheblichen verzerrten Analyse auszugehen, die Studienqualität der Meta-Analyse wird daher mit 1+ eingeschätzt.

Tricco *et al.* (2013)

Tabelle 44: Beschreibung der Studie Tricco *et al.* (2013)¹²⁵

Eingeschlossene Primärstudien	<ul style="list-style-type: none"> • Belshe <i>et al.</i> (1998)⁹³ • Belshe <i>et al.</i> (2000a)⁹⁴ • Bracco Neto <i>et al.</i> (2009)⁹⁷ • Forrest <i>et al.</i> (2008)⁹⁸ • Lum <i>et al.</i> (2010)⁹⁹ • Tam <i>et al.</i> (2007)¹⁰⁰ • Vesikari <i>et al.</i> (2006a)¹⁰¹
Zielgruppe	Gesunde Personen; keine weitere Einschränkung der Zielgruppe. Ergebnisse werden separat für Kinder und Erwachsene berichtet
Zielsetzung	Untersuchung der Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen in Abhängigkeit von der Ähnlichkeit der zirkulierenden Influenza-Stämme mit der verimpften Variante

<p>Studiendesign</p>	<p><u>Allgemeines Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien und quasi-randomisierten Studien • Primärer Endpunkt: laborbestätigte Influenza-Erkrankung • Meta-Analyse schloss Studien zu LAIV und TIV, sowie zu Erwachsenen und Kindern ein. In dieser Tabelle wird nur über den für den HTA relevanten Teil (LAIV bei Kindern) berichtet <p><u>Auswahl der Studien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematisch (Suche in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, meta-Register, in drei <i>Cochrane-Reviews</i> zu Influenza-Impfstoffen, und in den Referenzen der eingeschlossenen Studien). Durchführung der Suche am 31.01.2012 <p><u>Berücksichtigung Studienheterogenität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersucht (I^2 Statistik) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit berechnet basierend auf RR aus <i>Random-effects</i>-Modellen; Berechnungen stratifiziert nach Typ des Impfstoffs (lebend; inaktiviert; andere) • Für die <i>Mismatch</i>-Analyse wurden nur Influenzainfektionen aufgrund von nicht übereinstimmenden Stämmen berücksichtigt; für die <i>Match</i>-Analyse entsprechend (das heißt keine Berücksichtigung von Infektionen mit unklarem <i>Matching</i>-Status)
<p>Ein-/ Ausschlusskriterien</p>	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien, die über den primären Endpunkt laborbestätigte Influenza-Infektion, bestätigt durch PCR oder virale Kultur, nach Impfung berichten • Studien, die über den sekundären Endpunkt laborbestätigte Influenza-Infektion, bestätigt durch serologischen (Hämagglutinin-Inhibierungs-) Assay oder serologischen Assay in Kombination mit einer anderen Methode (z. B. PCR oder Viruskultur) nach Impfung berichten • Randomisierte oder quasi-randomisierte kontrollierte Studien • Komparator: Placebo • Bericht / Publikation in englischer Sprache <p>Darüber hinausgehende Ausschlusskriterien nicht angegeben.</p>
<p>Teilnehmer/ Fallzahlen</p>	<p>Insgesamt 32 RCT und 2 Quasi-RCT eingeschlossen (94.821 Studienteilnehmer); davon sieben RCT, die für diesen HTA relevant sind (siehe oben)</p>
<p>Interventionen</p>	<p>LAIV, Placebo (siehe Primärstudien)</p>
<p>Zielparameter</p>	<p>Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen gegen laborbestätigte Influenza-Erkrankung durch <i>gematchte</i> versus nicht-<i>gematchte</i> Influenza-Stämme</p>
<p>Ergebnisse: Wirksamkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung in Bezug auf <i>gematchte</i> Stämme: 83 % (95 %-KI 75–88 %) • Wirksamkeit laborbestätigte Influenza-Erkrankung in Bezug auf nicht-<i>gematchte</i> Stämme: 54 % (95 %-KI 28–71 %) • Lebensqualität: nicht berichtet <p><u>Sonstige Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht berichtet
<p>Ergebnisse: Sicherheit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl AE: nicht berichtet • SAE: nicht berichtet • AE, die zum Absetzen führten: nicht berichtet <p><u>Sonstige AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet

Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> Analysen stratifiziert nach Influenza-Subtyp und Art des <i>Mismatches</i>: <ul style="list-style-type: none"> Influenza-A <i>matched</i>: 84 % (95 %-KI 76–90 %) Influenza-A <i>mismatched</i>: 75 % (95 %-KI 41–90 %) Influenza-B <i>matched</i>: 79 % (95 %-KI 58–90 %) Influenza-B <i>mismatched</i>: 42 % (95 %-KI 22–56 %) Influenza-B <i>drifted</i>: 62 % (95 %-KI 21–81 %)
Schlussfolgerungen der Autoren	TIV und LAIV führen zu einer sogenannten <i>Cross-Protection</i> auch gegen nicht mit dem Impfstoff übereinstimmende, zirkulierende Influenza-Stämme. Die Wirksamkeitseffektschätzer waren unterschiedlich für übereinstimmende und nicht-übereinstimmende, zirkulierende Influenza-Stämme, mit überlappenden Konfidenzintervallen
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Unklar, ob Analysen unter Berücksichtigung der PP- oder der ITT-Population durchgeführt wurden Studien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, wurden als unabhängige Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen
Studienqualität	1++
Finanzielle Unterstützung	Gefördert durch GlaxoSmithKline, Kanada.
HTA, Health Technology Assessment; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PCR, Polymerasekettenreaktion; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RR, relatives Risiko; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Tricco *et al.* (2013) berichten über eine Meta-Analyse der Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen aus randomisierten, kontrollierten Studien. Die Meta-Analyse schloss Studien zu LAIV und TIV, sowie zu Erwachsenen und Kindern ein; hier wird auf den für den HTA relevanten Teil (LAIV bei Kindern) eingegangen. Der Meta-Analyse wurde eine systematische Literatursuche vorangestellt (Suche in Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, meta-Register, in drei *Cochrane-Reviews* zu Influenza-Impfstoffen und in den Referenzen der eingeschlossenen Studien). Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von LAIV wurden auf solche beschränkt, die laborbestätigte Influenza-Erkrankung (bestätigt durch PCR oder Virus-Kultur für die primäre Analyse) als Endpunkt definierten. Es wurden explizite Ein- und Ausschlusskriterien für Studien angegeben, ebenso wurde eine systematische Studiensuche durchgeführt. Analysen zu einem potenziellen Publikationsbias wurden durchgeführt; die Studienqualität der eingeschlossenen Studien wurde untersucht und beurteilt; die Studienheterogenität wurde analysiert und berichtet. Als Kritikpunkte an der vorliegenden Meta-Analyse ist aufzuführen, dass unklar ist, ob die primären Analysen unter Berücksichtigung der Per-Protokoll-Population oder der ITT-Population durchgeführt wurden. In Studien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, ist die Patientenpopulation aus Saison 2 eine Teilmenge der Patientenpopulation in Saison 1. Dennoch wurden die Ergebnisse beider Saisons als unabhängige Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen. Allerdings ist zu vermerken, dass die Auswahl der Studienteilnehmer gegenüber anderen Faktoren (wie *Match* bzw. *Mismatch* mit den zirkulierenden Stämmen) höchstwahrscheinlich einen geringen Einfluss auf die Effektschätzer bzw. die Varianz zwischen den einzelnen Studien hat.

Die genannten Kritikpunkte führen nicht zur Abwertung der qualitativ hochwertigen Meta-Analyse von RCT, die daher in Bezug auf die Studienqualität als 1++ beurteilt wird.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den berücksichtigten medizinischen Studien

Wirksamkeit von LAIV

Endpunkt „laborbestätigte Influenza-Erkrankungen“

Wie in Tabelle 45 dargestellt, berichteten die identifizierten RCT über die Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo in zehn Influenzasaisons und im Vergleich zu TIV in drei Influenzasaisons. Wirksamkeitseffektschätzer basierten dabei in erster Linie auf der Per-protocol-Population, nur für einen Teil der Studien wurden auch Ergebnisse zur ITT-Population berichtet; diese wichen allerdings nicht

relevant vom jeweiligen Ergebnis für die Per-protocol-Population ab. Für den als primär relevant eingestuften Endpunkt „alle Influenza-Erkrankungsfälle“ (unabhängig vom Erreger-Subtyp) wurden für die Per-protocol-Population Wirksamkeitseffektschätzer im Bereich von 47 % bis 94 % für den Vergleich LAIV versus Placebo bzw. 32 % bis 55 % für den Vergleich LAIV versus TIV berichtet. Alle Studien zeigten einheitlich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LAIV. Wirksamkeitseffektschätzer aus Meta-Analysen lagen für den Endpunkt „alle Influenza-Erkrankungsfälle“ im Bereich von 72 % bis 83 % (LAIV versus Placebo) bzw. bei 48 % (LAIV versus TIV).

Tabelle 45: Übersicht über Ergebnisse von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt labor-bestätigte Influenza-Erkrankungsfälle

Wirksamkeit	Alle Influenza-Erkrankungsfälle (unabhängig vom Erreger)		Nur Influenza-Erkrankungsfälle durch Impfstoff-ähnliche Erreger	
	PP (95 %-KI)	ITT (95 %-KI)	PP (95 %-KI)	ITT (95 %-KI)
LAIV versus Placebo				
Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³	94 % (88–97%)	-	94 % (88–97%) ^a	-
Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴	87 % (78–93 %)	87 % (78–93 %) ^b	-	-
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ - Jahr 1	72 % (62–80 %)	-	73 % (62–80 %)	-
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ - Jahr 2	47 % (15–67 %)	-	74 % (64–81 %)	-
Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸	-	-	63 % (46–74 %) ^c	-
Lum <i>et al.</i> (2010) ⁹⁹	64 % (36–80 %)	64 % (40–79 %)	78 % (51–91 %)	73 % (46–87 %)
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ - Jahr 1	70 % (61–77 %)	68 % (59–75 %)	73 % (63–81 %)	70 % (60–77 %)
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ - Jahr 2	64 % (44–77 %)	-	84 % (70–92 %)	-
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ - Jahr 1	86 % (76–92 %)	84 % (74–90 %)	85 % (74–92 %)	84 % (73–91 %)
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ - Jahr 2	86 % (79–91 %)	85 % (78–90 %)	89 % (82–93 %)	89 % (83–93 %)
LAIV versus TIV				
Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹²	52 % (25–71 %)	53 % (26–71 %)	53 % (22–72 %)	53 % (22–72 %)
Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹	55 % (45–63 %)	- ^d	45 % (22–61 %)	- ^d
Fleming <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰	32 % (7–51 %)	32 % (7–51 %)	35 % (9–53 %)	34 % (3–56 %)
ITT, <i>Intention-to-treat</i> ; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; PP, Per-protocol; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine. ^a Zirkulierende Stämme entsprachen weitgehend der verimpften Variante, daher Ergebnis übernommen vom Endpunkt „Influenza-Erkrankung insgesamt“. ^b In der Hauptanalyse wurden alle eingeschlossenen Studienteilnehmer analysiert; entspricht daher auch einer ITT-Analyse. ^c Wirksamkeit selbst berechnet, basierend auf Abbildung in der Veröffentlichung. ^d Keine Ergebnisse berichtet; nur Angabe, dass Ergebnisse in ITT-Analysen ähnlich waren wie die PP-Analysen.				

Tabelle 46: Übersicht über Ergebnisse von Meta-Analysen von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankungsfälle

Meta-Analyse	Alle Influenza-Erkrankungsfälle (unabhängig vom Erreger) (95 %-KI)	Nur Influenza-Erkrankungsfälle durch Impfstoff-ähnliche Erreger (95 %-KI)
¹ Ambrose <i>et al.</i> (2012) ¹¹⁹	LAIV versus Placebo Jahr 1: 79 % (73–83 %) Jahr 2: 78 % (72–82 %) LAIV versus TIV 48 % (38–57 %)	LAIV versus Placebo Jahr 1: 83 % (78–87 %) Jahr 2: 87 % (82–91 %) LAIV versus TIV 44 % (28–56 %)
² Osterholm <i>et al.</i> (2012) ¹²³	LAIV versus Placebo 83 % (69–91 %)	-
Rhorer <i>et al.</i> (2009) ¹²⁴	LAIV versus Placebo Jahr 1: 72 % (-) Jahr 2: 76 % (-)	LAIV versus Placebo Jahr 1: 75 % (71–79 %) Jahr 2: 83 % (78–87 %) LAIV versus TIV 46 % (31–58 %)
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine ¹ Meta-Analyse der Wirksamkeitsergebnisse für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 Jahren. ² In dieser Meta-Analyse wurde die Primärstudie von Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸ nicht berücksichtigt.		

Endpunkt „Otitis media“

Wie in Tabelle 47 dargestellt, erfassten und berichteten einige der identifizierten Wirksamkeitsstudien auch über den Endpunkt Otitis media (unabhängig vom Erreger bzw. assoziiert mit laborbestätigter Influenza-Erkrankung). Für den aus Aspekten der Patienten- und *Public-Health*-Relevanz als wichtiger eingestuftes Endpunkt der Otitis media-Erkrankungen unabhängig vom Erreger wurden für den Vergleich LAIV versus Placebo Wirksamkeitsschätzer im Bereich von -6 % bis 37 % berichtet; für Vergleich LAIV versus TIV wurden keine Wirksamkeitsschätzer in den Publikationen angegeben. Für den Endpunkt der Influenza-assoziierten Otitis media-Erkrankungen fanden sich Wirksamkeitsschätzungen im Bereich von 60 % bis 98 % (LAIV versus Placebo) bzw. von 51 % (LAIV versus TIV). Meta-Analysen wurden für den Endpunkt Otitis media nicht identifiziert, aber zwei gepoolte Analysen (Tabelle 47). Diese berichteten für alle Otitis media-Erkrankungsfälle (unabhängig vom Erreger) Effektschätzer von 11 % (Jahr 1) bzw. 1 % (Jahr 2) im Vergleich zu Placebo und von 9 % im Vergleich zu TIV. Der Effektschätzer für Jahr 1 war hierbei statistisch signifikant. Für den Endpunkt der Influenza-assoziierten Otitis media-Erkrankungen betrug der Wirksamkeitsschätzer aus gepoolten Analysen 85 % (LAIV versus Placebo) bzw. 54 % (LAIV versus TIV); beide zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von LAIV an.

Tabelle 47: Übersicht über Ergebnisse von LAIV-Studien in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt Otitis media

	Alle Otitis media-Erkrankungsfälle (unabhängig vom Erreger) (95 %-KI)	Influenza-assoziierte Otitis media-Erkrankungsfälle (95 %-KI)
LAIV versus Placebo		
Primärstudien		
Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³	9 % (n.s.; -)	98 % (-)
Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴	8 % (n.s.; -)	94 % (78–99 %)
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ - Jahr 1	21 % (2–36 %)	73 % (51–86 %)
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ - Jahr 2	3 % (-38–33 %)	60 % (-147–96 %)
Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸	-	-
Lum <i>et al.</i> (2010) ⁹⁹	37 % (-1–61 %)	-
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ - Jahr 1	-	-
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ - Jahr 2	-	-
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ - Jahr 1	5 % (-16–22 %)	91 % (68–98 %)
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ - Jahr 2	-6 % (-52–26 %)	97 (81–100 %)
Gepoolte Analysen		
Block <i>et al.</i> (2011) ¹²¹	-	85 % (78–90 %)
Heikkinen <i>et al.</i> (2013) ¹²²	Jahr 1: 11 % (1–20 %) Jahr 2: 1 % (-16–16 %)	-
LAIV versus TIV		
Primärstudien		
Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹²	-1	-
Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹	-	51 % (22–70 %)
Fleming <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰	-	-
Gepoolte Analysen		
Block <i>et al.</i> (2011) ¹²¹	-	54 % (27–72 %)
Heikkinen <i>et al.</i> (2013) ¹²²	9 % (-1–18 %)	-
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; n.s., nicht statistisch signifikant; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine ¹ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen		

Weitere Wirksamkeits-Endpunkte

Zusätzlich zu den dargestellten Endpunkten der laborbestätigten Influenza-Erkrankung und der Otitis media finden sich in einigen der als relevant identifizierten Publikationen Angaben zu weiteren Wirksamkeitsendpunkten, wie z. B. Anzahl Erkrankungen insgesamt, fiebrige Erkrankung mit/ohne Antibiotika-Einnahme, fiebrige Otitis media mit/ohne Antibiotika-Einnahme, untere Atemwegserkrankungen, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Verschreibungen, Arztbesuche, Hospitalisierungen) oder Fehlzeiten von Studienteilnehmern und/oder Eltern bzw. Aufsichtspersonen (in der Kindertagesstätte, der Schule bzw. am Arbeitsplatz). Diese wurden nur in einzelnen der identifizierten Publikationen berichtet; Meta-Analysen oder gepoolte Analysen zu diesen zusätzlichen Endpunkten wurden nicht identifiziert. Bezüglich der Ergebnisse wird daher auf die Übersichtstabellen der relevanten Wirksamkeitsstudien verwiesen. Keine der identifizierten Studien berichtete über den Einfluss der LAIV-Impfung auf die Lebensqualität.

Sicherheit von LAIV

LAIV war in den eingeschlossenen Studien sicher und gut verträglich.

Im Vergleich zu Placebo waren in mindestens einer Studie folgende Symptome bzw. Sicherheitsendpunkte statistisch signifikant häufiger (siehe Tabelle 48): Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinorrhoe / Rhinitis / verstopfte Nase sowie eher unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Gebrauch von fiebersenkender Medikation, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit, Krämpfe, erniedrigter Appetit, abdominaler Schmerz und Muskelschmerzen. Jeweils eine Studie berichtete über eine erhöhte Häufigkeit von reaktiven Atemwegserkrankungen (Asthma) bei Kindern im Alter von 18 bis 35 Monaten, von Bronchitis oder von Konjunktivitis. Demgegenüber berichteten zwei Studien über eine erniedrigte Häufigkeit von Husten unter LAIV (im Vergleich zu Placebo); und eine Studie über eine erniedrigte Häufigkeit von respiratorischen AE unter LAIV. In einer Studie (Vesikari *et al.* (2006a)¹⁰¹) fand sich (nach der zweiten Dosis) ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Bronchospasmus, aber ohne Angaben in welcher Gruppe (LAIV oder Placebo) dieses Ereignis häufiger auftrat.

Im Vergleich zu TIV waren in mindestens einer Studie folgende Symptome bzw. Sicherheitsendpunkte statistisch signifikant häufiger: Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinitis / verstopfte Nase, Fieber, Otitis media (eine Studie) sowie erniedrigter Appetit. Belshe *et al.* (2007)⁹¹ berichteten über eine erhöhte Rate von Giemen in zuvor ungeimpften Kindern, insbesondere bei jungen Kindern (<24 Monate und speziell <12 Monate), sowie über eine erhöhte Rate an Hospitalisierungen bei Kindern im Alter von sechs bis 11 Monaten. Erniedrigt waren (im Vergleich zu TIV) Symptome wie Schmerz, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle, sowie in einer Studie die Häufigkeit von Giemen.

Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von SAE oder AE, die zum Absetzen führen (sofern diese Endpunkte in den einzelnen Veröffentlichungen berichtet wurden). Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle sind in den eingeschlossenen Studien nicht aufgetreten.

Tabelle 48: Übersicht über statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den eingeschlossenen Primärstudien (LAIV versus Placebo und LAIV versus TIV)

	Statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (LAIV versus Komparator)
LAIV versus Placebo	
Belshe <i>et al.</i> (1998) ⁹³	Erhöht (nach erster Impfdosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinorrhoe / verstopfter Nase, Fieber, Erbrechen, erniedrigter Aktivität, abdominalem Schmerz, Muskelschmerzen Erhöht (nach zweiter Impfdosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Patienten mit AE insgesamt Erniedrigt: keine
Belshe <i>et al.</i> (2000a) ⁹⁴	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Bergen <i>et al.</i> (2004) ¹⁰²	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Kinder von 18 bis 35 Monate: reaktive Atemwegserkrankungen (Asthma) Erniedrigt: keine
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ – Jahr 1	Erhöht: keine Erniedrigt: Husten
Bracco Neto <i>et al.</i> (2009) ⁹⁷ – Jahr 2	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Bronchitis Erniedrigt: keine
Breiman <i>et al.</i> (2009) ¹⁰³	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Konjunktivitis (nur nach erster Dosis) Erniedrigt: keine

	Statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (LAIV versus Komparator)
LAIV versus Placebo	
Forrest <i>et al.</i> (2008) ⁹⁸	Keine Ergebnisse zur Sicherheit berichtet
Halasa <i>et al.</i> (2011) ¹⁰⁴	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Rhinorrhoe / verstopfte Nase Erniedrigt: keine
King <i>et al.</i> (2001) ¹⁰⁵	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Lum <i>et al.</i> (2010) ⁹⁹	Erhöht (nach erster Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Fieber >37.5°C, Rhinorrhoe, erniedrigtem Appetit, Gebrauch von Fiebersenkender Medikation, Fieber, Rhinitis Erniedrigt (nach zweiter Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Fieber >40°C. Erniedrigt: keine
Nolan <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁶	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Rhinorrhoe / verstopfte Nase Erniedrigt: <ul style="list-style-type: none"> Respiratorische AE
Redding <i>et al.</i> (2002) ¹⁰⁷	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ – Jahr 1	Erhöht (nach erster Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Fieber, Rhinorrhoe / verstopfter Nase, erniedrigter Aktivität, erniedrigtem Appetit, Einsatz von Fiebersenkender Medikation Erniedrigt (nach erster Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinorrhoe / verstopfter Nase Erniedrigt: keine
Tam <i>et al.</i> (2007) ¹⁰⁰ – Jahr 2	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinorrhoe / verstopfter Nase, Gebrauch von fiebersenkender Medikation Erniedrigt: keine
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ – Jahr 1	Erhöht (Dosis 1): Rhinorrhoe / verstopfte Nase Erniedrigt: keine Unklar (Dosis 2): Statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Bronchospasmus, keine Angaben in welcher Gruppe (LAIV oder Placebo) dieses Ereignis häufiger auftrat
Vesikari <i>et al.</i> (2006a) ¹⁰¹ – Jahr 2	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Vesikari <i>et al.</i> (2006b) ¹⁰⁸	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Vesikari <i>et al.</i> (2008) ¹⁰⁹	Erhöht (Kinder von sechs bis <16 Wochen, nach erster Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Rhinitis / verstopfte Nase, erhöhte Erregbarkeit Erniedrigt (Kinder von 16 bis <24 Wochen, nach zweiter Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Husten
Zangwill <i>et al.</i> (2001) ¹¹⁰	Erhöht:

	Statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (LAIV versus Komparator)
LAIV versus Placebo	
	<ul style="list-style-type: none"> Rhinorrhoe / verstopfte Nase (nach erster Dosis), Kopfschmerzen (nach erster Dosis), Krämpfe (nach zweiter Dosis) Erniedrigt: keine
LAIV versus TIV	
Ashkenazi <i>et al.</i> (2006) ⁹²	Erhöht (nach erster Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Studienteilnehmer mit AE insgesamt, Rhinitis / verstopfter Nase Erhöht (nach zweiter Dosis): <ul style="list-style-type: none"> Rhinitis / verstopfte Nase, Otitis media, erniedrigter Appetit Erniedrigt: keine
Belshe <i>et al.</i> (2007) ⁹¹	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Rhinorrhoe / verstopfte Nase, Fieber Giemen bei zuvor ungeimpften Kindern, insbesondere bei sehr jungen Kindern (<24 Monate und speziell <12 Monate) Kinder im Alter von sechs bis 11 Monaten: Hospitalisierungen Erniedrigt: <ul style="list-style-type: none"> Schmerz, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle
Fleming <i>et al.</i> (2006) ⁹⁰	Erhöht: Rhinorrhoe/verstopfte, Rhinitis, Kopfschmerzen Erniedrigt: Giemen (Wheezing)
Hoft <i>et al.</i> (2011) ¹¹¹	Erhöht: keine Erniedrigt: keine
Levin <i>et al.</i> (2008) ¹¹²	Erhöht: <ul style="list-style-type: none"> Nasopharyngeale Symptome Erniedrigt: <ul style="list-style-type: none"> Reaktionen an der Injektionsstelle
LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von Patientencharakteristika

Geschlecht

In den Primärstudien fanden sich keine geschlechtsspezifischen Subgruppenanalysen. In einer Meta-Analyse, in deren Rahmen die Autoren Zugriff auf Original-Studiendaten hatten, wurden jedoch solche Analysen durchgeführt und berichtet (bezogen auf den Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Erregerstämmen). Da einige Placebo-kontrollierte Studien über zwei aufeinanderfolgende Influenzasaisons durchgeführt wurden, wurden die Ergebnisse stratifiziert nach dem Jahr der Impfung dargestellt (Tabelle 49).

Tabelle 49: Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Erregerstämmen bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren; stratifiziert nach Geschlecht (aus Meta-Analyse von Ambrose *et al.* (2012))

Vergleich	Weiblich (95%-KI)	Männlich (95%-KI)	Test auf Interaktion¹
LAIV versus Placebo – Jahr 1	89 % (84–93 %)	75 % (66–82 %)	p=0,002
LAIV versus Placebo – Jahr 2	90 % (82–94 %)	86 % (77–91 %)	p=0,361
LAIV versus TIV	59 % (45–69 %)	40 % (24–52 %)	p=0,042
¹ In Originalpublikation nicht durchgeführt, daher selbst berechnet (Chi ² Test auf Heterogenität der Wirksamkeitsschätzer) KI, Konfidenzintervall; LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine			

Für alle Vergleiche fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von LAIV. Für die Vergleiche LAIV versus Placebo (Jahr 1) und LAIV versus TIV war die Wirksamkeit bei Mädchen besser als bei Jungen (Test auf Interaktion jeweils $p < 0,05$), nicht aber im zweiten Jahr der zweijährigen Placebo-kontrollierten Studien ($p = 0,361$).

In Bezug auf andere Endpunkte wurden keine geschlechtsspezifischen Analysen identifiziert.

Alter

Altersgruppen-stratifizierte Analysen zur Wirksamkeit von LAIV wurden in den Publikationen von Belshe *et al.* (2004)¹¹⁶, Belshe *et al.* (2008)¹¹⁵ und Belshe *et al.* (2010)¹¹⁷ berichtet. Von besonderer Relevanz sind die in Belshe *et al.* (2010) berichteten altersstratifizierten Analysen, da Belshe *et al.* (2004), Belshe *et al.* (2008) in erster Linie über die Subgruppe der Kinder, für die LAIV zugelassen ist, berichten und keine weiteren Stratifizierungen des Alters vornehmen. Die Ergebnisse aus Belshe *et al.* (2010) zeigten keinen Einfluss des Alters auf die Wirksamkeit (Endpunkt laborbestätigte Influenza-Erkrankung mit Impfstoff-ähnlichen Erregerstämmen), siehe dazu Belshe *et al.* (2010). In logistischen Regressionsmodellen ergab sich für eine Studie (Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²) eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Alter, die auf eine höhere Wirksamkeit mit steigendem Lebensalter hinwies. In der Primärpublikation wird darauf hingewiesen, dass eine Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV in sieben von elf analysierten Alterssubgruppen zu beobachten gewesen sei.

In Bezug auf den Wirksamkeitseindpunkt „akute, mit laborbestätigter Influenza assoziierte Otitis media“ finden sich altersspezifische Subgruppenanalysen in der gepoolten Analyse von Block *et al.* (2011)¹²¹. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 50 kurz dargestellt:

Tabelle 50: Wirksamkeit von LAIV in Bezug auf akute, mit laborbestätigter Influenza assoziierte Otitis media; stratifiziert nach Alter (aus gepoolter Analyse von Block *et al.* (2011))

Vergleich	Alter 6-23 Monate (95 %-KI)	Alter 24-83 Monate (95 %-KI)	Test auf Interaktion ¹
LAIV versus Placebo	77,8 % (64,8–86,4 %)	91,4 % (83,8–95,6 %)	$p = 0,021$
LAIV versus TIV	47,5 % (2,7–72,7 %)	61,7 % (20,9–82,7 %)	$p = 0,533$

¹In Originalpublikation nicht durchgeführt, daher selbst berechnet (Chi² Test auf Heterogenität der Wirksamkeitsschätzer)
KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine

Die Effektschätzer waren für die älteren Kinder (von 24 bis 83 Monate) numerisch höher als für jüngere Kinder, der Test auf Interaktion war aber nur für den Vergleich LAIV versus Placebo statistisch signifikant.

In Bezug auf Sicherheitsendpunkte fanden sich Hinweis auf eine Altersabhängigkeit in folgenden Studien:

Bergen *et al.* (2004)¹¹⁶ (LAIV versus Placebo): In der Gruppe der Kinder von 18 bis 35 Monate wurde unter LAIV eine erhöhte Frequenz von reaktiven Atemwegserkrankungen (Asthma) beobachtet (RR=4,06; 90 %-KI 1,29–17,86), nicht hingegen bei älteren Kindern. Auch wenn man die Subgruppe der jüngeren Kinder auf 12-59 Monate ausdehnte (Subgruppenanalyse bei Belshe *et al.* (2004)), fand sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko (RR=3,50; 95 %-KI 1,09–15,54). Für ältere Kinder fanden sich auch in dieser Analyse keine erhöhten Risiken. Ergebnisse von Interaktionstests wurden nicht berichtet.

Belshe *et al.* (2007)⁹¹ (LAIV versus TIV): Es gab eine erhöhte Rate von Giemen unter LAIV bei Kindern im Alter von <24 Monaten; nicht aber bei älteren Kindern (24-59 Monate). Die Häufigkeit von Hospitalisierungen war tendenziell höher unter LAIV bei Kindern im Alter von <24 Monaten (4,2 % versus 3,2 %; $p = 0,09$), vor allem bei Kindern im Alter von 6-11 Monaten (6,1 % versus 2,6 %; $p = 0,002$). Es gab keine erhöhte Häufigkeit von Hospitalisierungen bei Kindern ≥ 24 Monate (LAIV 2,1 %; TIV 2,5 %; $p = 0,33$).

Region

In der Meta-Analyse von Ambrose *et al.* (2012)¹¹⁹ wird berichtet, dass die Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu Placebo in Jahr 1 in Asien niedriger war als die Wirksamkeit in der gesamten Population (71 %; 95 %-KI 59–80 %), in erster Linie aufgrund veränderter (*drifted*) Influenza-B-Stämme während der analysierten Influenzasaisons.

Vorliegen von Asthma und/oder Giemen

In der Subgruppenanalyse von Ambrose *et al.* (2012)¹²⁰ wurde die Subgruppe der Kinder ≥ 24 Monate, die vor Studieneinschluss bereits an Asthma erkrankt waren oder bei denen in der medizinischen Vorgeschichte von Giemen berichtet wurde, untersucht. Es wurden Subgruppenanalysen zu zwei LAIV-Primärstudien durchgeführt (Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² und Belshe *et al.* (2007)⁹¹), die beide LAIV mit TIV verglichen haben. Die Effektschätzer waren bei den analysierten Kindern insgesamt etwas niedriger als in der gesamten Studienpopulation, wiesen aber immer noch auf eine Überlegenheit von LAIV hin (für Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² nicht statistisch signifikant; für Belshe *et al.* (2007)⁹¹ statistisch signifikant). Ergebnisse zu Interaktionstests wurden nicht berichtet.

5.2.2 Berücksichtigte epidemiologische Publikationen

Tabelle 51: Epidemiologische Studien zur Wirksamkeit

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Ziel- population	Altersbereich	Anzahl Teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
Temple-Belton-Arbeitsgruppe							
Gaglani <i>et al.</i> (2004) ¹²⁶	Influenzasaison 2000/2001	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton Area	gesunde Kinder	18 Monate bis 18 Jahre	n=931 in der „Jahr 2–kumulativ“-Gruppe n=2.281 in der „Jahr 3–kumulativ“-Gruppe	LAIV-T versus keine Impfung	2-
Halloran <i>et al.</i> (2003) ¹²⁷	Influenzasaison 2000/2001	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton-Region	gesunde Kinder	18 Monate bis 18 Jahre	geimpft: 1999: n=931 2000: n=2.281 nicht geimpft: n=9.325	LAIV-T versus keine Impfung	2-
Halloran <i>et al.</i> (2007) ¹²⁸	Influenzasaison 2003/2004	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton-Region	gesunde Kinder	Fünf bis 18 Jahre	n=1.706 in 2003 LAIV-T n=548 in 2003 TIV n=983 zuvor 1998–2001, aber nicht 2002/2003 oder 2003 geimpft n=3.166 nie zuvor geimpft	LAIV-T versus TIV versus keine Impfung	2-
Piedra <i>et al.</i> (2005a) ¹²⁹	Vier Influenzasaisons 1997/1998 bis 2000/2001 (1997/98 als „Baseline“)	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton-Region	gesunde Kinder	18 Monate bis 18 Jahre	1998/1999: n=2.225 bzw. n=448 Impflinge 1999/2000: n=1.394 bzw. n=473 Impflinge 2000/2001: n=1.155 bzw. n=311 Impflinge	LAIV-T versus keine Impfung	2-
Piedra <i>et al.</i> (2007) ⁷⁰	Influenzasaison 2003/2004	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton-Region	gesunde Kinder	Fünf bis 18 Jahre	n=4.961 mit LAIV-T n=1.944 mit IIV-T	LAIV-T- bzw. TIV versus keine Impfung	2-
Andere Arbeitsgruppen							
King <i>et al.</i> (2005) ⁸⁷	Influenzasaison 2003/2004	USA: Maryland (Ort nicht be-	gesunde Schulkinder	≥ Fünf Jahre	Eine Interventionsschule: n=481 Kinder geimpft	LAIV-T versus	2-

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Ziel- population	Altersbereich	Anzahl Teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
		nannt)	und deren Haushalts- mitglieder		Zwei Kontrollschulen: n=565 bzw. n=620 Kinder nicht ge- impft	keine Impfung	
King <i>et al.</i> (2006) ⁸⁸	Influenzasaison 2004/2005	USA: Maryland, Texas, Minnesota, Washington State	gesunde Schulkinder und deren Haushalts- mitglieder	–	Elf Interventionsschulen: n=5.840 Kinder geimpft 17 Kontrollschulen: n=9.451 Kinder nicht geimpft	LAIV-T versus keine Impfung	2-
Poehling <i>et al.</i> (2009) ¹³⁰	Influenzasaison 2006/2007	USA: Tennessee, Knox County, Davidson County	Kinder mit ARI	<13 Jahre	Knox County: n=443 geimpft Davidson County: n=447 nicht geimpft	LAIV-T versus keine Impfung	2-
LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; -T, trivalent; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine							

Tabelle 52: Epidemiologische Studien zur Sicherheit

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Ziel- population	Altersbereich	Anzahl Teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
Temple-Belton-Arbeitsgruppe							
Gaglani <i>et al.</i> (2008) ¹³¹	Fünf Influenzasai- sons von 1997/1998 bis 2001/02 (1997/1998 als „Ba- seline“)	USA: Texas, Bell County, Temple- Belton Area	gesunde Kin- der	≥18 Monate	1998/1999: n=2.225 1999/2000: n=2.524 2000/2001: n=2.351 2001/2002: n=1.571 gesamt: n=8.671	LAIV-T versus Referenzzeitraum	2-
Piedra <i>et al.</i> (2005b) ¹³²	Vier Influenzasai- sons von 1998/1999 bis 2001/2002	USA: Texas, Bell County, Temple- Belton-Region	gesunde Kin- der	1,5 bis 18 Jahre	1998/1999: n=3.406 1999/2000: n=3.748 2000/2001: n=3.609 2001/2001: n=2.908	LAIV-T versus Referenzzeitraum	2-

Andere Arbeitsgruppen							
Baxter <i>et al.</i> (2012) ¹³³	Fünf Influenzasaisons 2003/2004 bis 2007/2008	USA: Colorado, Nord-Kalifornien, Hawaii	gesunde Kinder	Fünf bis 17 Jahre	n=43.702 Personen mit insgesamt n=53.369 Impfdosen	LAIV-T versus TIV versus keine Impfung	2-
Mears <i>et al.</i> (2009) ⁸⁹	Influenzasaison 2006/2007	USA: Illinois, Chicago	gesunde Kinder	Elf bis 17 Jahre	n=127	LAIV-T	2-
Tennis <i>et al.</i> (2011) ¹³⁴	Zwei Influenzasaisons 2007/2008 bis 2008/2009	USA (ohne regionale Begrenzung)	Kinder mit Asthma, Gie-men oder Immunschwäche	24 bis 59 Monate	(nicht eindeutig)	LAIV-T versus TIV	2-
Tennis <i>et al.</i> (2012) ¹³⁵	Influenzasaison 2009/2010	USA (ohne regionale Begrenzung)	Kinder mit Asthma, Gie-men oder Immunschwäche	24 bis 59 Monate	(nicht eindeutig)	LAIV-T versus TIV	2-
Toback <i>et al.</i> (2013) ¹³⁶	Drei Influenzasaisons 2007/2008 bis 2009/2010	USA: Nord-Kalifornien	gesunde Kinder	Zwei bis fünf Jahre	insgesamt n= 28.226 Personen 24-59 Monate, davon n= 8.126 Personen 24-35 Monate, n=20.100 Personen 36-59 Monate erhielten 33.443 Dosen	LAIV-T versus TIV versus keine Impfung	2-
LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; -T, trivalent; TIV, trivalente, inaktivierte Influenza-Vakzine							

Tabelle 53: Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit / systematische Reviews

Studie/ Publikation(en)	Studienzeitraum	Region	Ziel- population	Altersbereich	Anzahl Teilnehmer	Studienarme	Studien- qualität
Jefferson <i>et al.</i> (2012) ¹³⁷	entsprechend der eingeschlossenen Studien	weltweit	gesunde Kinder	<16 Jahre	entsprechend der eingeschlossenen Studien	entsprechend der eingeschlossenen Studien	.*
*Bewertung ergibt sich in diesem Fall aus der Einschätzung der Studienqualität der einzigen bei Jefferson <i>et al.</i> 2012 berücksichtigten, relevanten Primärstudie (King <i>et al.</i> 2006 ⁸⁸).							

Übersicht der eingeschlossenen epidemiologischen Studien

Allgemeines

Verteilung der Arbeitsgruppen / Studienorte

Insgesamt konnten in diesem Abschnitt 16 Studien eingeschlossen werden (15 Einzelstudien und ein systematisches Review). Sieben Studien stammen aus einer Arbeitsgruppe aus USA / Texas^{126; 128; 127; 131; 129; 70; 132} und beschreiben ein mehrjähriges Impfprojekt in der Gegend um die Städte Temple und Belton. Drei Arbeitsgruppen steuerten jeweils zwei Studien bei^{87; 88; 133; 134; 135; 136}. Alle Studienorte befinden sich in den USA, darunter einige mit regionaler Begrenzung, andere mit USA-weiter Auswertung von Daten^{134; 135}.

Verteilung der Studienjahre / Influenzasaisons

Die eingeschlossenen Studien decken die Influenzasaisons 1998/1999 bis 2009/2010 ab. Einige Saisons werden durch bis zu fünf Studien abgedeckt (2000/2001, 2003/2004 und 2004/2005), andere nur von einer (2002/2003). In den abgedeckten Influenzasaisons fanden Intervention (=Impfung) und Endpunkterfassung (=Aufreten von Influenzasymptomen) in der Regel innerhalb einer Saison statt, zum Teil wurden aber auch Effekte von Impfungen in den Vorjahren auf das *Outcome* in der jeweiligen Influenzasaison beobachtet.

Abgedeckte Influenzasaisons und Altersgruppen der eingeschlossenen epidemiologischen Studien

Influenzasaisons *	1998/99	1999/00	2000/01	2001/02	2002/03	2003/04	2004/05	2005/06	2006/07	2007/08	2008/09	2009/10	J 2012 **
Studien / Effekt													
Temple-Belton-AG													
Gaglani <i>et al.</i> (2004)			1,5 – 18 J										aus
Halloran <i>et al.</i> (2003)			1,5 – 18 J										
Halloran <i>et al.</i> (2007)						5 – 18 J							
Piedra <i>et al.</i> (2007)						5 – 18 J							
Piedra <i>et al.</i> (2005a)***		1,5 – 18 J											
andere AGs													
King <i>et al.</i> (2005)						≥5 J							
King <i>et al.</i> (2006)							≥5 J						ein
Poehling <i>et al.</i> (2009)									<13 J				
Studien / Sicherheit													
Temple-Belton-AG													
Piedra <i>et al.</i> (2005b)		1,5 – 18 J											
Gaglani <i>et al.</i> (2008)		1,5 – 18 J											
andere AGs													
Mears <i>et al.</i> (2009)									11 – 17 J				
Baxter <i>et al.</i> (2012)							5 – 17 J						
Toback <i>et al.</i> (2013)										2 – 5 J			
Tennis <i>et al.</i> (2011)										2 – 5 J			
Tennis <i>et al.</i> (2012)												2 – 5 J	
Systematische Reviews													
Jefferson <i>et al.</i> (2012)													

Legende

* Saisons, welche in der jeweiligen Studie erfasst sind

** von Jefferson 2012 ebenfalls ein- bzw. ausgeschlossene Beobachtungsstudien

*** zu indirekten Effekten / Herdenimmunität

Abbildung 5: Eingeschlossene epidemiologische Studien nach Influenzasaisons und Kindesalter

Quelle: Eigene Darstellung nach Angaben in den jeweiligen Studien.

Verteilung der Altersgruppen

Unmittelbar erfasst wurden Kinder ab 18 Monaten bis 18 Jahren. Einige Studien decken den gesamten Altersbereich ab (insbesondere die Arbeiten der Temple-Belton-Gruppe), einige nur Teilbereiche, z. B. von zwei bis fünf Jahren.

Mittelbar erstrecken sich einige Studien auch auf höhere Altersgruppen, z. B. bezogen auf Haushaltsmitglieder der Kinder (King *et al.* (2005)⁸⁷ und King *et al.* (2006)⁸⁸).

Charakteristika der einbezogenen Kinder

Zu differenzieren ist in allgemeine Charakteristika, entsprechend dem jeweiligen Setting der Studie, und in spezielle Charakteristika, entsprechend den jeweiligen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer.

Bezüglich des Settings berücksichtigten einige Studien Kinder aus der medizinischen „Routineversorgung“, das heißt Mitglieder einer Krankenversicherung (Temple-Belton-Gruppe^{126;128;127;131;129;70;132}, Baxter *et al.* 2012¹³³ und Toback *et al.* 2013¹³⁶ sowie Tennis *et al.* (2011)¹³⁴ und 2012¹³⁵), andere berücksichtigten nur Schulkinder^{87;88;89;130}.

Bezüglich der individuellen Charakteristika wurden in der Regel gesunde Kinder eingeschlossen bzw. relevant beeinträchtigte Kinder ausgeschlossen. Zu relevanten Beeinträchtigungen zählten z. B. intensives behandlungspflichtiges Asthma, Immunschwäche, bekannte Eiweißallergie. Als Ausschlussgrund diente zum Teil auch das Vorhandensein eines Haushaltsmitglieds mit Immunschwäche. Eine Studie berücksichtigt explizit Kinder mit milder Beeinträchtigung des Bronchialsystems (mildes intermittierendes Asthma / Giemen). Bei einer Studien ist von einem sozial beeinträchtigten Hintergrund auszugehen⁸⁹.

Studiendesign/Studientypen

Nicht immer geben die Autoren eine klare Zuordnung zu einem der gängigen Studientypen (Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Design), stattdessen werden andere Angaben gemacht wie z. B. „offene Feldstudie“ (Temple-Belton-Gruppe). Meist liegt im Prinzip ein Kohortendesign vor, in der Regel mit prospektiver, zum Teil auch mit retrospektiver Ausrichtung.

Teilnehmerzahlen

Die Anzahl der Teilnehmer variiert deutlich: von einigen hundert^{89;130} bis hin zu mehreren tausend (Temple-Belton-, King-, Baxter-/Toback und Tennis-Arbeitsgruppen).

Beobachtungsdauer/Follow-up

Bezüglich der Studien zur Wirksamkeit der Impfung wird ein eindeutiger Beginn- bzw. Schlusstermin des Beobachtungszeitraums nur von einigen Studien angegeben; bei den anderen ist in der Regel davon auszugehen, dass der Rest der jeweiligen Influenzasaison abgedeckt wird.

Bezüglich der Studien zur Sicherheit wird in der Regel ein Zeitraum von sechs Wochen nach der jeweiligen Impfung überwacht.

Studien zur Wirksamkeit

Klinische Wirksamkeit (*Effectiveness*; Wirksamkeit unter Praxisbedingungen)

Die klinische Wirksamkeit wird entweder symptombezogen oder bezogen auf eine Inanspruchnahme des Gesundheitswesens bzw. als Mischform erfasst. Symptombezogen werden in der Regel Symptomenkomplexe, bzw. in Ausnahmefällen auch Einzelsymptome von Atemwegserkrankungen, wie etwa Fieber, erfasst. Unter den Symptomenkomplexen werden z. B. genannt: „febrile respiratorische Erkrankung (*febrile respiratory illness*; FRI)“, „Influenza-ähnliche Erkrankung (*influenza-like illness*; ILI)“ oder „akute respiratorische Erkrankung (*acute respiratory illness*, ARI)“.

Die Temple-Belton-Gruppe verwendete in der Regel „ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankungen (*medically attended acute respiratory illness*; MAARI)“, als Mischform zwischen Symptombezug und Inanspruchnahme. Damit wird eine in zweierlei Hinsicht spezifischere bzw. validere Definition von Atemwegserkrankungen bezweckt, einerseits „qualitativ“, da die MAARI-Kriterien mit ICD-Diagnosecodes verknüpft werden, andererseits „quantitativ“, da mit der Beschränkung auf eine medizinische Inanspruchnahme vorwiegend klinisch relevante Erkrankungen erfasst werden. Ein von der Temple-Belton-Gruppe zum Teil auch verwendetes Effektmaß ist „P&I *medically attended illness*“ (P&I=Pneumonie und Influenza), als nochmals spezifischerer Teil von MAARI. Die genannten Effekte werden dann entweder als Inzidenzen, in der Regel über einen definierten Zeitraum wie die laufende Influenzasaison, oder auch als Inzidenzraten pro 100 Personen oder pro 1.000 bzw. 10.000 Kinder-Tage dargestellt.

Aufgrund der Vielfalt an klinischen Wirksamkeitsparametern bzw. der uneinheitlichen Wiedergabe in verschiedenen Effektschätzern erscheint eine vergleichende Auswertung im Sinne einer Meta-Analyse kaum möglich.

Sonstige Wirksamkeit

Bei einigen Arbeiten wurden Schulfehlzeiten miterfasst (King *et al.* (2005) und (2006))^{87; 88} und Mears *et al.* (2009)⁸⁹ (zu Schulfehlzeiten als Effektmaß siehe auch 6.4).

Studien zur Sicherheit

Bei den Studien zur Sicherheit werden ähnlich wie bei den Studien zur Wirksamkeit zum Teil symptombezogene Parameter, zum Teil auch Inanspruchnahmen des Gesundheitswesens erfasst, bzw. Mischformen davon.

Dabei beziehen sich Baxter *et al.* (2012)¹³³ und Toback *et al.* (2013)¹³⁶ auf „ärztlich behandelte Ereignisse (medically attended events; MAE)“, die Temple-Belton-Gruppe bezieht sich auf „schwerwiegende ärztlich behandelte Ereignisse (severe adverse events; SAE)“, Tennis *et al.* (2011 und 2012) berücksichtigen „events of interest“ (Aufsuchen der Notaufnahme oder Hospitalisierung, in Verbindung mit einer damit in Verbindung stehenden spezifischen Diagnose).

Die Zielereignisse werden zum Teil noch weiter differenziert, etwa bei Baxter *et al.* (2012) in ARI, „akute gastrointestinale Erkrankung (AGE)“, „Asthma und Giemen (asthma and wheezing events; AW)“, „systemische körperübergreifende bakterielle Infektionen (SBI)“ sowie „seltene Diagnosen, die potenziell mit Wildtyp-Influenza (WTI) assoziiert sind“.

Auch bei den Studien zur Sicherheit erscheint aufgrund der Vielfalt der erfassten Zielparame-ter eine vergleichende Auswertung in Form einer Meta-Analyse kaum möglich.

Es folgt zunächst die Auswertung der Studien zur Wirksamkeit. Diese wurde unterteilt in Studien der Temple-Belton-Arbeitsgruppe, weil diese einen Großteil der Studien durchführte, zu deren besserem methodischem und inhaltlichem Vergleich, und in Studien aus anderen Arbeitsgruppen.

Wirksamkeit

Temple-Belton-Arbeitsgruppe

Die nachfolgenden Publikationen geben die Ergebnisse einer mehrjährigen Studie aus der Autorengruppe von Gaglani, Halloran und Piedra *et al.* in der Studienregion „*Temple-Belton area*“ in Texas wieder. Halloran *et al.* (2003)¹²⁷, sowie Gaglani *et al.* (2004)¹²⁶ liefern dabei die grundlegenden methodischen Informationen. Bei der Interpretation der einzelnen Publikationen muss berücksichtigt werden, dass diese zum Teil denselben Studienzeitraum (und dieselben Studienteilnehmer) mit unterschiedlichen Methoden / Vergleichgruppen analysieren und daher nicht als separate Studien im engeren Sinne aufzufassen sind. Beispielsweise analysieren Halloran *et al.* (2003) und Gaglani *et al.* (2004) den Effekt der Temple-Belton-Studie in der Influenzasaison 2000/2001; und Halloran *et al.* (2007)¹²⁸ und Piedra *et al.* (2007)⁷⁰ den Effekt in der Influenzasaison 2003/2004.

Scott & White (S&W) ist in dieser Region der größte Gesundheitsversorger („health care provider“ – Unterhalter von z.B. Krankenhäusern und Ambulanzen), der seinerzeit etwa 80 % der Bevölkerung abdeckte. Kinder in der Interventionsregion erhielten die Möglichkeit, in Zentren von S&W mit LAIV geimpft zu werden. Der Konzern bietet gemäß US-amerikanischem System gleichzeitig auch eine Krankenversicherung an: den „S&W Health Plan (SWHP)“ (Die Studienteilnehmer mussten allerdings nicht zwangsläufig Mitglied dieser Versicherung sein). Die SWHP-Datenbank diente für diese Studie als Hauptinformationsquelle zur Identifizierung der Outcomes (z.B. med. Inanspruchnahme). In Analysen mit dieser Datenbank (z.B. alle Analysen zur Wirksamkeit) wurden daher nur Kinder eingeschlossen, die gleichzeitig auch Versicherte bei SWHP waren. Die Gesamtzahl aller Studienteilnehmer wurde beispielsweise bei der Schätzung der Impfquote verwendet⁷⁰.

Gaglani et al. (2004)

Tabelle 54: Beschreibung der Studie Gaglani et al. (2004)¹²⁶

Land, Region, Ort	<ul style="list-style-type: none"> • USA: Texas, Bell County, Temple-Belton-Region • Interventionsgemeinden: benachbarte Städte Temple und Belton sowie die Umgebung im Bell County • Kontrollgemeinden: Waco (McLennan County, 40 Meilen nördlich von Temple), Bryan und College Station (beide benachbart, Brazos County, 90 Meilen südöstlich von Temple)
Setting	Kinder wurden in allgemeinen und spezialisierten Kinderarzt- sowie Familienarztpraxen in Temple-Belton vorgestellt und geimpft (nach öffentlicher Bewerbung der Impfung)
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> • Influenzasaison 2000/2001 (bezogen auf die Zielereignisse) • bezüglich auf die Impfungen galten die Jahre 1998 bis 2000
Zielgruppe	gesunde Kinder; 18 Monate bis 18 Jahre
Zielsetzung	<p>Einschätzung der Wirksamkeit der folgenden beiden Maßnahmen während der Influenza-A(H1N1)- und -B-Epidemie 2000/2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (1) direkte Wirksamkeit von LAIV-T, durch Vergleich der Inanspruchnahme aufgrund MAARI (s.u.) für LAIV-T-Empfänger in den Interventionsgemeinden • (2) Gesamteffektivität von LAIV-T durch Vergleich von MAARI durch LAIV-T-Empfänger gegenüber Nichtempfängern in den Vergleichsgemeinden
Studiendesign	<p>Geeignete Kinder aus den Interventionsgemeinden wurden jährlich eingeschlossen und erhielten jährlich eine Einzeldosis LAIV-T. Diejenigen, die jemals LAIV-T erhielten wurden verglichen mit altersentsprechenden Kindern aus den Kontrollgemeinden, die niemals LAIV-T erhielten</p> <p>Während der drei Jahre 1998 bis 2000 konnten die Teilnehmer LAIV-T einmal oder mehrere Male erhalten. Diese Kinder wurden in die folgenden LAIV-T-Gruppen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Nur erstes Jahr“, „nur zweites Jahr“ und „nur drittes Jahr“ sowie „zweites Jahr-kumulativ“ und „drittes Jahr-kumulativ“ (bezogen auf die Jahre der jeweiligen Impfungen)
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Inzidenzraten von MAARI für alle 3 CAIV-T Expositionsruppen (siehe Studiendesign), sowie für nicht-exponierte Kinder in der Interventionsregion und in den Vergleichsgemeinden • Vergleich der Inzidenzraten in exponierten Kindern mit nicht-exponierten Kindern in der Interventionsregion (direkte Effektivität) und in den Vergleichsgemeinden (Gesamteffektivität) (Inzidence rate ratios; IRR) • Umgang mit potentiellen Störgrößen: Mantel-Haenszel-Methode (Stratifizierung nach Alter). Außer Alter keine weiteren Störgrößen berücksichtigt
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Ein- und Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder von 18 Monaten bis 18 Jahren, nicht schwanger, in den folgenden sechs Wochen keine Schwangerschaft planend, im vergangenen Monat nicht an einer Medizinproduktstudie teilnehmend bzw. dies in den folgenden sechs Wochen planend, ohne relevante Überempfindlichkeit gegen Eier oder unter einer Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure • Kinder mit einer Vorgeschichte von leichtem intermittierendem Giemen, Asthma, oder hyperreagiblem Bronchialsystem wurden eingeschlossen, wenn sie seltener als alle zwei Tage Asthmamedikamente benötigten, oder keinen Besuch der Notfallambulanz oder stationäre Aufnahme wegen Asthma im letzten Jahr hatten (bzw. in den letzten sechs Monaten, falls jünger als zwei Jahre), und kein Giemen in den letzten zwei Wochen vor Aufnahme hatten. Kinder mit nasalen Kortikosteroiden oder Bronchodilatoren nur vor Belastung wurden auch eingeschlossen

Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt wurden über drei Jahre 14.699 LAIV-T-Impfungen an 9.765 Kinder verabreicht • Davon waren 3.794 Kinder Mitglieder im SWP; von diesen entfielen auf <ul style="list-style-type: none"> - die „zweites Jahr-kumulativ“-Gruppe: n=931 Kinder - die „drittes Jahr-kumulativ“-Gruppe: n=2.281 Kinder
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • innerhalb der Interventionsgemeinden war die „drittes Jahr-kumulativ“ - etwas jünger als die „zweites Jahr-kumulativ“-Gruppe • Anteil von Kindern mit Asthma in der Gruppe der Nicht-geimpften Kinder höher als in der Gruppe der geimpften Kinder • Ansonsten stark eingeschränkte Beurteilbarkeit der Vergleichbarkeit, da eine umfangreiche Darstellung der Charakteristika der verschiedenen Expositionsgruppen fehlt (insb. z.B. sozioökonomische Variablen; MAARI-Raten vor Impfung; Angaben zur häuslichen Situation; Besuch Kindertagesstätte und andere potentielle Risikofaktoren für MAARI) • Interventionsgemeinden und Vergleichsgemeinden waren untereinander vergleichbar
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T zur Verfügung gestellt von MedImmune, Inc (Mountain View, CA; früher Aviron), gefroren, nasale Applikation (0,25 ml in jedes Nasenloch) • die Impfung enthielt 10^6 bis 10^7 GKID₅₀ von jedem der drei attenuierten Stämme, welche von der FDA für die entsprechenden Influenzasaisons empfohlen wurden. Influenza-A/Sydney/05/97(H3N2) und -B/Beijing/184/93-artige Stämme wurden über alle drei Jahre einbezogen. 2000 ersetzte der Stamm Influenza-A/New Caledonia/20/99(H1N1) den Stamm Influenza-A/Beijing/262/95(H1N1)
Zielparameter	MAARI: ICD-9-CM Diagnosecodes für akute Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstraktes, Otitis media und Sinusitis (Codes 381-383, 460-487, 490x-496x, 510x-513x, 515x-516x, 518x und 786.1)
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Über die entsprechend Influenzasaison 2000/2001 sowie die sechswöchige <i>post</i> -Influenza-Periode der Wochen 12-17 in 2001
Compliance	Nicht explizit berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p><u>Direkte Wirksamkeit:</u> Vergleich der „drittes Jahr-kumulativ“-Gruppe mit jeweils Nichtgeimpften innerhalb der Interventionsgemeinden, anhand der MAARI-Raten pro 10.000 Kinder-Tage, nach Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5–4 Jahre (n=537/1.844): 86,2 versus 107,5 (RR 0,8; 95 %-KI 0,72–0,9) • 5–9 Jahre (n=807/2.232): 46,6 versus 61,7 (RR 0,76; 95 %-KI 0,63–0,82) • 10–18 Jahre (n=937/5.249): 27,8 versus 32,2 (RR 0,86; 95 %-KI 0,75–1,0) • Gesamt (n=2281/9.325): RR 0,8 (95 %-KI 0,75–0,86); bzw. eine 20 %-ige Risikoreduktion der LAIV-T-geimpften versus der nichtgeimpften Kinder <p><u>Gesamtwirksamkeit:</u> Vergleich der „drittes Jahr-kumulativ“-Gruppe mit den Kontrollgemeinden, anhand der MAARI-Raten pro 10.000 Kinder-Tage, nach Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5–4 Jahre (n=537/3.359): 86,2 versus 104,7 (RR 0,82; 95 %-KI 0,74–0,92) • 5–9 Jahre (n=807/4.470): 46,6 versus 59,7 (RR 0,78; 95 %-KI 0,69–0,88) • 10–18 Jahre (n=937/8.435): 27,8 versus 32,7 (RR 0,86; 95 %-KI 0,74–0,98) • Gesamt (n=2.281/16.264): RR 0,82 (95 %-KI 0,76–0,87); bzw. eine 18 %-ige Risikoreduktion der LAIV-T-Geimpften versus der nichtgeimpften Kinder
Ergebnisse: Sicherheit	Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	Altersgruppen 1,5-4; 5-9 und 10-18 Jahre

Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV-T erzeugte bei gesunden Kindern einen signifikanten Schutzeffekt gegen Influenza-A(H1N1) und eine neue Variante von Influenza-B. Bedeutsame Resultate waren die Wirksamkeit einer einzelnen LAIV-T-Dosis gegen zwei aufeinanderfolgende (Drift-)Varianten für jedes Virus sowie die Dauerhaftigkeit des Schutzeffektes für mindestens zwei Jahre
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Im Gegensatz zum Endpunkt „laborbestätigte Influenza-Erkrankung“ ist MAARI unspezifisch • In großen Gemeindestudien treten MAARI-Ereignisse mit unterschiedlichen Inzidenzraten auf, was die Einschätzung der Effektivität einschränkt • Außer Alter wurden in der Analyse keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt. Wenn sich geimpfte Kinder in Bezug auf diese Variablen von nicht-geimpften Kindern unterscheiden, so könnte das zu Verzerrungen der Ergebnisse führen <p>Beurteilbarkeit der Vergleichbarkeit der Expositionsgruppen stark eingeschränkt; nur Alter, Geschlecht, Asthma (ja/nein) und Exposition zu TIV als Gruppen-Charakteristika berichtet</p>
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch NIH-Grant UO1-AI41050 und MedImmune, Inc, Mountain View, CA, (durch Zurverfügungstellung der in der Studie benutzten Impfung)
<p>FDA, Food and Drug Administration; GKID₅₀, Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; RR, relatives Risiko; -T, trivalent</p>	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurden von 1998 bis 2000 gesunde Kinder im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren, nach öffentlicher Bewerbung der Impfung, in Kinderarzt- bzw. Familienarztpraxen vorgestellt und mit LAIV-T geimpft. In der Influenzasaison 2000/01 wurde anhand der Datenbank des S&W-Klinikonzerns untersucht, ob bei den geimpften Probanden bzw. ungeimpften Kindern MAARI auftraten.

Dabei ergab sich unter anderem, dass bei 2.281 Kindern mit Impfungen über bis zu drei Jahren („drittes Jahr-kumulativ“) die MAARI-Häufigkeiten in den verschiedenen Altersgruppen ca. 20 % unter denene der ungeimpften Kinder lagen, und zwar jeweils innerhalb der Interventionsgemeinden, als auch im Vergleich mit Kontrollgemeinden. Es zeigte sich auch, dass der Schutzeffekt der Impfung zum Teil über die unmittelbare Influenzasaison hinausreichte.

An Limitationen der Studie ist anzuführen, dass MAARI ein – gegenüber laborbestätigter Influenza – unspezifischer Zielparameter ist und dass bei gemeindebasierten Vergleichen MAARI aus unterschiedlichen (Infektions-) Gründen bzw. in unterschiedlichem Ausmaß auftreten kann, was Vergleiche zwischen verschiedenen Regionen erschwert. Es besteht Unklarheit bezüglich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Expositionsgruppen (drei LAIV-T exponierte Gruppen; Kinder ohne LAIV-T in den Interventionsgemeinden; Kinder ohne LAIV-T in den Kontrollgemeinden), da in nur sehr begrenztem Umfang Informationen zu wichtigen Charakteristika dieser Gruppen gemacht wurden. Insbesondere fehlen Angaben zu Variablen, die als Risikofaktoren für das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen bei Kindern identifiziert wurden, z. B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; oder häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt^{138; 139; 140}. Die Entscheidung für oder gegen eine Impfung mit LAIV könnte durchaus durch z.B. sozioökonomische Variablen beeinflusst werden und somit zu residuellem Confounding führen. Dies gilt sowohl für den Vergleich innerhalb der Interventionsregion wie auch für den Vergleich zwischen den Regionen. Die Tatsache, dass lediglich Alter als potentielle Störgröße in der Analyse berücksichtigt wurde, ist daher als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie zu bewerten und führte zur Abwertung der Studienqualität auf 2-.

Halloran et al. (2003)

Tabelle 55: Beschreibung der Studie Halloran et al. (2003)¹²⁷

Land, Region, Ort	USA: Texas, Bell County, Temple-Belton Area
Setting	Gemeindeweite Werbung für die Impfung; Durchführung der Impfung in den S&W-Gesundheitszentren
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> Influenzasaison 2000/2001 bezogen auf die Zielreignisse Bezüglich auf die Impfungen galten die Jahre 1999 und 2000
Zielgruppe	Gesunde Kinder von 18 Monaten bis 18 Jahren
Zielsetzung	Evaluierung der indirekten Wirksamkeit der Impfung von gesunden Kindern
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie war Teil einer größeren gemeindebasierten, nichtrandomisierten, offenen Feldstudie Gesunden Kindern des entsprechenden Alters wurde – nach gemeindeweiter Werbung – in den S&W-Gesundheitszentren von 1998 bis 2001 die LAIV-T-Impfung angeboten. Kinder mussten nicht Mitglieder von S&W sein, um LAIV-T zu erhalten. Die Analyse in dieser Publikation schließt Kinder ein, die SWHP-Mitglieder waren Die entsprechenden LAIV-T-Impfungen in der vorliegenden Analyse wurden verabreicht in den beiden Influenzasaisons 1999/2000 und 2000/2001. Die Krankheitsdaten in der Analyse entsprechen nur der Influenzasaison 2000/2001 MAARI-Symptome und demografische Daten wurden den SWHP-Datenbanken entnommen Bei einem Teil der Kinder mit MAARI-Symptomen wurden Speichelproben zur Untersuchung auf eine Influenza-Erkrankung erhoben (s. Zielparame-ter) Haupt-Expositionsgruppen: Geimpfte Kinder in 2000; geimpfte Kinder in 1999 (aber nicht in 2000); ungeimpfte Kinder
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> Berechnung von Inzidenzen von MAARI für alle Expositionsgruppen (siehe Studiendesign) Vergleich der MAARI-Inzidenzen in exponierten Kindern mit nicht-exponierten Kindern in der Interventionsregion (direkte Effektivität) und in den Vergleichsgemeinden (Gesamteffektivität) zur Berechnung der Effectiveness (1-RR) Schätzung der Effectiveness für den Endpunkt Influenza-Erkrankung unter Berücksichtigung des Anteils von Kindern mit Speichelproben Umgang mit potentiellen Störgrößen: Mantel-Haenszel-Methode (Stratifizierung nach Alter). Außer Alter keine weiteren Störgrößen berücksichtigt Sensitivitätsanalysen zum Einfluss potentieller Verzerrungsquellen auf den Endpunkt Influenza-Erkrankung (Selektionsbias bei der Auswahl von Kindern, bei denen eine Speichelprobe durchgeführt wurde)
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Ein- und Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesunde Kinder von 18 Monaten bis 18 Jahren, die nicht schwanger waren bzw. keine Schwangerschaft in den folgenden 6 Wochen planten Zu Details weiterer Ausschlusskriterien wird verwiesen auf Piedra et al. (2001)¹⁴¹
Teilnehmer/Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> geimpft in 1999: n=931 Kinder geimpft in 2000: n=2.281 Kinder nicht geimpft: n=9.325 Kinder
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> Die Gruppe der Nichtgeimpften war geringfügig älter und hatte einen etwas höheren Anteil an Kindern mit Asthma gegenüber den Geimpften (1,9 % versus 0,9 % in 1999 bzw. 1,3 % in 2000) Ansonsten stark eingeschränkte Beurteilbarkeit der Vergleichbarkeit, da eine umfangreiche Darstellung der Charakteristika der verschiedenen Expositionsgruppen fehlt (insb. z.B. sozioökonomische Variablen; MAARI-Raten vor Impfung; Angab- en zur häuslichen Situation; Besuch Kindertagesstätte und andere potentielle Risikofaktoren für MAARI)

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T: gefroren, intranasal appliziert • Impfung enthielt eine 10^7 GKID₅₀ von jedem der drei attenuierten Stämme, die den Antigenen entsprachen, welche von der FDA für die trivalente Impfung für die entsprechenden Influenzasaisons empfohlen wurden • Impfung enthielt Influenza-A/Sydney/5/97 (H3N2)- und B/Beijing/184/93-like (B/Ann Arbor/1/94)-Stämme in allen drei Saisons. A/Beijing/262/95 (H1N1) wurde in der Impfung 1998/1999 und 1999/2000 einbezogen. 2000/2001 ersetzte dabei A/New Caledonia/20/99 (H1N1) A/Beijing/262/95 (H1N1)
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • MAARI: schloss alle ICD-9-CM-Diagnosecodes für Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, Otitis media und Sinusitis (Codes 381–383, 460–487) ein • Ferner den virologischen Zielparameter Influenza-Nachweis, basierend auf einer Stichprobe aller MAARI-Fälle
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Krankheitsdaten der vorliegenden Analyse entstammen ausschließlich der Influenzasaison 2000/2001
Compliance	Nicht explizit berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>Vergleich der MAARI-Rate (MAARI pro n Kinder) der in 1999 Geimpften mit Nichtgeimpften, innerhalb der Interventionsgemeinden, nach Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5–4 Jahre (n=148/1.181): 0,59 versus 0,82 • 5–9 Jahre (n=285/2.232): 0,40 versus 0,52 • 10–18 Jahre (n=498/5.249): 0,23 versus 0,27 • Gesamt (n=931/8.662): 0,36 versus 0,41 der LAIV-T-Geimpften versus der Nichtgeimpften <p>Vergleich der MAARI-Rate (MAARI pro n Kinder) der in 2000 Geimpften mit Nichtgeimpften, innerhalb der Interventionsgemeinden, nach Altersgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5–4 Jahre (n=537/1.844): 0,72 versus 0,90 • 5–9 Jahre (n=807/2.232): 0,39 versus 0,52 • 10–18 Jahre (n=937/5.249): 0,23 versus 0,27 • Gesamt (n=2.281/9.325): 0,41 versus 0,45 der LAIV-T-Geimpften versus der Nichtgeimpften <p>Anteil der positiven Viruskultur der MAARI-Fälle (von denen eine Kultur angelegt worden war):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1999: 4/26 (0,1) von 331 MAARI-Fällen versus 133/327 (0,41) von 3.549 Fällen • 2000: 5/52 (0,15) von 924 MAARI-Fällen versus 133/327 (0,41) von 4.242 Fällen • (das heißt sinngemäß, unter den „unspezifischen“ MAARI-Fällen wurden bei den Geimpften „spezifische“ Influenzafälle vermieden) <p>Die Wirksamkeit bezüglich MAARI bzw. laborbestätigter Influenza betrug insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1999: 0,12 (95 %-KI 0,03–0,22; MAARI) bzw. 0,67 (95 %-KI 0,18–0,87; Influenza) • 2000: 0,18 (95 %-KI 0,11–0,24; MAARI) bzw. 0,79 (95 %-KI 0,51–0,91; Influenza)
Ergebnisse: Sicherheit	nicht berichtet
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen: 1,5–4 Jahre, 5–9 Jahre, 10–18 Jahre • Separate Analysen mit den Daten von Kindern, die LAIV-T in der Saison 1999/2000, nicht aber in der Saison 2000/2001, sowie von Kindern, welche LAIV-T in der Saison 2000/2001 erhalten hatten

Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV-T ist in der Lage, einen wirksamen Schutz gegen Influenza zu bewirken, mit einer Wirksamkeit >90 %, wenn die Impfstämme den tatsächlich zirkulierenden Stämmen entsprechen. Wenn die Impfstämme den zirkulierenden Stämmen nicht entsprechen, ist immer noch eine Wirksamkeit von 50–90 % möglich.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Was den „spezifischen“ Effekt auf die Verhinderung laborbestätigter Influenza-Fälle angeht, waren die virologisch nachuntersuchten MAARI-Fälle nicht zufallsausgewählt; in einer Sensitivitätsanalyse wurde die hierdurch ggf. entstandene Verzerrung jedoch als nicht wesentlich gewertet • Außer Alter wurden in der Analyse keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z. B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt. Wenn sich geimpfte Kinder in Bezug auf diese Variablen von nicht-geimpften Kindern unterscheiden, so könnte das zu Verzerrungen der Ergebnisse führen • Beurteilbarkeit der Vergleichbarkeit der Expositiongruppen stark eingeschränkt; nur Alter, Geschlecht, und Asthma (ja/nein) als Gruppen-Charakteristika berichtet
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch NIH-Grant UO1-AI41050 und Aviron (nun MedImmune, Inc, Mountain View, CA; unter anderem durch Bereitstellung der in der Studie benutzten Impfung). Die Forschung der Dres. Halloran, Longini und Chu wurde teilweise unterstützt durch NIH-Grant R01-A132042
FDA, <i>Food and Drug Administration</i> ; GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; SWHP, <i>Scott & White Health Plan</i> ; -T, trivalent	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurden von 1999 bis 2000 im Rahmen einer gemeindebasierten, nichtrandomisierten, offenen Feldstudie gesunde Kinder im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren, nach gemeindeweiter Bewerbung der Impfung, in „clinics“ (gemeint wohl Ambulanzen bzw. Polikliniken) des S&W-Klinik Konzerns vorgestellt und mit LAIV-T geimpft. In der Influenzasaison 2000/2001 wurde anhand der SWHP-Datenbank untersucht, ob bei den geimpften Probanden bzw. ungeimpften Kindern MAARI auftraten. Zusätzlich wurde bei einem Teil der MAARI-Fälle noch eine Virusbestimmung durchgeführt, um den Influenza-spezifischen Effekt der Impfung zu ermitteln.

Mit LAIV-T geimpft wurden in 1999 $n=931$ Kinder und in 2000 $n=2.281$ Kinder; nicht geimpft als Kontrollen wurden 9.325 Kinder. Etwa im Vergleich der in 2000 mit LAIV-T Geimpften mit Nichtgeimpften, innerhalb der Interventionsgemeinden, ergaben sich für die verschiedenen Altersgruppen folgende MAARI-Raten (MAARI pro n Kinder) für LAIV-T-Geimpfte versus Nichtgeimpfte: 1,5 bis vier Jahre ($n=537/1.844$): 0,72 versus 0,90, fünf bis neun Jahre ($n=807/2.232$): 0,39 versus 0,52, zehn bis 18 Jahre ($n=937/5.249$): 0,23 versus 0,27; gesamt ($n=2.281/9.325$): 0,41 versus 0,45.

An Limitationen ist zu nennen, dass die virologisch nachuntersuchten MAARI-Fälle nicht zufallsausgewählt waren; es könnten sich hierdurch Verzerrungen des Endpunkts der laborbestätigten Influenza ergeben haben. In einer Sensitivitätsanalyse wird allerdings dargelegt, dass das Ausmaß einer derartigen Verzerrung vermutlich nicht substantiell ist. Problematisch erscheint, dass ebenso wie in der Analyse von Gaglani *et al.* (2004) Unklarheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Expositiongruppen bestehen, da in nur sehr begrenztem Umfang Informationen zu wichtigen Charakteristika dieser Gruppen gemacht wurden. Insbesondere fehlen Angaben zu Variablen, die als Risikofaktoren für das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen bei Kindern identifiziert wurden (siehe Tabelle 54). Die Tatsache, dass lediglich Alter als potentielle Störgröße in der Analyse berücksichtigt wurde, ist daher als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie zu bewerten und führte zur Abwertung der Studienqualität auf 2-.

Halloran et al. (2007)

Tabelle 56: Beschreibung der Studie Halloran et al. (2007)¹²⁸

Land, Region, Ort	USA, Texas, Bell County, Temple-Belton-Region
Setting	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T wurde Kindern im Alter von fünf bis 18 Jahren in öffentlichen Schulen, in der Mall von Temple, in Kirchen, sowie in S&W-Gesundheitszentren während der Influenzasaison 2003/2004 angeboten. Eine mobile Impfeinheit warb gemeindeweit für die Impfung und bot sie an • Während der Influenzasaisons 1998/1999 bis 2001/2002 war LAIV-T gesunden Kindern im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren LAIV-T angeboten worden. In der Saison 2002/2003 wurden die Kinder nicht geimpft. Die Impfung begann wieder im Herbst 2003; zu diesem Zeitpunkt war die Impfung bereits zugelassen, jedoch noch nicht für Kinder <5 Jahre freigegeben
Studienzeitraum	Influenzasaison 2003/2004
Zielgruppe	Gesunde Kinder von fünf bis 18 Jahren
Zielsetzung	Vergleich der geimpften mit den ungeimpften Kindern in der Temple-Belton-Region, um die prospektive Evaluation der direkten protektiven Effekte von LAIV-T gegenüber den Drift-Varianten während der Saison 2003/2004 zu ermöglichen
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Gemeindebasierte, nichtrandomisierte offene Feldstudie • MAARI und demografische Daten wurden der SWHP-Datenbasis entnommen • Haupt-Expositionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ LAIV-T geimpfte Kinder ○ TIV geimpfte Kinder ○ Kinder mit LAIV-T Impfung in 1998-2001 (aber nicht in 2003) ○ Ungeimpfte Kinder • Hauptvergleich bezog sich auf LAIV-T geimpfte Kinder vs. ungeimpfte Kinder
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Inzidenzraten von MAARI für alle Expositionsgruppen (siehe Studiendesign) • Berechnung von Incidence-Rate-Ratios zum Vergleich der MAARI Inzidenzen in exponierten Kindern mit nicht-exponierten Kindern (Effectiveness = 1-IRR) • Schätzung der Effectiveness für den Endpunkt Influenza-Erkrankung (Hochrechnung des Anteils Influenza-positiver MAARI Fälle auf alle MAARI-Fälle) • Umgang mit potentiellen Störgrößen: Mantel-Haenszel-Methode (Stratifizierung nach Alter, dann Gewichtung der Schätzwerte für die einzelnen Altersstrata zur Berechnung eines Gesamtschätzers). Außer Alter keine weiteren Störgrößen berücksichtigt
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Ein- und Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder von fünf bis 18 Jahre, die nicht schwanger waren bzw. keine Schwangerschaft in den folgenden 6 Wochen planten • Zu Details weiterer Ausschlusskriterien wird verwiesen auf Gaglani et al. (2004)¹²⁶
Teilnehmer/Fallzahlen	<p>Die hier dargestellte Analyse betrifft 6403 Kinder der SWHP-Datenbasis, die im Bereich von T-B lebten, wovon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1706 in 2003 LAIV-T erhielten • 548 in 2003 TIV erhielten • 983 zuvor 1998–2001, aber nicht 2002/03 oder 2003 geimpft worden waren (PREV) • 3166 nie zuvor geimpft worden waren (UNVAC)
Vergleichbarkeit der Gruppen	LAIV-T und TIV erhielten 44 % in der Altersgruppe von fünf bis neun Jahre und 56 % in der Altersgruppe zehn bis 18 Jahre; der Anteil bereits zuvor Geimpfter bzw. zuvor Nichtgeimpfter in diesen Altergruppen betrug 23 % bzw. 77 %

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder erhielten eine einzelne Dosis von LAIV-T jeweils im Jahr ihres Ein- schlusses (Anm.: bezogen auf den mehrjährigen Studienverlauf) • LAIV-T, bereitgestellt von MedImmune Vaccines • Über 95 % der Kinder erhielten nur eine Dosis LAIV-T oder TIV (da die aktuel- le Influenzaepidemie relativ früh begann)
Zielparameter	MAARI: schloss alle ICD-9-CM-Diagnosecodes für Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, Otitis media und Sinusitis (Codes 381–383, 460–487) ein
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Nicht spezifiziert (wohl über die entsprechende Influenzasaison)
Compliance	Nicht berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>MAARI, angegeben in 1.000 Kinder-Tagen jeweils für die Impfgruppen LAIV-T, TIV, zuvor Geimpfte, zuvor Nichtgeimpfte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5–9 Jahre: 2,93; 7,55; 5,32 und 4,24 • 10–18 Jahre: 2,72; 5,97; 3,82 und 3,56 • 5–18 zusammen: 2,81; 6,64; 4,23 und 3,74 <p>Wirksamkeit von LAIV-T versus keine Impfung bezüglich MAARI (RRR der oben genannten Zahlen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5–9 Jahre: 0,31 (95%-KI 0,11–0,47) • 10–18 Jahre: 0,24 (95%-KI 0,03–0,40) • 5–18 zusammen: 0,26 (95%-KI 0,11–0,39) <p>Wirksamkeit von LAIV-T versus Nichtimpfung bezüglich laborbestätigter Influenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5–9 Jahre: 0,66 (95%-KI -0,03–1,0) • 10–18 Jahre: 0,53 (95%-KI 0,12–0,86) • 5–18 zusammen: 0,56 (95%-KI 0,24–0,84) • Ergebnisse bei zuvor Geimpften hier nicht dargestellt
Ergebnisse: Sicherheit	Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T, TIV, zuvor geimpft, zuvor nichtgeimpft • Altersgruppen 5–9 und 10–18 Jahre
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Die lebend-attenuierte Influenzaschutzimpfung bei Kindern von fünf bis 18 Jahren war kreuzprotektiv gegenüber einer Drift-Variante in der Saison 2003/2004 • Der Schätzer für den Schutzeffekt von LAIV-T gegen Influenza war über mehr als doppelt so hoch wie die Wirksamkeit gegenüber unspezifischen MAARI-Symptomen alleine
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Mit TIV geimpfte Kinder unterschieden sich systematisch von anderen Exposi- tionsgruppen, daher kein sinnvoller Vergleich von TIV und ungeimpften Kin- dern oder LAIV-T vs. TIV möglich • keine Zufallsauswahl der Virusbestimmungen der MAARI-Fälle; Selektionsbias daher möglich • Außer Alter wurden in der Analyse keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt. Wenn sich ge- impfte Kinder in Bezug auf diese Variablen von nicht-geimpften Kindern unter- scheiden, so könnte das zu Verzerrungen der Ergebnisse führen • Beurteilbarkeit der Vergleichbarkeit der Expositionsgruppen stark einge- schränkt; neben Alter und Geschlecht nur der Anteil von Kindern in bestimm- ten „Confounder-Gruppen“ berichtet (Gruppe 1: chronisch obstruktive Atem- wegserkrankungen inkl. Asthma; Gruppe 2: Div. andere chronische Erkrank- ungen inkl. HIV). Es ergaben sich Hinweise, dass mit TIV geimpfte Kinder ei- ne höhere Krankheitslast hatten als andere Kinder und dass unter Ungeimpf- ten häufiger Kinder mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen waren (7.2%) als bei LAIV-T geimpften Kindern (4.8%)

	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine weitere Publikation zur selben Studie identifiziert (Piedra <i>et al.</i> 2007⁷⁰), deren Angaben zu geimpften Kindern nicht mit der vorliegenden Publikation übereinstimmen (z.B. LAIV-T geimpfte Kinder im Jahr 2003: nach Halloran 2007 N=1706; nach Piedra 2007 N=1544)
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Unterstützt durch Grant UO1-AI41050 des <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> ; MedImmune Vaccines Inc. stellte den für die Studie benutzten Impfstoff gratis zur Verfügung. Dres. Halloran and Longini wurden teilweise unterstützt durch <i>Grants</i> des <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> (R01-AI32042) und des <i>National Institute of General Medical Sciences</i> (MIDAS grant U01-GM070749)
<p>KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; RR, relatives Risiko; -T, trivalent; TIV trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine</p>	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurde in einer gemeindebasierten, nichtrandomisierten, offenen Feldstudie in der Influenzasaison 2003/2004 gesunden Kindern im Alter von fünf bis 18 Jahren die Impfung mit LAIV-T angeboten, und anschließend mit Hilfe von Daten aus der SWHP-Datenbank untersucht, in welchem Umfang bei den Kindern MAARI bzw. laborbestätigte Influenza auftraten.

Die MAARI-Raten der mit LAIV-T geimpften Kinder lagen in den verschiedenen Altersgruppen ca. 25 % bis 30 % unter der Rate der ungeimpften Kinder. Die Raten bei den mit TIV geimpften Kindern lagen über denen der mit LAIV-T geimpften sowie denen der ungeimpften Kinder. Bei Betrachtung des Zielparameters „laborbestätigte Influenza“ kam es zu einer 40 %-igen Risikoreduktion bei Impfung mit LAIV-T gegenüber der Nichtimpfung.

An Limitationen der Analyse ist anzuführen, dass LAIV-T im Prinzip gesunden Kindern angeboten worden war, während Kinder mit bestimmten Grundbedingungen stattdessen nur für die Impfung mit TIV infrage kamen. Die Bewertung der Ergebnisse für TIV ist damit kaum möglich. Die virologisch nachuntersuchten MAARI-Fälle waren nicht zufallsausgewählt; es könnte sich hierdurch Verzerrungen des Endpunkts der laborbestätigten Influenza ergeben haben. Problematisch erscheint, dass ebenso wie in anderen Publikationen zur Temple-Belton-Studie Unklarheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Expositionsgruppen bestehen, da in nur sehr begrenztem Umfang Informationen zu wichtigen Charakteristika dieser Gruppen gemacht wurden. Insbesondere fehlen Angaben zu Variablen, die als Risikofaktoren für das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen bei Kindern identifiziert wurden. Erkrankungen wurden nur im Rahmen von sog. „Confounder-Gruppen“ berichtet (Gruppe 1: chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen inkl. Asthma; Gruppe 2: div. andere chronische Erkrankungen inkl. HIV). Es ergaben sich Hinweise, dass Kinder mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Ungeimpften häufiger waren (7,2 %) als bei mit LAIV-T geimpften Kindern (4,8 %), dennoch wurde für diesen Unterschied nicht in den Analysen korrigiert. Unklar ist, warum zwei unterschiedlichen Publikationen zu derselben Studie (Halloran *et al.* (2007)¹²⁸ und Piedra *et al.* (2007)⁷⁰) unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Anzahl von geimpften Kindern machen. So schlossen beide Studien Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren ein, die Mitglieder bei SWHP waren und in der Interventionsregion wohnten (Auswahl via Postleitzahlen) – nach Halloran *et al.* 2007 erhielten 1.706 dieser Kinder im Jahr 2003 LAIV-T, während Piedra *et al.* (2007) über 1.544 Kinder mit LAIV-T im Jahre 2003 berichtete.

Die Tatsache, dass lediglich Alter als potentielle Störgröße in der Analyse berücksichtigt wurde, ist als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie zu bewerten und führte zur Abwertung der Studienqualität auf 2-.

Piedra et al. (2007)

Tabelle 57: Beschreibung der Studie Piedra et al. (2007)⁷⁰

Land, Region, Ort	<ul style="list-style-type: none"> • USA: Zentral-Texas • Interventionsgemeinden: die benachbarten Städte Temple and Belton sowie deren Umgebungen • Vergleichsgemeinden: Waco (40 Meilen nördlich), Bryan und College Station (beide benachbart, 90 Meilen südöstlich von Temple)
Setting	nicht näher beschrieben (vergleiche vorgenannte Temple-Belton-Publikationen)
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> • Zielereignisse: Influenzasaison 2003/2004 • Influenza-Impfkampagne vom 10. Oktober bis 30. Dezember 2003
Zielgruppe	Gesunde Kinder von fünf bis 18 Jahren
Zielsetzung	Zielsetzung war, die Effektivität von Influenzaschutzimpfungen für gesunde Kinder im Schulalter zu bestimmen, wenn sie während des Influenzaausbruchs angewandt wurde
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Offene, gemeindebasierte, nichtrandomisierte Studie • Gesunden Kindern des entsprechenden Alters, die in den Interventionsgemeinden lebten, wurde die LAIV-T-Impfung angeboten, während altersentsprechenden Kindern mit hohem Risiko für Influenza TIV¹ angeboten wurde • Während der Rekrutierungsphase wurden altersentsprechende Kinder in den Interventionsgemeinden über alle sieben Wochentage im S&W-Gesundheitszentrum, der Mall, den Kirchen, sowie öffentlichen und privaten Schulen geimpft • Haupt-Expositionsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ungeimpfte ○ LAIV-T in 2003 ○ LAIV-T 1998–2001 (aber nicht in 2003) ○ IIV-T in 2003
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<p><u>Direkte Effectiveness</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Inzidenzraten von MAARI für alle Expositionsgruppen (siehe Studiendesign) und der Incidence-Rate-Ratios zum Vergleich der MAARI Inzidenzen in exponierten Kindern mit nicht-exponierten Kindern (Effectiveness = 1-IRR) • Schätzung der Effectiveness für den Endpunkt Influenza-Erkrankung (Hochrechnung des Anteils Influenza-positiver MAARI Fälle auf alle MAARI-Fälle) • Stratifizierung für Alter. Außer Alter keine weiteren Störgrößen berücksichtigt <p><u>Indirekte Effectiveness</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersstratifizierter Vergleich der MAARI-Raten in den Interventionsgemeinden mit den Vergleichsgemeinden (vor, während und nach der Intervention)
Ein-/Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: altersgemäße gesunde Kinder erhielten LAIV-T, wenn sie fünf bis 18 Jahre alt waren, ihren Wohnort in Temple-Bolton hatten und über eine schriftliche Einwilligungserklärung durch ihren Erziehungsberechtigten verfügten. Teilnehmer, die nasale Kortikosteroide benutzten, wurden nicht von LAIV-T ausgeschlossen • Ausschlusskriterien: altersentsprechenden Kindern, die Risikofaktoren für Influenza aufwiesen oder die mit einem immungeschwächten Haushaltsmitglied lebten, wurde TIV angeboten
Teilnehmer/Fallzahlen	Vom 10. Oktober bis 30. Dezember 2003 wurden im Rahmen des Impfprogramms insgesamt n=7609 Kinder geimpft, davon n=6.569 mit LAIV-T und n=1.040 Kinder mit IIV-T. Nach Ausschluss von 1.801 Kindern, die außerhalb T-B lebten, bzw. Einschluss von 1.097 Kindern, die ausserhalb der Impfstudie Influenza-Impfungen erhalten hatten blieben insgesamt 6.905 Kinder übrig (n=4.961 Kinder mit LAIV-T; n=1.944 Kinder mit IIV-TI). Von diesen waren 5.790 Kinder bei SWHP versichert und wurden in der entsprechenden Effectiveness-Auswertung berücksichtigt

Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine detaillierten Angaben vorhanden
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Beim Einschluss erhielten alle Teilnehmer eine Einzeldosis einer FDA-zugelassenen Influenzaschutzimpfung: 0,5 ml LAIV-T als Nasenspray oder 0,5 ml TIV per intramuskulärer Injektion • Vier bis sechs Wochen nach der ersten Dosis wurde Kindern, die jünger als neun Jahre waren und die Impfung das erste Mal erhalten hatten, eine zweite Impfdosis angeboten • Die Zusammensetzung beider Impfungen war A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like, A/Panama/2007/99 (H3N2)-like, und B/Hong Kong/330/2001-like
Zielparameter	<p>Primäre Endpunkte waren die direkte und indirekte Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Direkte Wirksamkeit“ wurde in den Interventionsgemeinden ausgewertet. Dabei wurden während des saisonalen Influenzaausbruchs MAARI- und P&I-Raten zwischen LAIV-T- und TIV-Impfungen – jeweils bei SWHP versichert – verglichen mit den entsprechenden Raten in altersentsprechenden SWHP-Nichtteilnehmern, welche 2003 kein LAIV-T oder TIV erhalten hatten • „Indirekte Wirksamkeit“ verglich altersspezifische MAARI-Raten während des Influenzaausbruchs für SWHP-Mitglieder zwischen den Interventions- und den Vergleichsgemeinden (mit Blick auf eventuellen Herdenschutz), da Kinder unabhängig vom individuellen Impfstatus in diese Analyse eingeschlossen wurden
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Altersspezifische MAARI-Raten in den Zeitabschnitten vor, während, und nach dem Influenzaausbruch (2003/2004) wurden sowohl für die Interventions- als auch die Vergleichsgemeinden berechnet
Compliance	Nicht explizit berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>„Unspezifisch“, bezügl. verhüteten MAARI-Fällen (MAARI pro 10.000 Kinder-Tage; Altersgruppen 5–9 und 10–18 Jahre bzw. gesamt 5–18 Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ungeimpfte: 31,0 und 23,4 bzw. 25,1 (Referenz) • LAIV-T in 2003: 27,2 und 24,3 bzw. 25,6 (RR 0,9–1,0) • LAIV-T 1998–2001: 36,1 und 29,8 bzw. 31,2 (RR 1,2–1,3) • TIV in 2003: 47,3 und 29,2 bzw. 36,7 (RR 1,2–1,5) <p>„Spezifisch“, bezüglich verhüteter Influenzafälle – unter denjenigen mit MAARI, bei denen ein Virusnachweis erfolgte, hatten einen positiven Influenzanachweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ungeimpfte: 127/231 (55 %; Referenz) • LAIV-T in 2003: 19/55 (34,5 %; p=0,006) bzw. Wirksamkeit 37,3 % • LAIV-T 1998–2001: 34/79 (43 %; p=0,07) bzw. Wirksamkeit 21,8 % • TIV in 2003: 14/24 (58,3 %; nicht signifikant) bzw. Wirksamkeit 0 <p>Herdenschutz: verglichen wurden auch die MAARI-Raten / 1.000 Personen-Wochen vor, während und nach dem Influenzaausbruch in der Studiensaison zwischen den Interventions- und den Vergleichsgemeinden. Dabei zeigte sich bei den Nichtgeimpften der Altersgruppen 35–44, 45–54 und >65 Jahre jeweils auch eine signifikante Reduktion der MAARI-Raten (auf 0,85–0,91) (allerdings waren für Erwachsene >=45 Jahre schon vor der Intervention niedrigere Raten in den Interventionsgemeinden zu verzeichnen)</p>
Ergebnisse: Sicherheit	kurze Notiz „wurde gut vertragen“, sonst keine weiteren Informationen berichtet
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Bezüglich der „direkten Wirksamkeit“ Altersgruppen 5–9 und 10–18 Jahre • Bezüglich der „indirekten Effekte“ / Herdenschutz Altersgruppen < 5, 5–11, 12–17, 18–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 und ≥65 Jahre
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Influenza-Impfquote in den Interventionsgemeinden • Eine Dosis LAIV-T, verabreicht an Kinder im Alter von fünf bis 18 Jahren während des Influenzaausbruchs, war assoziiert mit einem Schutz gegen Influenza-positive, fieberhafte respiratorische Erkrankung, mit „direkter Wirksamkeit“ gegenüber „P&I medically attended illness“, und mit „indirekter Wirksamkeit“ gegenüber MAARI • Durch LAIV-T bewirkter Schutz kann einer Kombination sowohl von angebore-

	ner als auch erworbener Immunität zugeschrieben werden (unter Bezug auf den auch zum Teil nach vergleichsweise kurzer Zeit einsetzenden Schutzeffekt)
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> keine Zufallsauswahl der Virusbestimmungen der MAARI-Fälle; Selektionsbias daher möglich Außer Alter wurden in der Analyse keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt. Wenn sich geimpfte Kinder in Bezug auf diese Variablen von nicht-geimpften Kindern unterscheiden, so könnte das zu Verzerrungen der Ergebnisse führen keine Tabelle zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Expositionsgruppen vorhanden Es wurde eine weitere Publikation zur selben Studie identifiziert (Halloran <i>et al.</i> 2007), deren Angaben zu geimpften Kindern nicht mit der vorliegenden Publikation übereinstimmen (z.B. LAIV-T geimpfte Kinder im Jahr 2003: nach Halloran <i>et al.</i> (2007) N=1.706; nach Piedra <i>et al.</i> (2007) N=1.544) In Bezug auf den Vergleich Interventionsgemeinden vs. Vergleichsgemeinden zeigte sich bei Erwachsenen ≥ 45 Jahre bereits vor der Intervention eine niedrigere Rate in den Interventionsgemeinden, was die Validität des Vergleichs infrage stellt
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	gefördert durch NIH-Grant 2 R01-AI041050; MedImmune Inc stellte den lebend-attenuierten Influenza-Impfstoff kostenlos zur Verfügung
¹ In der Publikation wird IIV-T (trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine) als Synonym für TIV verwendet.	
FDA, Food and Drug Administration; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; RR, relatives Risiko; -T, trivalent; SWHP, <i>Scott & White Health Plan</i>	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurde in einer gemeindebasierten, nichtrandomisierten offenen Studie in der Influenzasaison 2003/04 gesunden Kindern im Alter von fünf bis 18 Jahren die Impfung mit LAIV-T in S&W-Gesundheitseinrichtungen sowie in verschiedenen öffentlichen Einrichtungen angeboten. Anschließend wurden MAARI- und P&I-Raten bei den mit LAIV-T- bzw. TIV-geimpften Kindern ermittelt, im Vergleich mit ungeimpften Kindern in der Interventionsgemeinde bzw. in den Vergleichsgemeinden.

Ungeimpfte Kinder, als Referenz, wiesen eine MAARI-Rate, über die verschiedenen Altersgruppen, von ca. 25–30/10.000 Kinder-Tagen auf, wohingegen mit LAIV-T geimpfte Kinder einen Wert von ca. 25 erreichten. Kinder, die Risikofaktoren für Influenza aufwiesen und daher mit TIV geimpft wurden, wiesen eine MAARI-Rate von 35–40 auf. Kinder, die 1998–2001 zuletzt eine LAIV-T-Impfung erhalten hatten, wiesen demgegenüber niedrigere MAARI-Raten (gegenüber der zuvor genannten Rate) von um 30–35 auf. In den Interventionsgemeinden lagen die MAARI-Raten, verglichen mit den Vergleichsgemeinden, in den Altersgruppen 35–44, 45–54 und >65 Jahre signifikant niedriger. In Bezug auf einen potentiellen Herdenschutz war dieser Befund aber kaum zu interpretieren, da die Raten bei Erwachsenen ≥ 45 Jahre bereits vor der Intervention niedriger waren.

An Limitationen ist zu nennen, dass die virologisch nachuntersuchten MAARI-Fälle nicht zufallsausgewählt waren; es könnte sich hierdurch Verzerrungen des Endpunkts der laborbestätigten Influenza ergeben haben. Problematisch erscheint, dass ebenso wie in anderen Publikationen zur Temple-Belton-Studie erhebliche Unklarheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Expositionsgruppen bestehen, da in nur sehr begrenztem Umfang Informationen zu wichtigen Charakteristika dieser Gruppen gemacht wurden. Insbesondere fehlen Angaben zu Variablen, die als Risikofaktoren für das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen bei Kindern identifiziert wurden. Unklar ist, warum in zwei unterschiedlichen Publikationen zu derselben Studie (Halloran *et al.* (2007)¹²⁸ und Piedra *et al.* (2007)⁷⁰) unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Anzahl von geimpften Kindern machen. So schlossen beide Studien Kinder im Alter von 5-18 Jahren ein, die Mitglieder bei SWHP waren und in der Interventionsregion wohnten (Auswahl via Postleitzahlen) – nach Halloran *et al.* (2007) erhielten N=1.706 dieser Kinder im Jahr 2003 LAIV-T, während Piedra *et al.* (2007) über N=1.544 Kinder mit LAIV-T im Jahre 2003 berichtete.

Die Tatsache, dass lediglich Alter als potentielle Störgröße in der Analyse berücksichtigt wurde, ist als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie zu bewerten und führte zur Abwertung der Studienqualität auf 2-. Auch in Bezug auf den Herdeneffekt ist die Studie mit Unsicherheiten behaftet, da Hinweise auf vorbestehende Unterschiede zwischen Interventionsgemeinden und Vergleichsgemeinden vorliegen, die einen Vergleich der MAARI-Raten infragestellen.

Piedra et al. (2005a)

Tabelle 58: Beschreibung der Studie Piedra et al. (2005a)¹²⁹

Land, Region, Ort	<ul style="list-style-type: none"> USA: Zentral-Texas Interventionsgemeinden: die benachbarten Städte Temple und Belton sowie deren Umgebungen im Bell County Vergleichsgemeinden: Waco (im McLennan County, 40 Meilen nördlich), sowie Bryan und College Station (beide benachbart, im Brazos County, 90 Meilen südöstlich von Temple)
Setting	S&W-Gesundheitszentren
Studienzeitraum	Vier Influenzasaisons, davon die Saison 1997/1998 als Referenzjahr sowie die drei anschließenden Saisons 1998/1999, 1999/2000 und 2000/2001 als Impfstoffjahre
Zielgruppe	Gesunde Kinder im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren
Zielsetzung	Das primäre Ziel war es, den Anteil der Kinder im Alter von 1,5 bis 18 Jahren zu bestimmen, die mit LAIV geimpft werden sollten, um während Influenzaepidemien die Inzidenz von MAARI unter empfänglichen Kontakten zu reduzieren
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> Offene, gemeindebasierte, nichtrandomisierte Studie in den Interventionsgemeinden Temple-Belton wurde LAIV-T altersgemäßen Kindern jedes Jahr angeboten in den Vergleichsgemeinden Waco, Bryan und College Station wurde LAIV-T altersgemäßen Kindern nicht angeboten
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> Berechnung der altersstratifizierten Inzidenzen von MAARI für 4 Influenzaausbruchsperioden in den Interventions- und Vergleichsgemeinden Berechnung altersstratifizierter Effectiveness (=1-RR) Außer Alter keine weiteren Störgrößen berücksichtigt
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesunde Kinder im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren Wohnort oder medizinische Versorgung in Temple-Belton Schriftliche Einwilligungserklärung durch den Erziehungsberechtigten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grundbedingungen, für welche die lizenzierte TIV empfohlen wird Immungeschwächte Haushaltsmitglieder Eiweißüberempfindlichkeit Schwangerschaft
Teilnehmer/Fallzahlen	<p>Insgesamt wurden 14.699 LAIV-T-Dosen an 9.765 Kinder verabreicht, davon in 1998/1999 4.298 Dosen an 4.298 Kinder, in 1999/2000 5.251 Dosen an 2.802 Kinder und in 2000/2001 5.150 Dosen an 2.665 Kinder</p> <p>Unter den letztlich analysierten S&W-Mitgliedern erhielten LAIV-T bzw. TIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1998/1999: LAIV-T (n=2.225); TIV (n=448) 1999/2000: LAIV-T (n=1.394); TIV (n=473) 2000/2001: LAIV-T (n=1.155); TIV (n=311) <p>Ca. 20–25 % der geschätzt ca. 20.000 altersentsprechenden Kinder in Temple-Belton erhielten LAIV-T in jedem der drei Jahre der Impfung</p>
Vergleichbarkeit der Gruppen	Interventionsgemeinden wiesen einen höheren Anteil an älteren Erwachsenen sowie mehr Haushalte mit Kindern unter 18 Jahren auf

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T: Einzeldosis-Nasenspray-Applikatoren, 0,5 ml pro Dosis; ca. 10^7 GKID₅₀; • Impfkompnenten: Jedes Jahr enthielt LAIV-T die drei Influenzavirusstämme, die antigenetisch vergleichbar zu denjenigen waren, welche die FDA für den lizenzierten TIV ausgewählt hatte
Zielparameter	Medizinische Inanspruchnahme aufgrund MAARI: entsprechend der ICD-9-CM Codes für Otitis media und Sinusitis (381–383, 461x), Erkrankung des oberen Respirationstraktes (79x, 460, 462–463, 465, 487.1) und des unteren Respirationstraktes (464x, 466x, 480x–487.0, 490x–496x, 510x–513x, 515x–516x, 518x, und 786.1)
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Altersspezifische MAARI-Raten wurden während der Influenzaausbruchsperiode sowohl für die Interventions- als auch für die Vergleichsgemeinden berechnet, beginnend mit dem Referenzjahr (1997/1998), sowie für die nachfolgenden drei Impfstoffjahre (1998/1999, 1999/2000 und 2000/2001)
Compliance	Nicht explizit berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>Zunächst wurden die MAARI-Raten, als Inzidenzraten pro 100 Personen, für das Basisjahr 1997/1998 als Referenz ermittelt. Dabei ergaben sich für die jeweiligen Altersgruppen in den Interventions- versus der Vergleichsgemeinden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <5 Jahre: 55,9 versus 57,7 • 5–11 Jahre: 23,3 versus 23,0 • 12–17 Jahre: 11,2 versus 13,4 • (sowie die weiteren Altersgruppen, gesamt 13,9 versus 15,0) <p>Aus diesen Zahlen wurde für jede Altersgruppe ein RR zwischen den Interventions- versus den Vergleichsgemeinden ermittelt.</p> <p>Sodann wurden die Inzidenzraten in den drei Impfstoffjahren zwischen den Interventions- und den Vergleichsgemeinden verglichen – ohne Berücksichtigung des Impfstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen <5, 5–11 und 12–17 Jahre: in den Interventionsgemeinden tendenziell etwas höhere Raten • Altersgruppe 18–24 Jahre: ausgeglichen • Altersgruppen ab 25 Jahre: in den Interventionsgemeinden tendenziell etwas niedrigere Raten <p>Bezüglich des Herdenschutzes zeigten sich, verglichen mit dem Referenzjahr, in den drei Impfstoffjahren in den Interventionsgemeinden jeweils um 2–5 % höhere MAARI-Raten in den Altersgruppen <5 und 5–34 Jahre, jedoch um 8–18 % niedrigere Raten in den Altersgruppen ≥35 Jahre</p>
Ergebnisse: Sicherheit	Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen < 5, 5–11 und 12–17 Jahre • Weitere Altersgruppen, mit eventuellem Bezug zum Herdenschutz
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV-T sollte eine wichtige Komponente des Instrumentariums zur Kontrolle der Influenza werden
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Analysen limitiert auf den Zeitraum des Influenza-Ausbruchs • Vergleichende Analysen für die Zeiträume ausserhalb des Influenza-Ausbruchs liegen nicht vor • Beurteilung der Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgemeinden nur eingeschränkt möglich • Außer Alter wurden in der Analyse keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen; Besuch von Kindertagesstätten; häusliche Wohnsituation / Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt. Wenn sich Interventions- und Kontrollgemeinde in Bezug auf diese Variablen unterscheiden, so könnte das zu Verzerrungen der Ergebnisse führen • Ergebnisse für jüngere Altersgruppen Kinder und Erwachsene <35 Jahre (teilweise statistisch signifikant höhere MAARI-Raten) sind mit den Ergebnissen für ältere Erwachsene (niedrigere MAARI-Raten) nur schwer in Übereinstimmung zu bringen

Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	gefördert durch den NIH-Grant No. UO1-AI41050 und Fa. Aviron (nun MedImmune Vaccines Inc.), die auch LAIV-T zur Verfügung stellte
¹ In der Publikation wird IIV-T (trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine) als Synonym für TIV verwendet. GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; -T, trivalent; TIV, trivalente inaktivierte influenza-Vakzine	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurde eine gemeindebasierte, nichtrandomisierte und offene Studie durchgeführt. In den drei Influenzasaisons 1998/1999, 1999/2000 und 2000/2001 wurde gesunden Kindern die LAIV-T-Impfung angeboten bzw. bei Vorliegen von Ausschlussgründen TIV; in Vergleichsgemeinden wurde LAIV-T nicht angeboten. Das Ziel war die Ermittlung der Effekte auf den Herdenschutz.

In der Saison 1998/1999 erhielten 2.225 bzw. 448 Impflinge LAIV-T bzw. TIV, 1999/2000 1.394 bzw. 473 und 2000/2001 1.155 bzw. 311. Anhand der bei S&W vorhandenen Daten konnten die MAARI-Raten der verschiedenen Altersgruppen der Interventions- bzw. der Vergleichsgemeinde ermittelt werden. Verglichen mit dem Referenzjahr zeigten sich in den drei Impfstoffjahren in den Interventionsgemeinden jeweils um 8–18 % niedrigere Raten in den Altersgruppen ≥ 35 Jahre, woraus auf einen protektiven Effekt im Sinne des Herdenschutzes geschlossen wurde.

An Limitationen ist zu nennen, dass die vorliegenden Analysen auf den Zeitraum des Influenza-Ausbruchs limitiert sind. Dieses erhöht (im Vergleich mit Analysen, die auf die gesamte Influenzasaison fokussieren) zwar die Spezifität des gemessenen Effekts, reduziert aber seine Bedeutung aus Public-Health-Perspektive; hier wären Analysen über den gesamten Zeitraum der Influenza-Periode sinnvoller. Vergleichende Analysen für die Zeiträume außerhalb des Influenza-Ausbruchs wären wünschenswert, um zu beurteilen ob hier ggf. auch (scheinbar) protektive Effekte vorliegen. Dieses würde auf eine Verzerrung der Analyse hinweisen, da ein derartiger protektiver Effekt deutlich außerhalb des Influenza-Ausbruchs nicht zu erwarten wäre. Problematisch erscheint, dass ebenso wie in anderen Publikationen zur Temple-Belton-Studie Unklarheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Interventions- und Vergleichsregion bestehen, da in nur begrenztem Umfang Informationen zu wichtigen Charakteristika dieser Regionen gegeben wurden. Insbesondere sind Angaben zu Variablen, die als Risikofaktoren für das Auftreten von akuten respiratorischen Erkrankungen bei Kindern identifiziert wurden, nur begrenzt verfügbar. Die durchschnittliche Haushaltsgröße scheint in den Kontrollgemeinden nur unwesentlich höher zu sein als in den Interventionsgemeinden (2,73 vs. 2,63), detaillierte Angaben (z.B. Anteil von Haushalten mit sehr vielen Familienmitgliedern) fehlen aber auch hier. Im Vergleich zur 1. Influenzasaison, die als Baseline ohne Intervention aufzufassen ist, gibt es in den Altersgruppen der Kinder bis 17 Jahre Hinweise, dass in die relativen Risiken nach Durchführung der Intervention zunehmen (und nicht abnehmen). Daten für diese Altersgruppe werden zwar nicht explizit berichtet, wohl aber eine statistisch signifikant höhere MAARI-Rate bei den 5-34 jährigen im ersten und dritten Jahr der Impfung. Diese Befunde sind mit den scheinbar protektiven indirekten Effekten auf Erwachsene ≥ 35 Jahre nur schwer in Übereinstimmung zu bringen.

Die Tatsache, dass lediglich Alter als potentielle Störgröße in der Analyse berücksichtigt wurde, ist als wesentliche Limitation der vorliegenden Studie zu bewerten und führte, gemeinsam mit den anderen aufgeführten methodischen Limitationen der Studie, zur Abwertung der Studienqualität auf 2-.

Epidemiologische Studien anderer Arbeitsgruppen

King *et al.* (2005)

Tabelle 59: Beschreibung der Studie King *et al.* (2005)⁸⁷

Land, Region, Ort	USA: Maryland (Ort nicht benannt)
Setting	<ul style="list-style-type: none"> In einer öffentlichen Grundschule (Interventionsschule) wurde eine Impfung mit LAIV-T allen gesunden Kindern von ≥ 5 Jahren im Herbst 2003 angeboten In Kontrollschulen wurde die Impfung nicht angeboten.
Studienzeitraum	Influenzasaison 2003/2004
Zielgruppe	Gesunde Schulkinder ≥ 5 Jahren und deren Haushaltsmitglieder
Zielsetzung	Pilotstudie, um die Machbarkeit eines schulbasierten Influenza-Impfprogramms einzuschätzen und seine Auswirkung auf Influenza-bezogene Morbidität in den Haushalten der Zielschul-Schüler zu untersuchen
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> Offene, nichtrandomisierte Studie Interventionsschule: Impfung während der Schultage zwischen dem 4. Nov. 2003 und dem 12. Januar 2004 Kontrollschulen: keine Impfung Vergleich der Influenza-bezogenen <i>Outcomes</i> zwischen den Haushalten der Schüler der Interventionsschule und denen der Kontrollschulen (Analysen basierten dabei auf den Angaben in den zurückgeschickten Fragebögen)
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> Auswertung des Fragebogens: Berechnung familienspezifischer Raten; Vergleich der Raten zwischen den Schulen unter Verwendung eines <i>Mixed-effects</i>-Modells (um Korrelation des <i>Outcomes</i> innerhalb von Schulen berücksichtigen zu können) Vergleich der Schulfehlzeiten in Interventions- und Kontrollschulen mittels Vergleich der Veränderung zwischen <i>Baseline</i> und Influenzaausbruchperioden Keine Berücksichtigung potentieller Störgrößen
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schüler der Interventionsschule ab fünf Jahren Zustimmung des jeweiligen Gesundheitsversorgers Schriftliche Einwilligungserklärung des Erziehungsberechtigten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamnese von Hypersensitivität gegen Hühnereiweiß Guillain-Barré-Syndrom Therapie mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln Chronische Erkrankungen Immunsuppression oder ein schwerwiegend immunsupprimiertes Haushaltsmitglied
Teilnehmer/Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> Eine Interventionsschule: 481 Kinder geimpft Zwei Kontrollschulen: 565 bzw. 620 Kinder nicht geimpft
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> In den Schulen gute Vergleichbarkeit des ethnischen und sozialen Hintergrundes Keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Eltern, die den Fragebogen zurückgeschickt haben, die für die vorliegende Analyse jedoch entscheidend wäre
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> LAIV-T: FluMist[®], gekühlt, intranasale Applikation, $10^{6.5}$–$10^{7.5}$ GKID₅₀; Stämme, die von der FDA für die Saison 2003/2004 empfohlen wurden (A/New Caledonia/20/99 [H1N1], A/Panama/2007/99 [H3N2] [A/Moscow/10/99-like], and B/Hong Kong/330/2001) Verabreichung durch Studienschwestern in der Influenzasaison 2003/2004 Kindern unter neun Jahren, die zuvor noch nie diese Impfung erhalten hatten, wurde sechs bis zehn Wochen nach der ersten Impfung eine zweite angeboten

Zielparameter	<p>Während einer siebentägigen „<i>Recall-Periode</i>“ (13.-19. Dez. 2003), wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von FRI, definiert als Fieber >100,4°F (bzw. 38°C) oder Husten, Giemen, Pharyngitis, laufende oder verstopfte Nase, Nebenhöhlenbeschwerden, Ohrenschmerzen oder -infektion, Kopf- oder Gliederschmerzen • FRI-bezogene ärztliche Konsultationen (in Arztpraxen oder Notfallambulanzen) durch Erwachsene oder Kinder • FRI-bezogener Medikamentenerwerb, wie OTC-Medikation, pflanzliche oder Naturheilmittel, verschriebene Medikamente, sowie Inhalativa • Anzahl der FRI-bezogenen Schulfehlzeiten sowie die Anzahl der von den Erwachsenen versäumten Arbeitstage für diese Sieben-Tage-Periode
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Über die entsprechende Influenzasaison hinweg
Compliance	Nicht explizit berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<p>Auszug aus den Ergebnissen der Fragebogen-basierten Analysen:</p> <p>durchschnittliche Rate von medizinischen Konsultationen pro 100 Kinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsschule: 5,6 • Zwei Kontrollschulen: 15,3 und 18,3 (p<0,0008) <p>Durchschnittliche Rate von Notaufnahme-Besuchen pro 100 Kinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsschule: 0 • Zwei Kontrollschulen: 1,7 und 1,0 (p=0,29) • In Bezug auf die Schulfehlzeiten gab es zwischen Interventions- und Kontrollschule keine statistisch signifikanten Unterschiede. Beim Interventionsschulernen Vergleich der Schüler, die LAIV-T erhalten haben versus der Schüler, die keine Impfung erhalten haben, fanden sich Hinweise auf eine stärkere absolute Zunahme der Schulfehlzeiten bei den Schülern ohne Impfung (p=0.045)
Ergebnisse: Sicherheit	Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	Nicht explizit berichtet
Schlussfolgerungen der Autoren	Das Grundschul-Impfprogramm war verbunden mit signifikanten Reduktionen von FRI-bezogenen <i>Outcomes</i> in den Haushalten von Schülern der Interventionsschule. Dies sei besonders eindrucksvoll, da die Mehrzahl der Kinder eine intraepidemische Impfung erhalten hatte
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Zufallsauswahl der Zielschule, keine Verblindung oder Placebo-Kontrolle, möglicherweise zu Verzerrungen führend • Kleine Teilnehmeranzahl • Relativ niedrige Anwendungshäufigkeit der Impfung mit LAIV-T bei den Kindern der Interventionsschule, möglicherweise der Vorsicht der Eltern zuzuschreiben, da dies eine neue Art der Impfung im ersten Jahr ihrer Zulassung war • Obwohl die Schulen regional geclustert waren, war nicht sicher, ob die Influenza die Haushalte der drei Schulen gleichermaßen betroffen hatte • Fragebogen-Response <50 %, in Interventionsschule am geringsten (43 %), unklar ob in dieser Schule vom Impfstatus abhängig (was zu vermuten ist) • Es fehlen Angaben zu potentiellen Störgrößen zwischen den analysierten Gruppen (lediglich für die Schulen findet sich eine Tabelle, relevant wäre aber ein Vergleich der Charakteristika der Fragebogen-Responder) • In der Interventionsschule finden sich Hinweise auf deutliche Unterschiede zwischen Schülern, die LAIV-T erhalten haben und Schülern, die keine Influenza-Impfung erhalten haben: Die Schulfehlzeiten waren in letztgenannter Gruppe vor der Impfung doppelt so hoch wie bei den Geimpften, was die Aussagekraft des Vergleichs von Geimpften und Nichtgeimpften stark einschränkt • Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollschulen in Bezug auf einige Fragebogen-<i>Outcomes</i> unplausibel hoch (z. B. ca. dreifach höhere Rate an Arzneimittel-Verschreibungen in den Kontrollschulen); Ergebnisse zum Teil nicht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen bezüglich Schulfehlzeiten

Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Durch MedImmune Inc, Gaithersburg, MD
FDA, Food and Drug Administration; GKID ₅₀ , Gewebekultur-infektiöse Dosis 50 %; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; OTC, rezeptfrei erhältliche Arzneimittel (<i>Over-the-counter</i>); -T, trivalent	

In der Influenzasaison 2003/2004 wurde in Maryland (USA) eine nichtrandomisierte, offene Studie durchgeführt. Dabei wurden in einer „Interventionsschule“ 481 gesunde Schüler ab fünf Jahren mit LAIV-T geimpft, bzw. in zwei „Kontrollschulen“ 565 bzw. 620 Kinder nicht geimpft. Die Studie diente in erster Linie als Machbarkeitsstudie (Pilotstudie der nachfolgend beschriebenen Studie von King *et al.* (2006)), jedoch auch bereits, um den Effekt auf die Influenza-bezogene Morbidität in den Haushalten der Schüler der Interventionsschule zu untersuchen. In einer definierten einwöchigen „Recall“-Periode wurden die Haushalte der Kinder nach verschiedenen Symptomen respiratorischer Erkrankungen, bzw. nach entsprechenden Inanspruchnahmen von Gesundheitsdienstleistungen, befragt.

In der Interventionsschule zeigte sich eine durchschnittliche Rate von 5,6 medizinischen Konsultationen pro 100 Kinder gegenüber Konsultationsraten von 15,3 bzw. 18,3 in den zwei Kontrollschulen. Zusätzlich gab es in der Interventionsschule eine durchschnittliche Rate von 0 Notaufnahmebesuchen pro 100 Kinder gegenüber Raten von 1,7 bzw. 1,0 in den zwei Kontrollschulen.

Die Studie weist erhebliche methodische Limitationen auf, von denen die wichtigsten in der obigen Tabelle aufgelistet sind. Zwei wesentliche Quellen für Selektionsbias sind zu beobachten. Erstens unterschieden sich die Schüler, die mit LAIV geimpft wurden, erheblich von den Kindern, die nicht geimpft wurden: bei letzteren waren die Schulfehlzeiten vor der Impfung mehr als doppelt so hoch wie in der geimpften Gruppe, was Vergleiche zwischen diesen beiden Gruppen erschwert. Dies gilt auch für die absolute Veränderung der Schulfehlzeiten von der *Baseline*, die als ein Wirksamkeitsparameter im Rahmen dieser Studie ausgewertet wurde. Unempfindlicher gegenüber Unterschiede im Basisrisiko sind relative Veränderungen, die hier aber nicht untersucht wurden. Zweitens existiert das Risiko eines erheblichen *Responsebias*, da <50 % aller ausgesandten Fragebögen von den Eltern zurückgeschickt wurden. Eine *Non-Responder-Analyse* wurde nicht durchgeführt; ebensowenig liegen Informationen darüber vor, ob der Impfstatus in der Interventionsschule die *Response* beeinflusste. Es erscheint naheliegend, dass insbesondere diejenigen Eltern die Fragebögen zurückschickten, deren Kind auch die Intervention erhalten hatte, während für die anderen Schulen andere Selektionsmechanismen wirksam gewesen sein könnten. Die beobachteten Unterschiede in einigen Zielparametern sind jedenfalls unplausibel hoch und können daher kaum alleine auf die Intervention zurückgeführt werden.

Aufgrund der erheblichen methodischen Einschränkungen wird die Studienqualität mit 2- eingeschätzt.

King *et al.* (2006)

Tabelle 60: Beschreibung der Studie King *et al.* (2006)⁸⁸

Land, Region, Ort	USA: Maryland, Texas, Minnesota, Washington State
Setting	Öffentliche Grundschulen („ <i>Elementary Schools</i> “; anderes Altersspektrum als z. B. in Deutschland)
Studienzeitraum	Influenzasaison 2004/2005
Zielgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • Schulkinder und deren Haushaltsmitglieder • 24 öffentliche Grundschulen in Maryland, Texas, und Minnesota sowie vier Bekenntnis- bzw. Konfessionsschulen im Bundesstaat Washington
Zielsetzung	Ermittlung von Effekten eines schulbasierten Influenza-Impfprogramms auf die geimpften Kinder und primär die Haushaltsmitglieder dieser Kinder

<p>Studiendesign</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmende Schulen wurden in Cluster von zwei oder drei Schulen gruppiert, die unter Berücksichtigung geografischer Charakteristika und dem ethnischen und sozioökonomischen Hintergrund der Schüler • In jedem der elf Cluster wurde eine Schule als „Interventionsschule“ ausgewählt und in dieser LAIV angeboten, während die anderen Schulen als „Kontrollschulen“ definiert wurden. Die „Interventionsschule“ wurde in sieben der Cluster zufallsbasiert ausgewählt, hingegen in den anderen vier Clustern durch die Schulträger bestimmt • Unmittelbar nach der Woche des vermuteten Höhepunktes der saisonalen Influenzaepidemie erhielten alle Haushalte mit Kindern in den Interventions- bzw. Kontrollschulen einen Fragebogen mit Fragen zu demografischen Charakteristika, zum Influenza-Impfstatus der Haushaltsmitglieder, zu den ILI-Symptomen der Haushaltsmitglieder während der vergangenen Woche • Es wurden Daten über Fehltage aus jeglichem Grund für jede Woche des Schuljahres für jede Schule gesammelt. Innerhalb der Interventionsschulen wurden die entsprechenden Raten separat erhoben für Schüler, die die Impfung erhalten bzw. nicht erhalten hatten • Zum Zeitpunkt der Impfung wurden die Eltern derjenigen Kinder, welche die Impfung in einer Interventionsschule erhalten sollten, zu Symptomen und medizinischer Inanspruchnahme der Impflinge befragt. Diese Erhebung wurde über die sieben auf die Impfung folgenden Tage wiederholt. Die Eltern wurden angewiesen, den Studienkoordinatoren alle ernsthaften Nebenwirkungen (SAE) zu berichten, welche innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung auftraten
<p>Statistisch-epidemiologische Auswertung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung des Fragebogens: Berechnung familienspezifischer Raten, Vergleich der Raten zwischen den Schulen unter Verwendung eines linearen <i>Mixed-effects</i>-Modells. Berücksichtigte unabhängige Variablen: Cluster, Schule, Staat, Intervention • Vergleich der Schulfehlzeiten in Interventions- und Kontrollschulen mittels Vergleich der Veränderung zwischen <i>Baseline</i> und Influenzaausbruchperioden • Keine Berücksichtigung potenzieller Störgrößen
<p>Ein-/Ausschlusskriterien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: alle gesunden Kinder älter als 5 Jahre • Ausschlusskriterien: nicht spezifiziert
<p>Teilnehmer/Fallzahlen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elf Interventionsschulen: 5.840 geimpfte Kinder • 17 Kontrollschulen: 9.451 nichtgeimpfte Kinder
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In den Schulen je ca. 69 % Weiße, 16 % Schwarze, 10 % Hispanics, 5% andere; gute Vergleichbarkeit der Sozialparameter • Die Vergleichbarkeit der Schulen in Bezug auf Fragebogen-<i>Responder</i> war für die berichteten Variablen gut, es fehlten aber viele Variablen, die einen Zusammenhang mit den untersuchten <i>Outcomes</i> haben könnten
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV-T: FluMist[®], gekühlt, intranasale Applikation • Verabreichung durch Studienschwestern in der Influenzasaison 2004/2005 während der regulären Schulstunden • Kindern unter neun Jahren, die zuvor noch nie diese Impfung erhalten hatten, wurde sechs bis zehn Wochen nach der ersten Impfung eine zweite angeboten
<p>Zielparameter</p>	<p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berichtet durch die Eltern: ILI, definiert als Fieber oder respiratorische Erkrankung beinhaltend eines oder mehrere der folgenden Symptome: laufende oder verstopfte Nase, Nebenhöhlenbeschwerden, Ohrenschmerzen oder -infektion, Husten, Halsschmerzen, Gliederschmerzen, Schüttelfrost oder Giemen <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berichtet durch die Eltern: ILI-Symptome der Impflinge, Medikation, Arztbesuche, Fehltage der Schüler in der Schule, Fehltage der Eltern auf der Arbeit • Berichtet durch die Schulen: Schulfehlzeiten (erhoben während des gesamten Studienzeitraums)

Beobachtungsdauer/ Follow-up	bezüglich der Wirksamkeit eine Woche nach Höhepunkt der Influenzasaison, bezüglich der Sicherheit sieben Tage (medizinische Ereignisse – weitere Definition) bzw. 42 Tage (SAE)
Compliance	nicht berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	Fieber oder ILI: <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: 1.220 Fälle / 7.892 Kinder (15,5 %) • Kontrolle: 2.874 Fälle / 14.017 Kinder (20,5 %) Hausarzt- oder Gesundheitszentrumsbesuch: <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Rate 7,3 / 100 Kinder • Kontrolle: Rate 11,4 / 100 Kinder (p<0,001) Notaufnahme: <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Rate 1,0 / 100 Kinder • Kontrolle: Rate 1,3 / 100 Kinder (p=0,31) Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Rate 0,3 / 100 Kinder • Kontrolle: Rate 0,1 / 100 Kinder (p=0,03)
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf erhöhte ILI-Rate sowie erhöhte Rate an Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln • Insgesamt vier SAE, die sich alle folgenlos zurückbildeten
Subgruppenanalysen	Getrennte Auswertung der vier beteiligten US-Bundesstaaten nur bei den Schulfehlzeiten
Schlussfolgerungen der Autoren	ILI waren signifikant seltener in den Haushalten der Interventionsschulen, verglichen mit den Haushalten der Kontrollschulen
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Fragebogen-Response war vergleichsweise hoch, allerdings in den Interventions- und Kontrollschulen unterschiedlich (Anzahl in die Analyse eingeschlossene Fragebögen: Interventionsschulen 71,8 % versus Kontrollschulen 78,9 %) • Es ist unklar, ob die Response an den Interventionsschulen von deren Teilnahme am Impfprogramm beeinflusst wurde (d. h. ob Eltern geimpfter Kinder bevorzugt antworteten). Ist dies der Fall, so könnte sich ein Selektionsbias ergeben, da sich geimpfte und nichtgeimpfte Kindern an den Interventionsschulen systematisch voneinander unterschieden (z. B. waren die Schulfehlzeiten bei Nichtgeimpften bereits vor der Impfung ca. 50 % höher als bei Geimpften) • Wesentliche Variablen, die zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der beiden Fragebogen-Response-Gruppen wichtig wären, werden nicht berichtet. Beispielsweise hätte man die Fragebogen-Responder in Bezug auf den objektiven Messparameter „Schulfehlzeiten vor Impfung“ untersuchen können, um einen Selektionsbias auszuschließen • Außer Cluster, Schule, Staat und Intervention wurden keine weiteren potenziellen Einflussfaktoren / Störgrößen in der Analyse berücksichtigt • Die Fragebogen-Ergebnisse stimmen nicht mit den objektiveren (da nicht durch Non-Response oder Reporting-Bias beeinflussten) Ergebnissen zu Schulfehlzeiten überein. (In Bezug auf Schulfehlzeiten konnte keinerlei Effekt der Impfung auf Schulebene nachgewiesen werden)
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> • Studie unterstützt durch MedImmune • Persönliche Unterstützung erhielten: Dres. Gaglani, Magder, McClure Moore, Neuzil und Rubin durch MedImmune; Dr. King durch Ross und Med-Immune; Dr. Englund durch Sanofi Pasteur, MedImmune und Chiron; Dr. Stoddard war während der Studie bei MedImmune angestellt
ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; -T, trivalent	

In der Influenzasaison 2004/2005 wurden zunächst 28 öffentliche Grundschulen in den US-Bundesstaaten Maryland, Minnesota, Texas und Washington State in elf vergleichbare Cluster von jeweils zwei bis drei Schulen aufgeteilt. In jedem dieser Cluster wurde eine Schule zufallsbasiert als „Interventionsschule“ ausgewählt und deren Schülern eine Impfung mit LAIV-T angeboten, während diese den Schülern der anderen Schulen nicht angeboten wurde. Unmittelbar nach dem Höhepunkt der laufenden Influenzaepidemie wurden alle Haushalte mit Kindern in den Interventions- bzw. Kontrollschulen unter anderem zu aufgetretenen Symptomen grippeähnlicher Erkrankungen (ILI) befragt. Ferner wurden die Eltern der geimpften Kinder über eine Woche nach der Impfung aktiv nach potenziellen Nebenwirkungen der Impfung befragt und wurden aufgefordert, gegebenenfalls noch nach der ersten Woche für bis zu sechs Wochen nach der Impfung auftretende potenzielle Nebenwirkungen zu melden.

In den elf Interventionsschulen wurden 5.840 Kinder, in den 17 Kontrollschulen 9.451 Kinder in die Auswertung einbezogen. In der Interventionsgruppe traten bei 15,5 von 100 Kindern Symptome auf, im Vergleich zu einer ILI-Rate von 20,5 in der Vergleichsgruppe, ein Arztbesuch fand bei 7,3 bzw. 11,4 von 100 Kindern statt, ein Aufsuchen der Notaufnahme bei 1,0 versus 1,3 von 100 Kindern – lediglich die Hospitalisierungsrate war in der Interventionsgruppe größer als in der Kontrollgruppe (0,1 versus 0,3; $p=0,03$).

Es fanden sich für die vorliegende Studie einige Limitationen, die in der Tabelle oben aufgeführt sind. Insbesondere können, wie für die Pilotstudie (King *et al.* (2005)), ein Selektionsbias der eingeschlossenen Haushalte durch *Response* bzw. *Non-Response* des Fragebogens und für den Vergleich der Geimpften mit den Nicht-Geimpften an den Interventionsschulen ein Selektionsbias in Bezug auf die Impfung eine Rolle spielen.

Die in der Publikation dargestellten Ergebnisse reichen nicht aus, um die methodischen Limitationen zu entkräften. Die Studienqualität wird daher mit 2- eingeschätzt.

Poehling *et al.* (2009)

Tabelle 61: Beschreibung der Studie Poehling *et al.* (2009)¹³⁰

Land, Region, Ort	USA: Tennessee, Knox County und Davidson County (ca. 180 Meilen westlich Knox County)
Setting	Schulbasiertes Influenza-Impfprogramm, Kliniken
Studienzeitraum	Influenzasaison 2006/2007
Zielgruppe	Kinder unter 13 Jahren
Zielsetzung	Primäres Studienziel: Untersuchung potenzieller Unterschiede des Anteils an Kindern mit ARI-Symptomen oder Fieber, die eine laborbestätigte Influenza aufweisen, zwischen Knox County und Davidson County.
Studiendesign	Bei Aufsuchen der Notaufnahme oder der Ambulanz der jeweiligen Kinderklinik aufgrund ARI-Symptomatik wurden Eltern befragt und virologische Tests durchgeführt
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich des Anteils an Kindern mit Influenza als Ursache einer ARI oder Fieber in den beiden <i>Counties</i> (im Sinne einer „proportionalen Morbidität“) Nullhypothese: Anteil von Kindern mit Influenza ist gleich in beiden <i>Counties</i>, getestet basierend auf Annahme einer Binomialverteilung des Anteils von Kindern mit Influenza als Ursache Schätzung der <i>County</i>-weiten Impfquoten wurde auf Basis des Impfstatus von Influenza-negativen Kindern mit einer ARI erhoben
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kinder unter 13 Jahren aus Knox County oder Davidson County, die die Notaufnahme oder die Ambulanz der Kinderklinik des jeweiligen <i>Counties</i> mit der elterlichen Angabe von ARI-Symptomen oder Fieber aufsuchten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Einschluss bereits während der letzten vier Tage Erziehungsberechtigte spricht kein Englisch / keine schriftliche Einwilligungserklärung des Erziehungsberechtigten bzw. von Kindern mit entsprechendem

	Alter bzw. Entwicklungsstand
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> • Knox County: von 532 einschließbaren Kindern wurden 443 (83 %) eingeschlossen – von 95 % konnte der Impfstatus erhoben werden • Davidson County: von 484 einschließbaren Kindern wurden 447 (92 %) eingeschlossen – von 100 % konnte der Impfstatus erhoben werden
Vergleichbarkeit der Gruppen	Eingeschlossene Kinder in Bezug auf die dargestellten Variablen vergleichbar
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • „Extensives“ schulbasiertes Impfprogramm im Interventions-County Knox, bei dem 48 % der Kinder aller öffentlichen bzw. Privatschulen geimpft wurden im Vergleich zum Kontroll-County Davidson, in welchem kein solches extensives Impfprogramm stattfand • Etwa die Hälfte der Kinder <9 Jahre erhielt die empfohlene zweite Impfung • LAIV-T: FluMist[®], gekühlt, intranasale Applikation
Zielparameter	ARI, laborbestätigte Influenza
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Surveillance von Nov. 2006 – April 2007
Compliance	Nicht berichtet
Ergebnisse: Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • 20 % der Kinder unter 13 Jahren mit ARI oder Fieber in beiden <i>Counties</i> während der Saison 2006/2007 hatten eine laborbestätigte Influenza • Der Anteil von Schulkindern mit Influenza war in beiden Counties vergleichbar ($p=0,14$) • Der Anteil von Vorschulkindern mit Influenza war in Knox County fast doppelt so hoch (18 % versus 10 %, $p=0,01$) wie in Davidson County, trotz in beiden Counties vergleichbarer Impfquote (unabhängig vom Schul-Impfprogramm bzw. aufgrund anderweitiger Impfempfehlungen für die Altersgruppe von 0,5–4 Jahren)
Ergebnisse: Sicherheit	Nicht berichtet
Subgruppenanalysen	0,5–4 Jahre, 5–8 Jahre, 9–12 Jahre
Schlussfolgerungen der Autoren	Unterschiede in der Impfquote der Kinder im Schulalter übersetzte sich nicht in niedrige Anteile von laborbestätigter Influenza in Knox County. Ein möglicher Grund dafür könnte die stärker ausgeprägte Influenzasaison in Knox County sein
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Relativ kleine Teilnehmerzahl • Schätzung der County-weiten Impfquoten wurde auf Basis des Impfstatus von Influenza-negativen Kindern mit einer ARI erhoben. Dieser Ansatz ist nur valide, wenn das Ereignis (Influenza-verursachte ARI) nur einen geringen Anteil an der Gesamtzahl von ARI hat; anderenfalls ist die Repräsentativität dieser Gruppe fraglich • Die Studienmethode bzw. der Endpunkt der proportionalen Morbidität ist anfällig für Verzerrungen durch regional unterschiedliche Verteilung der Erkrankungsursachen von Kindern mit ARI oder Fieber, das heißt, sie wird nicht nur von der Influenzaepidemie beeinflusst, sondern auch (und vor allem) von anderen ARI-Ursachen
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Finanzielle Unterstützung aus mehreren Quellen; unter anderem unterstützte ein <i>Grant</i> von MedImmune die Surveillance-Aktivitäten und die Datenanalyse in Knox County
ARI; akute respiratorische Erkrankung; LAIV, Lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; -T, trivalent	

In USA-Tennessee fand im Knox County während der Saison 2006/2007 ein schulbasiertes Influenza-Impfprogramm statt, dessen Effekt im Sinne einer Querschnittsstudie ausgewertet wurde bzw. mit dem benachbarten Davidson County, ohne Impfprogramm, verglichen wurde. Bei Aufsuchen einer Notaufnahme oder Kinderambulanz aufgrund ARI-Symptomatik oder Fieber von Kindern unter 13

Jahren wurden die Eltern unter anderem zum Impfstatus der Kinder befragt und Labortests auf Influenza durchgeführt.

In Knox County wurden 443 und in Davidson County 447 Kinder eingeschlossen. 20 % der Kinder unter 13 Jahren mit ARI oder Fieber in beiden *Counties* hatten laborbestätigte Influenza. Der Anteil von Schulkindern mit Influenza war in beiden *Counties* vergleichbar. Der Anteil von Vorschulkindern mit laborbestätigter Influenza war in Knox County, trotz in beiden Counties vergleichbarer Impfquote für diese Altersgruppe, fast doppelt so hoch wie in Davidson County. Die Autoren schreiben dies einer möglicherweise stärker ausgeprägten Influenzaepidemie in Knox County zu.

Die Studie weist erhebliche methodische Limitationen auf, die in der obigen Tabelle dargestellt sind. Als größte Limitation ist festzuhalten, dass die Studienmethodik anfällig für Verzerrungen durch regional unterschiedliche Verteilung der Erkrankungsursachen von Kindern mit ARI oder Fieber ist, das heißt, die proportionale Morbidität wird nicht nur von einer Influenzaepidemie beeinflusst, sondern auch (und vor allem) von anderen ARI-Ursachen. Eine Erhöhung der Rate einfacher grippaler Infekte würde zum Beispiel zu einem niedrigerem Anteil von Kindern mit Influenza an allen Kindern mit ARI führen und damit im Sinne der Studie in einer scheinbar „besseren Wirksamkeit“ der Influenza-Impfung resultieren.

Die Studienqualität wird aufgrund der aufgelisteten methodischen Einschränkungen mit 2- eingestuft.

Bei den nachfolgenden epidemiologischen Studien zur Sicherheit wird ebenfalls in Studien der Temple-Belton-Gruppe und der anderen Arbeitsgruppen unterteilt.

Sicherheit

Temple-Belton-Arbeitsgruppe

Piedra *et al.* (2005b)

Tabelle 62: Beschreibung der Studie Piedra *et al.* (2005b)¹³²

Land, Region, Ort	USA: Texas, Bell County, Temple und Belton
Setting	Allgemeine Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	<ul style="list-style-type: none"> • Fünf Influenzasaisons von 1998 bis 2002 • Das „Referenzjahr“ 1997/1998 diente dazu, MAARI-Raten in der Gemeinde als Referenz zu erfassen • in den folgenden vier Jahren 1998/1999 – 2001/2002 erfolgte der Einschluss der Kinder und die Analyse der Verläufe
Zielgruppe	Kinder ab 18 Monate in der Allgemeinversorgung
Zielsetzung	Überprüfung der Frage, ob LAIV bei Kindern, insbesondere <5 Jahren, sicher in der Anwendung ist
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Offene, nichtrandomisierte, gemeindebasierte Studie • Daten der Mitglieder des S&W-Gesundheitskonzerns wurden der SWHP-Datenbank entnommen; S&W-Nichtmitglieder wurden sechs Wochen nach der Impfung schriftlich oder telefonisch kontaktiert • Studienprinzip war der Vergleich von MAARI- und Asthma-Raten nach der Impfung mit den MAARI-Raten vor der Impfung in der Gruppe derselben Kinder im Sinne eines (modifizierten) <i>Risk-interval</i>-Designs
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Raten bestimmter Zielereignisse (inklusive MAARI, Asthma, Otitis media) in definierten Zeiträumen nach der Impfung (0–14 und 15–42 Tage) und vor der Impfung (Starttag des Impfprogramms bis zur Impfung) • Berechnung von IRR für die Risikoperioden (nach der Impfung) versus Referenzperioden (vor der Impfung) • Poisson-Regression; als zeitveränderliche Variablen zusätzlich Alter und „Zeitintervall“ (zur Modellierung des Einflusses der MAARI-Hintergrundraten) berücksichtigt

<p>Ein-/ Ausschlusskriterien</p>	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter 18 Monate – 18 Jahre <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedeutsame Hypersensitivität gegen Hühnereier, Beeinträchtigung des Immunsystems, Haushaltsmitglied mit Immunschwäche, chronische Grunderkrankung für die die inaktivierte Impfung empfohlen wird, bestehende oder unmittelbar geplante Schwangerschaft • Kinder ab zwei Jahren, wenn sie aktuell oder in den vergangenen zwölf Monaten wegen Asthma, überreagiblem Bronchialsystem, oder Giemen hospitalisiert waren • Kinder unter zwei Jahren, wenn sie aktuell oder in den vergangenen sechs Monaten entsprechend hospitalisiert waren • Kinder mit einer Vorgeschichte von Giemen oder mildem, intermittierendem Asthma (letzteres definiert als ohne Gebrauch von oralen oder inhalativen Kortikosteroiden bzw. Bronchodilatoren täglich oder alle zwei Tage zur Asthma-Kontrolle; ausgenommen nasaler Gebrauch von Kortikosteroiden oder belastungsabhängiges Asthma)
<p>Teilnehmer/ Fallzahlen</p>	<p>Geimpft wurde in den Altersgruppen 1,5–4; 5–9 und 10–18 Jahre; aufgeschlüsselt nach Impfstoffjahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1998/1999: 1.034, 1.696 und 1.568, gesamt 4.298 Dosen • 1999/2000: 1.318, 1.959 und 1.974, gesamt 5.251 Dosen • 2000/2001: 1.216, 1.891 und 2.043, gesamt 5.150 Dosen • 2001/2002: 961, 1.490 und 1.630, gesamt 4.081 Dosen • insgesamt 18.780 Dosen für 11.096 Kinder <p>davon wurden als S&W-Mitglieder analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1998/1999: 2.225 Kinder • 1999/2000: 2.524 Kinder • 2000/2001: 2.351 Kinder • 2001/2002: 1.571 Kinder • gesamt 8.671 Kinder
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<p>Nicht unmittelbar nachvollziehbar</p>
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Teilnehmer erhielten eine 0,5-mL-Dosis LAIV-T (ca. 10^7 GKID₅₀) per Nasenspray; gefroren, Nasenspray-Applikatoren für Einzeldosen • Jedes Jahr enthielt LAIV-T die drei Influenzavirus-Stämme, die antigenetisch denjenigen vergleichbar waren, welche von der FDA für die zugelassene inaktivierte Impfung empfohlen wurden. Im ersten und zweiten Impfstoffjahr (1998/1999) war die Formulierung des LAIV-T A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/05/97 (H3N2) und B/Beijing/184/93-like. Im dritten Impfstoffjahr (2000/2001) ersetzte A/New Caledonia/20/99 den vorherigen H1N1-Impfstamm. Im vierten Impfstoffjahr (2001/2002) ersetzten A/Panama/2007/99 (H3N2) und B/Sichuan/379/99-like die vorherigen H3N2- und B-Impfstämme
<p>Zielparameter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SAE • Gegebenenfalls Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung nach LAIV-Impfung, ermittelt als RR von MAARI¹ nach 0–14 Tagen bzw. 15–42 Tagen („Risikoperioden“) nach der Impfung, verglichen mit den entsprechend Raten vor der Impfung („Referenzperioden“) • Die ICD-9-Codes für MAARI schlossen ein: Otitis media und Sinusitis (381–383,461), Erkrankungen der oberen Atemwege (79, und 460–487) sowie der unteren Atemwege (464, 466, 480–487, 490–492, 494–496, 510–513, 515–516, 518, und 786.1). ICD-9-Codes für Asthma waren 493 und 486.07.
<p>Beobachtungsdauer/ Follow-up</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alle eingeschlossenen Teilnehmer wurden über sechs Wochen bezüglich SAE und Schwangerschaft überwacht • 95 % der LAIV-T-Impflinge konnten kontaktiert werden, um gegebenenfalls SAE 0–42 Tage nach Impfung zu erheben

Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht direkt anwendbar, allenfalls durch Betrachtung der – hier allerdings unter dem Sicherheitsaspekt erfassten – MAARI
Ergebnisse: Sicherheit	<p>In den vier Impfstoffjahren wurden insgesamt 42 SAE registriert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Impfstoffjahren (siehe oben): 10, 15, 11 und 6 • nach Zeitabstand nach der Impfung (0–14, 15–28 und 29–42 Tage): 10, 13 und 19 <p>In allen vier Impfstoffjahren kam es bei den Geimpften binnen 42 Tagen nach der Impfung nicht zu einer statistisch signifikant höheren MAARI-Rate (hingegen in einzelnen Subgruppen zu einer statistisch signifikant geringeren Rate) – jeweils gegenüber der Referenzzeit vor der Impfung. Gleiches galt auch, wenn MAARI nach Subkategorien aufgeschlüsselt wurde</p>
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen: Kinder 18 Monate – 4 Jahre, 5–9 Jahre, 10–18 Jahre • Vier Influenzasaisons 1998/1999–2001/2002 • 0–14 Tage bzw. 15–42 Tage nach Impfung
Schlussfolgerungen der Autoren	LAIV-T ist sicher für Kinder von 18 Monaten bis 18 Jahren. Die Hypothese, wonach LAIV-T bei Kindern unter fünf Jahren mit einer Zunahme an Asthmaereignissen assoziiert ist, kann durch die Studiendaten nicht gestützt werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für eine Neueinschätzung des Alterslimits bei Kindern für LAIV-T
Limitationen	Studiendesign ist ein modifiziertes <i>Risk-intervall</i> -Design, berücksichtigt als Referenzperiode aber nur den Zeitraum vor der Impfung und nicht zusätzlich noch Zeiträume nach den Risikoperioden (also nach der Impfung). Das Studiendesign ist anfällig für zeitveränderliche Confounder und liefert verzerrte Ergebnisse, wenn das Auftreten eines Zielereignisses die Wahrscheinlichkeit für die nachfolgende Impfung beeinflusst
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Finanziell unterstützt durch NIH-Grant UO1-AI41050 sowie durch Aviron (MedImmune Vaccines Inc; Mountain View, CA), die auch den in der Studie verwendeten Influenza-Impfstoff zur Verfügung stellte
FDA, Food and Drug Administration; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; IRR, <i>Incidence-rate-ratio</i> ; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung; SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; -T, trivalent; SWHP, <i>Scott & White Health Plan</i>	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurde über die vier aufeinanderfolgenden Influenzasaisons 1998/1999 bis 2001/2002 Kindern im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren LAIV-T angeboten. Die Impfungen wurden über sechs Wochen auf potenzielle Impfnebenwirkungen überwacht.

In allen vier Impfstoffjahren kam es bei den Geimpften nicht zu einer signifikant höheren Rate an MAARI bzw. SAE (hingegen in einzelnen Subgruppen zu einer signifikant geringeren Rate) – jeweils gegenüber der Referenzzeit vor der Impfung.

Beim Studiendesign handelt es sich um ein modifiziertes *Risk-intervall*-Design; es berücksichtigte als Referenzperiode aber nur den Zeitraum vor der Impfung und nicht zusätzlich noch Zeiträume nach den Risikoperioden (also nach der Impfung), wie es eigentlich für das *Risk-intervall*-Design beschrieben ist (z. B. Glanz *et al.* (2006)¹⁴²). Dieses könnte die Anfälligkeit der Studie für typische Verzerrungen dieses Studientyps erhöhen. Das *Risk-intervall*-Design liefert verzerrte Ergebnisse, wenn das Auftreten eines Zielereignisses die Wahrscheinlichkeit für die nachfolgende Impfung beeinflusst. Wenn also ein MAARI-Ereignis die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, dass sich die Eltern für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung bei ihrem Kind entscheiden, was durchaus plausibel erscheint, so wären die Ergebnisse der Studie (in Bezug auf MAARI) verzerrt. In Bezug auf Sicherheitsereignisse erscheint es besonders problematisch, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine Impfung durch das Ereignis *erhöht* wird, da dann die Raten dieses Ereignisses vor der Impfung (Referenzperiode) nach oben verzerrt wären. Konsequenz könnte sein, dass sich nach der Impfung dann wieder niedrigere Raten dieses Ereignisses finden (z. B. durch *Regression-to-the-mean*) und man scheinbar protektive Effekte der Impfung beobachtet. Ebenfalls problematisch ist es, wenn Kinder nur in Zeiten geimpft werden, in

denen sie besonders gesund erscheinen – dieses könnte auch den Zeitraum direkt nach der Impfung in entsprechender Weise beeinflussen und ebenfalls zu scheinbar protektiven Effekten der Impfung führen. In der vorliegenden Studie wurden in der Periode direkt nach der Impfung (0 bis 14 Tage) tendenziell protektive Effekte in Bezug auf MAARI festgestellt (in einigen Gruppen signifikant), nicht aber in der nachfolgenden Periode (15 bis 42 Tage). Da dieser Befund biologisch nicht plausibel erscheint, weist er auf eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse z. B. durch oben beschriebene Mechanismen hin.

Aufgrund der Anfälligkeit der Studie für Verzerrungen wird die Studienqualität mit 2- eingestuft.

Gagliani *et al.* (2008)

Tabelle 63: Beschreibung der Studie Gagliani *et al.* (2008)¹³¹

Land, Region, Ort	USA, Texas: Temple, Belton, Salado, Holland, Rogers, Troy, Academy, Heidenheim und Umgebung (Temple-Belton-Region mit 19.700 altersentsprechenden Kindern)
Setting	Allgemeine Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	Vier Influenzasaisons von 1998/1999 bis 2001/2002
Zielgruppe	Gesunde Kinder im Alter von 1,5 bis 18 Jahren
Zielsetzung	Sicherheit von LAIV bei Kindern im Alter von 1,5 bis 18 Jahren
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Offene Feldstudie <p>Die Gesamtkohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit mildem intermittierendem Asthma oder hyperreagiblem Bronchialsystem oder Giemen • Kinder ohne Anamnese von Giemen, Asthma oder mildem intermittierendem Asthma or hyperreagiblem Bronchialsystem oder Giemen (wurde analysiert, um das Risiko für Neuauftreten von Asthma nach LAIV einzuschätzen) • Studienprinzip war der Vergleich von MAARI- und Asthma-Raten nach der Impfung mit den MAARI-Raten vor der Impfung in der Gruppe derselben Kinder im Sinne eines (modifizierten) <i>Risk-interval</i>-Designs
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Raten bestimmter Zielereignisse (inklusive MAARI, Asthma, Otitis media) in definierten Zeiträumen nach der Impfung (0–14 und 15–42 Tage) und vor der Impfung (Starttag des Impfprogramms bis zur Impfung) • Berechnung von IRR für die Risikoperioden (nach der Impfung) versus Referenzperioden (vor der Impfung) • Poisson-Regression; als zeitveränderliche Variablen zusätzlich Alter und "Zeitintervall" (zur Modellierung des Einflusses der MAARI-Hintergrundraten) berücksichtigt
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesunde Kinder von 1,5 bis 18 Jahren • Patienten von S&W-Gesundheitszentren, die während der ersten vier Jahre teilnahmen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedeutsame Hypersensitivität gegen Hühnereier, Beeinträchtigung des Immunsystems, Haushaltsmitglied mit Immunschwäche, chronische Grunderkrankung für die die inaktivierte Impfung empfohlen wird, bestehende oder unmittelbar geplante Schwangerschaft • Kinder ab zwei Jahren, wenn sie aktuell oder in den vergangenen zwölf Monaten wegen Asthma, überreagiblem Bronchialsystem, oder Giemen hospitalisiert waren • Kinder unter zwei Jahren, wenn sie aktuell oder in den vergangenen sechs Monaten entsprechend hospitalisiert waren • Kinder mit einer Vorgeschichte von Giemen oder mildem, intermittierendem Asthma (letzteres definiert als ohne Gebrauch von oralen oder inhalativen Kortikosteroiden bzw. Bronchodilatoren täglich oder alle zwei Tage zur Asthma-Kontrolle; ausgenommen nasaler Gebrauch von Kortikosteroiden oder belas-

	tungsabhängiges Asthma)
Teilnehmer/ Fallzahlen	In den entsprechend Jahren wiesen mildes intermittierendes Asthma / Giemen auf (wurde noch speziell validiert): <ul style="list-style-type: none"> • 1998/1999: 454/3.406 (13 %) • 1999/2000: 656/3.748 (18 %) • 2000/2001: 656/3.609 (18 %) • 2001/2001: 430/2.908 (11 % – Anm.: aus den Zahlen ergeben sich jedoch 15 %)
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nicht unmittelbar nachvollziehbar
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV: gefroren in Nasenspray-Applikatoren für Einzeldosen; einzelne Dosis von LAIV 0,5 ml • Jedes Jahr enthielt LAIV die drei Influenzavirus-Stämme, die antigenetisch denjenigen vergleichbar waren, welche von der FDA für TIV ausgewählt wurden
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • ICD-Codes für ARI einschließlich denjenigen für Otitis media, Sinusitis und Erkrankungen der oberen und der unteren Atemwege, sowie Asthma, hyperreagiblem Bronchialsystem und Giemen • Medizinische Inanspruchnahmen, einschließlich Gesundheitszentren, Notaufnahmen und Krankenhaus • Alle ARI-Ereignisse, die ab dem Start der Impfkampagne bis sechs Wochen nach dem Ende der Rekrutierungsphase identifiziert wurden, und zwar für jedes der vier Studienjahre, wurden in die Analyse einbezogen
Beobachtungsdauer/ Follow-up	14 bzw. 42 Tage nach Impfung
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht anwendbar
Ergebnisse: Sicherheit	Bei den Kindern mit mildem intermittierendem Asthma / Giemen wurden die MAARI-Raten nach Impfung verglichen mit den Referenzzeiten vor der Impfung, jeweils pro 10.000 Kinder-Tage. Dabei zeigten sich in allen drei Altersgruppen keine signifikant höheren MAARI-Raten; jedoch in einzelnen Subgruppen signifikant niedrigere Raten. Dies galt auch für die Subanalyse der Asthma-Exazerbationen
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen 1,5–4, 5–9 und 10–18 Jahre • Vier Impfstoffjahre
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • LAIV war für Kinder von 1,5 bis 18 Jahren mit oder ohne mildem intermittierendem Asthma, hyperreagiblem Bronchialsystem oder Giemen sicher und wurde gut vertragen • die Verabreichung von LAIV erhöhte nicht das Risiko für eine Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen wegen ARI oder akuter Asthma-Exazerbation • Kinder mit mildem intermittierendem Asthma / Giemen hatten kein erhöhtes Risiko für eine medizinische Inanspruchnahme wegen MAARI oder akuter Asthma-Exazerbation, weder bei der ersten Dosis noch nach zwei bis vier anschließenden jährlichen Dosen (Anm.: bei erneuten saisonalen Impfungen). • Bei Kindern ohne eine Vorgeschichte von Giemen führte LAIV nicht zu Neuauftreten von Asthma • LAIV kann sicher an Kinder von 1,5 bis 18 Jahren mit mildem intermittierendem Asthma / Giemen oder hyperreagiblem Bronchialsystem, oder an Kinder ohne eine solche Vorgeschichte, verabreicht werden
Limitationen	Studiendesign ist ein modifiziertes <i>Risk-intervall</i> -Design, berücksichtigt als Referenzperiode aber nur den Zeitraum vor der Impfung und nicht zusätzlich noch Zeiträume nach den Risikoperioden (also nach der Impfung) (Genauerer siehe Beschreibung bei Piedra <i>et al.</i> (2005b) ¹³²)

Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Nicht direkt benannt, aber Mitarbeitern von Aviron und MedImmune Vaccines Inc. wird gedankt
ARI, akute respiratorische Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; ICD, International Classification of Diseases; IRR, <i>Incidence-rate-ratio</i> ; MAARI, ärztlich behandelte akute Atemwegserkrankung	

In der Temple-Belton-Region (USA, Texas) wurde über die vier aufeinanderfolgenden Influenzasaisons 1998/1999 bis 2001/2002 Kindern im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren LAIV-T angeboten. Die Impfungen wurden über sechs Wochen auf potenzielle Impfnebenwirkungen überwacht. Insbesondere wurden dabei diejenigen Kinder berücksichtigt, welche mildes Asthma bzw. ein hyperreagibles Bronchialsystem aufwiesen – versus Kinder ohne diese Vorgeschichte.

In allen drei Altersgruppen zeigten sich keine signifikant höheren MAARI-Raten; hingegen in einzelnen Subgruppen signifikant niedrigere Raten. Dies galt auch für die Subanalyse der Asthma-Exazerbationen.

Bezüglich der Limitationen der Studie wird auf die Publikation von Piedra *et al.* (2005b) (siehe Tabelle 62) verwiesen. Auch in der vorliegenden Studie fanden sich in einigen Jahren und Alterssubgruppen (speziell bei den Kindern im Alter von 1,5 bis vier Jahren) Hinweise auf unplausible, stark protektive Effekte der Impfung, die tendenziell direkt nach der Impfung (null bis 14 Tage) stärker ausgeprägt waren als für das gesamte Zeitfenster von null bis 42 Tagen.

Aufgrund der Anfälligkeit der Studie für Verzerrungen wird die Studienqualität mit 2- eingestuft.

Epidemiologische Studien anderer Arbeitsgruppen

Mears *et al.* (2009)

Tabelle 64: Beschreibung der Studie Mears *et al.* (2009)⁸⁹

Land, Region, Ort	USA: Illinois, Chicago
Setting	Innerstädtische <i>High-School</i> in Chicago
Studienzeitraum	Influenzasaison 2006/2007
Zielgruppe	Kinder im Alter von elf bis 17 Jahren
Zielsetzung	Zwei Hauptziele: <ul style="list-style-type: none"> • Einschätzung der Wirksamkeit von LAIV-T hinsichtlich Verringerung von Schulfehlzeiten • Einschätzung der Akzeptanz von LAIV-T versus TIV unter Heranwachsenden
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Die Impfung erfolgte zwischen dem 27. November und dem 15. Dezember 2006 • Falls ein Schüler kein LAIV-T wünschte oder aus medizinischen Gründen nicht eingeschlossen werden konnte, wurde ihm TIV angeboten • Kontrolle: TIV oder keine Impfung
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben zur geplanten Auswertung von AE
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter von elf bis 17 Jahren • Schriftliche Einwilligungserklärung des Erziehungsberechtigten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma, jegliche chronische respiratorische Probleme • Diabetes mellitus • Vorbestehendes Guillain-Barré-Syndrom • Vorgeschichte von allergischen Reaktionen auf eine Impfung, Hypersensitivität gegen Hühnerei (bei dieser wurden die Schüler auch von TIV ausgeschlossen)

	<ul style="list-style-type: none"> Beeinträchtigte Immunkompetenz
Teilnehmer/ Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> 417 Schüler an der Schule, 377 im Juni 2007 noch eingeschrieben bzw. zur Auswertung verfügbar, 361 noch eingeschlossen nach Ausschluss der „Ausreißer“ (mit Fehlzeiten >2 SD oberhalb des Durchschnitts), 165 mit Einverständnis Schließlich 127 mit erfolgter Impfung
Vergleichbarkeit der Gruppen	Weitgehend vergleichbar, auffallend ein deutlich höherer Anteil von alleinerziehenden Müttern bzw. sonstigen Erziehungsberechtigten bei der TIV-Gruppe – als möglicher Indikator für niedrigeren sozialen Status in dieser Gruppe
Intervention	LAIV-T (ohne nähere Angabe)
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> Schulfehlzeiten von Januar bis Juni 2007 Akute AE unmittelbar nach der Impfung
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit (bezüglich Fehlzeiten): Januar bis Juni 2007 Sicherheit (bezüglich AE): innerhalb 15 Minuten nach Verabreichung der Impfung
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Die Influenzaschutzimpfung hatte einen signifikanten Effekt auf die mittleren Schulfehlzeiten. Schüler, welche LAIV-T erhielten, hatten signifikant weniger Fehlzeiten verglichen mit denjenigen, welche gar keine Impfung erhielten ($p=0,027$) bzw. verglichen mit denjenigen, welche TIV erhielten ($p=0,039$)
Ergebnisse: Sicherheit	Von den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten wurden keine Nebenwirkungen angegeben, weder für LAIV-T noch für TIV. Bei keinem Schüler wurde eine allergische Reaktion beobachtet (Anm.: wohl bezogen auf die unmittelbare Beobachtung nach Impfung)
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> Geringere Schulfehlzeiten in der LAIV-T-Gruppe gegenüber Schülern in der Gruppe mit TIV oder ohne Influenzaschutzimpfung, was eine möglicherweise bessere Wirksamkeit von LAIV versus TIV bei Heranwachsenden bedeutet Bei Schülern, die aufgrund vorbestehender medizinischer Gründe kein LAIV-T sondern TIV erhielten, konnten gegebenenfalls Komplikationen wegen dieser medizinischen Gründe zu mehr Schulfehlzeiten geführt haben
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Kleine Studiengröße, daher geringe statistische Power zur Identifizierung von Unterschieden in der Häufigkeit von AE keine systematische Erfassung der AE, da nur Neben aspekt in der Studie Keine Korrektur von Gruppenunterschieden vorgesehen
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	800 USD Materialkosten für die Studie seitens Aviron (MedImmune Vaccines Inc; Mountain View, CA); die Impfungen wurden finanziert vom Chicago Department of Public Health
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; SD, Standardabweichung; -T, trivalent; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine; AE, unerwünschtes Ereignis	

Mears *et al.* (2009) untersuchten als Hauptzielparameter zwar Schulfehlzeiten, jedoch auch einen kleinen Aspekt bezüglich Sicherheit untersucht, weswegen diese Arbeit hier unter „Sicherheit“ geführt wird, insbesondere, weil sie auf akute Nebenwirkungen fokussiert. In einer *High-School* in Chicago wurde in der Saison 2006/2007 Schülern LAIV-T angeboten. Das Hauptzielkriterium waren Schulfehlzeiten, jedoch wurden, als Nebenkriterium, auch gegebenenfalls akute AE unmittelbar nach der Impfung dokumentiert.

Bei insgesamt 127 Teilnehmern wurden keine AE angegeben, weder für LAIV-T noch für TIV. Bei keinem Schüler wurde eine allergische Reaktion beobachtet.

Hauptlimitationen sind die geringe Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer, sowie die fehlende systematische Erfassung von AE.

Aufgrund der Limitationen in Bezug auf die Erfassung von AE wird die Studieuqualität mit 2- eingeschätzt.

Baxter *et al.* (2012)

Tabelle 65: Beschreibung der Studie Baxter *et al.* (2012)¹³³

Land, Region, Ort	USA: Colorado, Nord-Kalifornien und Hawaii
Setting	Impfung mit LAIV-T als Teil der medizinischen Routineversorgung; Krankenkassendaten aus der üblichen Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	Fünf Influenzasaisons von 2003/2004 bis 2007/2008
Zielgruppe	Kinder von fünf bis 17 Jahren ohne wesentliche Grunderkrankungen
Zielsetzung	Einschätzung der Sicherheit von LAIV-T
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Kohortenstudie, Auswertung von Krankenversicherungsdaten (KP- Impfregeister) • Vergleich von LAIV-T-Geimpften mit drei Kontrollgruppen: innerhalb der Kohorte (=modifiziertes <i>Risk-intervall-Design</i>); 1:1 <i>gematchte</i> TIV-geimpfte Kontrollen; 1:1 <i>gematchte</i> Kontrollen ohne Influenzaschutzimpfung • Matchingfaktoren: Region; Geschlecht; Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen vor der Impfung; Zentrum (nur teilweise); Dosis-Anzahl (erste oder zweite Dosis der Influenza-Impfung)
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von relativen Risiken (unadjustiert) und Hazard Ratios (adjustiert für Matchingfaktoren und saisonale Veränderungen in der Hintergrundrate der Ereignisse) für die LAIV-T-Gruppe versus den drei Kontrollgruppen • Beim within-cohort Vergleich wurden als Risikoperioden 0-3 Tage nach Impfung und 0-21 Tage nach Impfung definiert; als Referenzperioden fungierten Kontrollperioden 4-42 Tage nach der Impfung bzw. 22-42 Tage nach der Impfung
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alter von fünf bis 17 Jahren Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Grunderkrankungen, die ein hohes Erkrankungsrisiko bedeuten wie Krebs, Zustand nach Organtransplantation, Diabetes mellitus, sowie Krankheiten des Stoffwechsel, des Blutes, der Leber, der Niere, und kardopulmonale Erkrankungen (für welche LAIV-T jeweils nicht empfohlen wurde) • Oben genannte Personen wurden über Gesundheitsdatenbanken identifiziert und von der Analyse in allen Kohorten ausgeschlossen
Teilnehmer/Fallzahlen	Insgesamt wurden 43.702 Personen mit insgesamt 53.369 Impfdosen LAIV-T vom Ann Arbor-Stamm während der fünf Influenzasaisons geimpft: <ul style="list-style-type: none"> • 5–8 Jahre: 44,1 % der LAIV-Dosen • 9–17 Jahre: 55,9 % der LAIV-Dosen Eine vergleichbare Anzahl Personen erhielt insgesamt 48.683 Impfdosen TIV: <ul style="list-style-type: none"> • 5–8 Jahre: 43,8 % der TIV-Dosen • 9–17 Jahre: 56,2 % der TIV-Dosen 53.366 ungeimpfte Personen als gematchte Kontrollen
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gruppen in Bezug auf Matchingfaktoren erwartungsgemäß vergleichbar; keine Angaben zu weiteren Variablen / Charakteristika verfügbar
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Kommerziell verfügbarer LAIV-T wurde jährlich durch MedImmune zur Verfügung gestellt, kommerziell verfügbarer TIV wurde durch KP im Rahmen der Routineversorgung eingekauft • Personen von fünf bis acht Jahren konnten eine oder zwei LAIV-T-Dosen erhalten, in Übereinstimmung mit Influenza-Impfempfehlungen, wonach Personen ab neun Jahren nur eine Impfdosis erhalten sollten Drei nichtrandomisierte Kontrollgruppen:

	<ul style="list-style-type: none"> • „Innerhalb der Kohorte“ (Selbstkontrolle) • Gematchte Kontrollen, die TIV erhielten • Gematchte ungeimpfte Kontrollen
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • MAE • Spezielle SAE: Anaphylaxie, Urtikaria, Asthma, Giemen, PSDI • Seltene AE, die potenziell durch Wildtyp-Influenza ausgelöst wurden • Medizinische Ereignisse, denen à priori ein möglicher kausaler Zusammenhang zur Impfung zugeschrieben werden konnte, basierend auf der Pathophysiologie der Wildtyp-Influenza, wurden in fünf „Ereigniskategorien“ eingeteilt und kumulativ analysiert als PSDI, diese unterteilt in: <ul style="list-style-type: none"> - ARI (einschließlich Asthma und Giemen) - AGE - AW (über 180 Tage nachverfolgt) - SBI - Seltene Diagnosen, die potenziell mit Wildtyp-Influenza assoziiert sind • Surveillance für PSDI: 42 Tage • Ereignisraten wurden für 1.000 Personenmonate berechnet
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse in verschiedenen Zeitabständen nach der Impfung: • Risikointervalle von drei bzw. 21 Tagen nach Impfung • Verglichen mit Kontrollintervallen von vier bis 42 Tagen nach Impfung (für das Drei-Tage-Risikointervall) und 22 bis 42 Tagen nach Impfung (für ein 0 bis 21-Tages-Risikointervall)
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht anwendbar
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt 9.496 Vergleiche von Inzidenzraten zwischen LAIV- und TIV-Geimpften bzw. Nichtgeimpften: • n=372 (4 %) (307 MAE und 65 PSDI) statistisch signifikante Unterschiede – 204 mit höheren und 168 mit niedrigeren Inzidenzraten von LAIV- versus TIV-Empfängern • Nach Korrektur für multiples Testen (Bonferroni) verblieben 48 statistisch signifikante Vergleiche
Subgruppenanalysen	Altersgruppen von fünf bis acht Jahren und von neun bis 17 Jahren
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • SAE und Hospitalisierungen nach Impfung mit LAIV waren ungewöhnlich • Nur zwei SAE wurden als möglicherweise mit der Impfung im Zusammenhang stehend angesehen, wobei beide Personen eine entsprechende Vorgeschichte dieses Ereignisses oder vorbestehende Symptome aufwiesen; Anaphylaxie nach LAIV wurde nicht beobachtet, und Urtikaria drei Tage nach Impfung war ungewöhnlich • Verglichen mit den Kontrollgruppen traten MAE unter LAIV nicht häufiger auf • Die Ergebnisse stimmen überein mit Studienergebnissen vor der Zulassung
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Explorativer Charakter der Studie ohne Hypothesentestung • Große Anzahl statistischer Tests mit demzufolge schwieriger Interpretierbarkeit der Ergebnisse (Abgrenzung falsch positiver versus „echter“ Signale) • Unterschiede in den Ergebnissen möglicherweise aufgrund unterschiedlicher Ausgangsbedingungen in den nichtrandomisierten Kontrollgruppen (Selektionsbias) • Ungeimpfte Kontrollen unter Umständen mit allgemein geringerer Zugangswahrscheinlichkeit zu medizinischer Versorgung • Der Vergleich innerhalb der Kohorte ist methodisch limitiert durch seine Beschränkung auf eine Referenzperiode nach der Impfung (keine Referenzperiode vor der Impfung wie üblicherweise im Risk-intervall-Design)

Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Durch MedImmune; Rolle des Sponsors: MedImmune-Angestellte arbeiteten gemeinsam mit den Forschern am Studiendesign, an der Analyse und Interpretation der Daten, sowie am Review und an der Schlussredaktion
AGE, akute gastrointestinale Erkrankung; AW, Asthma und Giemen; KP, Kaiser Permanente; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAE, <i>medically attended events</i> ; PSDI, <i>prespecified diagnoses of interest</i> ; SBI, allgemeine bakterielle Infektion; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	

In den Influenzasaisons von 2003/2004 bis 2007/2008 wurden Krankenversicherungsdaten von Kindern im Alter von fünf bis 17 Jahren einer in mehreren US-Bundesstaaten tätigen Krankenversicherung ausgewertet. Verfolgt wurden die Verläufe bei jeweils über 40.000 Empfängern von LAIV-T bzw. TIV, im Vergleich zu ca. 50.000 ungeimpften Kontrollen. Als Zielparameter wurde insbesondere auf MAE bzw. SAE geachtet.

Bei einer sehr komplexen statistischen Auswertung bzw. Darstellung der Ergebnisse – insgesamt 9.496 Vergleiche von Inzidenzraten zwischen LAIV-T- und TIV-Geimpften bzw. Nichtgeimpften – fanden sich 372 (4 %) statistisch signifikante Unterschiede: 204 mit höheren und 168 mit niedrigeren Inzidenzraten von LAIV- gegenüber TIV-Empfängern, wobei SAE bzw. Hospitalisierungen bei LAIV-Empfängern die Ausnahme bildeten.

An Limitationen sind unter anderem möglicherweise unterschiedliche Ausgangsbedingungen in den nichtrandomisierten Kohorten bzw. unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zur medizinischen Versorgung seitens der ungeimpften Kontrollen zu nennen. Angaben zu (nicht-gematchten) Basischarakteristika der eingeschlossenen Kinder fehlen, was eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiengruppen verhindert. Die große Anzahl statistischer Tests führt, trotz prinzipieller Korrektur mit dem Bonferroni-Test, zu einer etwas schwierigen Interpretierbarkeit der Ergebnisse (Abgrenzung Zufallsbefund versus „echtes“ Signal). Insgesamt ist das Problem der Selektionsbias durch das *Matching* und Adjustieren in der vorliegenden Studie nicht ausreichend berücksichtigt worden, um von einem niedrigen Risiko für verzerrte Ergebnisse sprechen zu können.

Die Studienqualität wird daher als 2- eingeschätzt.

Toback *et al.* (2013)

Tabelle 66: Beschreibung der Studie Toback *et al.* (2013)¹³⁶

Land, Region, Ort	USA: Nord-Kalifornien
Setting	Impfung mit LAIV-T als Teil der medizinischen Routineversorgung; Krankenkassendaten aus der üblichen Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	Drei Influenzasaisons von 2007/2008 bis 2009/2010
Zielgruppe	Kinder von zwei bis fünf Jahren ohne wesentliche Grunderkrankungen
Zielsetzung	Erzielung einer breiteren Einschätzung der Sicherheit von LAIV (durch Auswertung aller Ereignisse bzw. zuvor spezifizierter Ereignisse in dieser jüngeren Altersgruppe)
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Beobachtungsstudie, Auswertung von Krankenversicherungsdaten (KP-Impfregister) • Vergleich von LAIV-T-Geimpften mit drei Kontrollgruppen: innerhalb der Kohorte (=modifiziertes <i>Risk-interval</i>-Design); 1:1 gematchte TIV-geimpfte Kontrollen; 1:1 gematchte Kontrollen ohne Influenzaschutzimpfung • Matchingfaktoren: Region; Alter (in Monaten)
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von IRR und HR (COX-Regression; adjustiert für Geschlecht, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und saisonale Veränderungen in der Hintergrundrate der Ereignisse) für die LAIV-Gruppe versus den drei Kontrollgruppen • Beim Vergleich innerhalb der Kohorte wurden als Risikoperioden 0-3 Tage nach Impfung und 0-21 Tage nach Impfung definiert; als Referenzperioden fungierten Kontrollperioden 4-42 Tage nach der Impfung bzw. 22-42 Tage nach der Impfung

Ein-/ Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter von 24 bis 59 Monaten <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Grunderkrankungen, die ein hohes Erkrankungsrisiko bedeuten wie Krebs, Zustand nach Organtransplantation, Diabetes mellitus, sowie Krankheiten des Stoffwechsel, des Blutes, der Leber, der Niere, und kardopulmonale Erkrankungen (für welche LAIV-T jeweils nicht empfohlen wurde) • Oben genannte Personen wurden über Gesundheitsdatenbanken identifiziert und von der Analyse in allen Kohorten ausgeschlossen
Teilnehmer/ Fallzahlen	<p>Insgesamt 28.226 Personen im Alter von 24 bis 59 Monaten, darunter 8.126 Personen von 24 bis 35 Monaten (Anm.: daraus errechnen sich 20.100 Kinder von 36 bis 59 Monaten), wurden mit 33.443 Dosen LAIV-T während der drei Studiensaisons geimpft</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24–35 Monate: 8.655 Dosen (25,9 % der LAIV-Dosen) • 36–59 Monate: 24.788 Dosen (74,1% der LAIV-Dosen) • Eine Dosis: 32.261 (96,5 % der LAIV-Dosen) • Zwei Dosen: 1.182 (3,5 % der LAIV-Dosen) <p>27.937 Empfänger von (ausschließlich) TIV und 25.981 (ausschließlich) ungeimpfte Personen dienten als gematchte Kontrollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TIV gesamt 30.815 Dosen • 24–35 Monate: 8.184 Dosen (26,6 % der TIV-Dosen) • 36–59 Monate: 22.631 Dosen (73,4 % der TIV-Dosen) <p>ungeimpfte Kontrollen: gesamt 28.766</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24–35 Monate: 7.350 (25,6 %) • 36–59 Monate: 21.416 (74,5 %)
Vergleichbarkeit der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf Alter und Geschlecht vergleichbar • In Bezug auf Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen war der Anteil von Kindern mit hoher Inanspruchnahme (mindestens zwei Besuche) bei TIV-geimpften Kindern etwas höher als bei LAIV-geimpften Kindern (39 % versus 35 %)
Intervention	<p>LAIV-T (keine näheren Angaben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder im Alter von 24 bis 59 Monaten, die im Rahmen der medizinischen Routineversorgung mit LAIV geimpft wurden, wurden über die KP-Impfregister identifiziert <p>Drei nichtrandomisierte Kontrollgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Innerhalb der Kohorte“ (Selbstkontrolle) • Gematchte Kontrollen, die TIV erhielten • Gematchte ungeimpfte Kontrollen
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • MAE einschließlich aller medizinischen Diagnosen, die mit Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung verbunden waren • SAE: Anaphylaxie, Urtikaria, Asthma, Giemen, PSDI, seltene Ereignisse, die potenziell mit Wildtyp-Influenza assoziiert sind • Ereignisraten wurden pro 1.000 Personenmonate berechnet
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<p>Ereignisraten in verschiedenen Zeitabständen nach der Impfung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikointervalle von drei bzw. 21 Tagen nach Impfung wurden verglichen mit Referenzintervallen von vier bis 42 Tagen nach Impfung und 22 bis 42 Tagen nach Impfung
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht anwendbar

Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Unter den mit LAIV geimpften Kindern traten keine Todesfälle auf • innerhalb 42 Tage nach Impfung wurden bei 29 Personen insgesamt 30 SAE beobachtet • MAE-Inzidenzraten von 0,91; 1,14 und 0,62 pro 1.000 Personenmonate bei LAIV-Empfängern, TIV-Empfängern und nichtgeimpften Personen • Nach Korrektur für multiples Testen (Bonferroni) verblieben 81 statistisch signifikante Vergleiche. Hinweise auf ein erhöhtes Risiko gab es für Giemen / Kurzatmigkeit bei LAIV-geimpften Kindern im Alter von 24 bis 59 Monaten und 36 bis 59 Monaten im Vergleich zu nichtgeimpften Kindern (dieses Signal fand sich nicht für den Vergleich versus TIV oder den Vergleich innerhalb der Kohorte)
Subgruppenanalysen	Altersgruppen 24 bis 35 Monate und 36 bis 59 Monate
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • SAE und Hospitalisierungen nach Impfung mit LAIV waren ungewöhnlich • Kein Muster von MAE, einschließlich MAE bezogen auf Asthma oder Giemen, ließ bei LAIV ein klinisch bedeutsames Sicherheitssignal vermuten • Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit klinischen Studien (Bergen <i>et al.</i> (2004), Belshe <i>et al.</i> (1998) und Belshe <i>et al.</i> (2000a))
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Explorativer Charakter der Studie ohne Hypothesentestung • Große Anzahl statistischer Tests mit demzufolge schwieriger Interpretierbarkeit der Ergebnisse (Abgrenzung Zufallsbefund vs. „echtes“ Signal) • Unterschiede in den Ergebnissen möglicherweise aufgrund unterschiedlicher Ausgangsbedingungen in den nichtrandomisierten Kontrollgruppen (Selektionsbias: z. B. ungeimpfte Kontrollen unter Umständen mit allgemein geringerer Zugangswahrscheinlichkeit zu medizinischer Versorgung) • Der Vergleich innerhalb der Kohorte ist methodisch limitiert durch seine Beschränkung auf eine Referenzperiode nach der Impfung (keine Referenzperiode vor der Impfung, wie üblicherweise im <i>Risk-intervall-Design</i>)
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	Gesponsert durch MedImmune, LLC. Rolle des Sponsors: Angestellte von MedImmune arbeiteten gemeinsam mit den Forschern am Studiendesign, an der Analyse und Interpretation der Daten, sowie am Review und an der Schlussredaktion. MedImmune bezahlte teilweise die Leistungen der KP-Angestellten Dr. Baxter, Dr. Eaton, Mr. Hansen, Ms. Aukes, and Mr. Lewis; KP-Autoren erhielten „consultancy compensation“ für ihre Arbeit am Manuskript
HR, <i>Hazard ratio</i> ; IRR, <i>Incidence rate ratio</i> ; KP, Kaiser Permanente; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; MAE, <i>medically attended events</i> ; PSDI, <i>prespecified diagnoses of interest</i> ; SAE, schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	

In Ergänzung der Arbeit von Baxter *et al.* (2012), die von der selben Arbeitsgruppe stammt, werden bei dieser Arbeit die AE (MAE, SAE) von LAIV-T bei Kindern von zwei bis fünf Jahren in den Influenzasaisons 2007/2008 bis 2009/2010 untersucht, ebenso durch Auswertung von Krankenversicherungsdaten.

28.226 Kinder im Alter von 24 bis 59 Monaten (8.126 Kinder 24 bis 35 Monate, 20.100 Kinder 36 bis 59 Monate) wurden mit 33.443 Dosen LAIV-T geimpft, versus einer vergleichbaren Anzahl von TIV-Empfängern bzw. ca. 25.000 Ungeimpften jeweils als Kontrollen. Bei MAE gab es für LAIV keine klinisch relevanten Muster, auch nicht bei Zeichen von Atemwegobstruktionen (hier nur Signale im Vergleich mit Ungeimpften, nicht hingegen im Vergleich zu TIV-Geimpften oder im Rahmen des Vergleiches innerhalb der Kohorte). Es ergaben sich MAE-Inzidenzraten von 0,91 und 1,14 pro 1.000 Personenmonate und 0,62 SAE pro 1.000 Personenmonate bei LAIV-Empfängern, TIV-Empfängern und nichtgeimpften Personen.

An Limitationen sind unter anderem die möglicherweise unterschiedliche Ausgangsbedingungen in den nichtrandomisierten Kohorten bzw. unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zur medizinischen Versorgung seitens der ungeimpften Kontrollen zu nennen. Angaben zu (nicht-gematchten) Basischarakteristika der eingeschlossenen Kinder fehlen, was eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiengruppen verhindert. Die große Anzahl statistischer Tests führt zu einer schwierigen Interpretier-

barkeit der Ergebnisse (Abgrenzung Zufallsbefund versus „echtes“ Signal). Insgesamt wurde das Problem des Selektionsbias durch das *Matchen* und Adjustieren in der vorliegenden Studie nicht ausreichend berücksichtigt worden, um von einem niedrigen Risiko für verzerrte Ergebnisse sprechen zu können.

Die Studienqualität wird daher als 2- eingeschätzt.

Tennis *et al.* (2011)

Tabelle 67: Beschreibung der Studie Tennis *et al.* (2011)¹³⁴

Land, Region, Ort	USA (ohne regionale Begrenzung)
Setting	Krankenkassendaten im Rahmen der üblichen Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	Zwei Influenzasaisons 2007/2008 und 2008/2009
Zielgruppe	Kinder der Allgemeinbevölkerung <60 Monaten, die im Studienzeitraum in einem <i>Health Insurance Plan</i> eingeschrieben waren und LAIV-T oder TIV erhielten
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> Quantifizierung der Raten der LAIV-T-Impfung in dieser Population über drei Influenzasaisons hinweg (zur dritten Saison vergleiche Tennis <i>et al.</i> (2012)) Quantifizierung der Besuche in Notaufnahmen oder Hospitalisierungen innerhalb 42 Tagen nach Impfung mit LAIV-T Jeweils verglichen mit TIV
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> Retrospektive Kohortenstudie mit vier Kohorten Alle Analysen der Impfquoten bzw. die Evaluation der zu bewertenden Endpunkte schloss nur die erste Influenzaschutzimpfung in der jeweiligen Saison ein (obwohl Kinder unter neun Jahren, die zuvor noch nicht geimpft worden waren, in Übereinstimmung mit den entsprechend Empfehlungen, möglicherweise zweimal geimpft wurden)
Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> Berechnung von Ereignisraten der Zielparameter in den vier Kohorten, stratifiziert nach Art der Impfung (LAIV oder TIV) inklusive 95 %-Konfidenzintervallen Kein formaler Vergleich der Ereignisraten unter LAIV und TIV mittels Berechnung von RR oder ähnlichen Parametern, aber weitergehende Analysen waren geplant, wenn eine höhere Ereignisrate unter LAIV beobachtet wurde (was einen impliziten Vergleich LAIV versus TIV voraussetzt)
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Kinder im Alter von <60 Monaten, die während des Studienzeitraums LAIV or TIV erhielten, in einem <i>Health Insurance Plan</i> eingeschrieben waren, Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen hatten, welche durch MarketScan[®] (Thomson Reuters, New York, NY, USA) ausgewertet wurden Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Nicht explizit angegeben
Teilnehmer/Fallzahlen	<ul style="list-style-type: none"> Kohorte 1: alle Kinder unter 24 Monaten (Kohorten 2–4 mit den Kindern 24 bis 59 Monate) Kohorte 2: mit Asthma (das heißt, mit Diagnose und Behandlung von Asthma in den vergangenen 12 Monaten) Kohorte 3: mit rezidivierendem Giemen (das heißt, mit einer entsprechenden Behandlung mindestens einmal in den vergangenen zwölf Monaten, jedoch ohne Diagnose eines Asthma) Kohorte 4: mit Immunschwäche (das heißt, mit einer relevanten Diagnose diesbezüglich, sowie dem Gebrauch von Kortikosteroiden oder von immunsuppressiven Medikamenten)

Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine Angaben zu Charakteristika der mit LAIV bzw. TIV geimpften Kinder. Aus der Anzahl eingeschlossener Kinder je Altersgruppe und Kohorte lässt sich berechnen, dass der Anteil von Kindern <24 Monate in der TIV-Gruppe deutlich höher war als in der LAIV-Gruppe (40,6 % vs. 1,1 %); ebenso war der Anteil von Kindern mit Asthma in der TIV-Gruppe höher (4,3 % versus 2,6 %). Ob es innerhalb der Gruppe der Kindern von 24 bis 59 Monaten ebenfalls Altersunterschiede zwischen LAIV und TIV gab, wird nicht berichtet. Ebenso fehlen Angaben zu anderen Basischarakteristika.
Intervention	Impfung mit LAIV oder TIV (jeweils ohne nähere Angabe) in allen Kohorten
Zielparameter	<p>Relevante Endpunkte: einmaliges Aufsuchen der Notfallambulanz oder Hospitalisierung, in Verbindung mit einer dem jeweiligen Kostenträger gegenüber in Rechnung gestellten Diagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei den Kindern ≤24 Monaten (Kohorte 1): Erkrankungen des unteren Respirationstraktes • Bei den Kohorten mit Asthma und Giemen (Kohorten 2 und 3): spezifizierte Erkrankungen der unteren Atemwege mit bekanntem Risiko einer Exazerbation von Asthma und Giemen (Asthma-493.x, Akute Bronchiolitis-466.1x, Krupp-464.4, Influenza-487.x, Pneumonie 033.x, 480.x, 481, 482.x, 483.x, 484.x, 485, 486, 487.0 – Anm.: ohne Angabe des entsprechend ICD) • Innerhalb der Kohorte mit Immunschwäche (Kohorte 4): Infektionen
Beobachtungsdauer/ Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Die <i>Follow-up</i>-Zeit betrug bei allen Kohortenmitgliedern 42 Tage nach ihrer jeweiligen LAIV-Impfung • Für Kinder, welche während den jeweiligen Influenzasaisons altersmäßig einzuschließen waren (2007/2008 bzw. 2008/2009), wurden alle in Rechnung gestellten Diagnosen ab 1. August des vorangegangenen Jahres (also 2006 bzw. 2007) bis 31. März der jeweiligen Saison (also 2008 bzw. 2009) beigezogen
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht anwendbar
Ergebnisse: Sicherheit	<p>Anzahl Impfungen, Inanspruchnahmen von Notaufnahmen oder Hospitalisierungen, Raten jeweils pro 1.000 Impfungen:</p> <p><u>LAIV-T:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <24 Monate: n=138/2 Inanspruchnahmen, Rate 14,5 (95 %-KI 1,7–51,4) • 24–59 Monate: n=633/30 Inanspruchnahmen, Rate 47,4 (95 %-KI 32,2–67,0) <p><u>TIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <24 Monate: n=120.901/7.279 Inanspruchnahmen, Rate 60,2 (95 %-KI 58,9–61,6) • 24–59 Monate: n=17.723/1.191 Inanspruchnahmen, Rate 67,2 (95 %-KI 63,6–71,0)
Subgruppenanalysen	Entsprechend der Kohorten: Alter <24 Monate bzw. 24–59 Monate
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Inanspruchnahme von Notaufnahmen oder Hospitalisierungen innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung. Die höhere Häufigkeit von Notaufnahme-Besuchen und Hospitalisierungen bei den TIV-geimpften, - verglichen mit den LAIV-geimpften Kohorten lässt annehmen, dass erstere zum Zeitpunkt der Impfung generell einen schlechteren Gesundheitsstatus hatten. Das steht in Übereinstimmung damit, dass <i>Health Care Provider</i> den Gebrauch von LAIV vermieden bzw. bei Hochrisikokindern aktiv zum Gebrauch von TIV ermunterten • Über zwei Saisons hinweg, in einer großen „commercially insured“ Population, war die Impfung mit LAIV selten bei Kindern unter 24 Monaten bzw. bei Kindern von 24 bis 59 Monaten mit Asthma oder Immunschwäche, hingegen erfolgte die Impfung mit LAIV bei Kindern von 24 bis 59 Monaten mit Giemen in einer Rate vergleichbar derer der Allgemeinbevölkerung • Unter den wenigen Kindern in diesen Kohorten, die LAIV trotz der Empfehlung gegen diesen Impfstoff erhielten, zeigten sich keine Warnsignale bezüglich Sicherheit, jedoch war die Anzahl der entsprechend geimpften Kinder zu gering, um seltene Ereignisse zu entdecken

	<ul style="list-style-type: none"> Die Verwendung von „Kind-Tagen“ als Nenner, um davon die Frequenz der Impfung abzuleiten, erlaubt die Möglichkeit, dass sich bei den Kindern während der Impfsaison gegebenenfalls die Charakteristika oder die Versicherungsabdeckung ändern konnten; die alternative Zugangsweise, als Nenner die Anzahl der Kinder zu benutzen, würde die Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der <i>Follow-up</i>-Zeit über die Impfsaison hinweg voraussetzen, was unwahrscheinlich ist
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Kein formaler Vergleich von LAIV und TIV (im Sinne der Berechnung eines relativen Risikomaßes wie RR) Der implizite Vergleich von LAIV und TIV ist limitiert durch die Möglichkeit von Selektionsbias (systematische Unterschiede zwischen LAIV- und TIV-geimpften Kindern); außer Stratifizierung nach Alter und Kohorte wurden keine Adjustierungen oder ähnliche Analysen vorgenommen Relativ niedrige Anzahl von Kindern mit LAIV -> niedrige statistische Power zur Identifizierung von seltenen Risiken
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	finanziell unterstützt durch MedImmune, LLC.
ICD, International Classification of Diseases; KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	

In dieser Studie wurden Krankenversicherungsdaten von Kindern im Alter unter fünf Jahren über die Influenzasaisons 2007/2008 und 2008/2009 ausgewertet. Die in die Auswertung einbezogenen Kinder erhielten in diesem Zeitraum entweder LAIV-T oder TIV. Ausgewertet wurden AE. Es wurden vier Kohorten gebildet: Kinder unter zwei Jahren, Kinder von zwei bis fünf Jahren entweder mit Asthma, rezidivierendem Giemen (ohne Asthma) oder Beeinträchtigung des Immunsystems.

Bei Kindern unter 24 Monaten erfolgten 138 Impfungen mit LAIV; es ergaben sich zwei Inanspruchnahmen von Notaufnahme oder Hospitalisierung, entsprechend einer Rate von 14,5 pro 1.000 Impfungen. Bei Kindern von 24 bis 59 Monaten erfolgten 633 Impfungen mit LAIV; es ergaben sich 30 Inanspruchnahmen (Rate 47,4 pro 1.000 Impfungen).

Bei Kindern unter 24 Monaten erfolgten 120.901 Impfungen mit TIV, es ergaben sich 7.279 Inanspruchnahmen, entsprechend einer Rate von 60,2; bei Kindern von 24 bis 59 Monaten gab es 17.723 Impfungen mit TIV und 1.191 Inanspruchnahmen (Rate 67,2).

Die Autoren sahen die höheren Raten von Besuchen in der Notfallaufnahme und Hospitalisierungen nach TIV auch dadurch begründet, dass die TIV-Kohorte zum Zeitpunkt der Impfung generell einen schlechteren Gesundheitsstatus hatte.

An Limitationen sind vor allem die letztgenannte Verzerrungsquelle (Selektionsbias) zu nennen, es fehlen aber Informationen, um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen überhaupt untersuchen zu können.

Die Studienqualität wird aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos mit 2- eingeschätzt.

Tennis *et al.* (2012)

Tabelle 68: Beschreibung der Studie Tennis *et al.* (2012)¹³⁵

Land, Region, Ort	USA (ohne regionale Begrenzung)
Setting	Krankenkassendaten im Rahmen der üblichen Gesundheitsversorgung
Studienzeitraum	Influenzasaison 2009/2010
Zielgruppe	Kinder der Allgemeinbevölkerung <60 Monate, die Mitglied in einem <i>Health Insurance Plan</i> waren und im Studienzeitraum LAIV oder TIV erhielten
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> Primär: Monitoring für zuvor nicht identifizierte Risiken / Nebenwirkungen Sekundär: Frage nach gegebenenfalls höherem Nebenwirkungsrisiko bei bestimmten Ausgangsbedingungen
Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie mit vier Kohorten

Statistisch-epidemiologische Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung von Ereignisraten der Zielparameter in den vier Kohorten, stratifiziert nach Art der Impfung (LAIV oder TIV) inklusive 95 %-Konfidenzintervallen • Kein formaler Vergleich der Ereignisraten unter LAIV und TIV mittels Berechnung von RR oder ähnlichen Parametern, aber weitergehende Analysen waren geplant, wenn eine höhere Ereignisrate unter LAIV beobachtet wurde (was einen impliziten Vergleich LAIV versus TIV voraussetzt)
Ein-/Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <60 Monate im Studienzeitraum (1. August 2009 – 17. Februar 2010) • Impfung mit LAIV oder TIV • In einem <i>Health Insurance Plan</i> eingeschrieben, dessen Inanspruchnahmen von Versicherungsleistungen von MarketScan[®] Research Data (Thomson Reuters, New York, NY, USA) ausgewertet wurden (ermöglicht Zuteilung zu den Kohorten) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um Verzerrungen mit der Impfung gegen den pandemischen Influenzastamm H1N1 in 2009 zu vermeiden, wurden Kinder ausgeschlossen, die eine monovalente Impfung gegen diesen Stamm innerhalb 42 Tagen nach der saisonalen Impfung erhielten. Unklar ist, wie mit pandemischen Impfungen umgegangen wurde, die vor der saisonalen Impfung erfolgten und deren Nebenwirkungen nach der saisonalen Impfung auftraten
Teilnehmer/Fallzahlen	<p>Es wurden vier Kohorten gebildet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: alle Kinder unter 24 Monaten (Kohorten 2–4 mit den Kindern von 24 bis 59 Monaten) • Kohorte 2: mit Asthma (das heißt, mit Diagnose und Behandlung von Asthma in den vergangenen zwölf Monaten) • Kohorte 3: mit rezidivierendem Giemen (das heißt, mit einer entsprechend Behandlung mindestens einmal in den vergangenen zwölf Monaten, jedoch ohne Diagnose eines Asthma) • Kohorte 4: mit Immunschwäche (das heißt, mit einer relevanten Diagnose diesbezüglich, sowie dem Gebrauch von Kortikosteroiden oder von immunsuppressiven Medikamenten) <p>In den Kohorten 1, 2, 3 und 4 wurden 775, 3.457, 5.821 und 361 Kinder mit LAIV geimpft</p>
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine expliziten Angaben zur Vergleichbarkeit der Kinder, die LAIV bzw. TIV erhalten haben
Intervention	Impfung mit LAIV oder TIV (jeweils ohne nähere Angaben) in allen Kohorten
Zielparameter	<p>Relevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (1) in allen Kohorten: jedes Aufsuchen der Notaufnahme bzw. Hospitalisierung • (2) bei Kindern ≤ 24 Monaten sowie denjenigen mit Asthma und Giemen: jedes Aufsuchen der Notaufnahme bzw. Hospitalisierung wegen spezifizierter Erkrankungen / Symptome der unteren Atemwege • (3) bei Kindern in der Kohorte mit Immunschwäche: jedes Aufsuchen der Notaufnahme bzw. Hospitalisierung wegen einer Infektionskrankheit
Beobachtungsdauer/Follow-up	In jeder Kohorte: 42 Tage nach der Impfung
Compliance	Nicht beschrieben
Ergebnisse: Wirksamkeit	Nicht anwendbar
Ergebnisse: Sicherheit	<p>In der Gruppe der Kinder <24 Monate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung oder Aufsuchen der Notaufnahme wegen Asthma und Pneumonie waren unter den LAIV-geimpften Kindern häufiger als unter den TIV-geimpften Kindern • Unterschied in der Häufigkeit des Aufsuchens der Notaufnahme oder Hospitalisierung aufgrund Asthma: 3,1 [95 %-KI -1,9–8,0] pro 1.000; -aufgrund Pneumonie: 2,4 [95 %-KI -2,6–7,3] pro 1.000). • Die Häufigkeit jeglichen Aufsuchens der Notaufnahme oder Hospitalisierung

	<p>war zwischen LAIV- und TIV-Empfängern vergleichbar (LAIV: 58,3 [95 %-KI 41,7–79,4]; TIV: 56,7 [95 %-KI 55,6–57,8]; jeweils pro 1000 Impfungen)</p> <p>In der Gruppe der Kinder von 24 bis 59 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung oder Aufsuchen der Notaufnahme, ausgewertet für jede LRI, war nicht häufiger bei den mit LAIV- versus den mit TIV-geimpften Kindern. Die Häufigkeit von Hospitalisierung oder Aufsuchen der Notaufnahme bei den LAIV-Empfängern lag unter denjenigen der TIV-Empfänger (LAIV: 53,4 [95 %-KI 48,6–58,7]; TIV: 67,4 [95 %-KI 64,9–70,0]; jeweils pro 1.000 Impfungen).
Subgruppenanalysen	Altersgruppen 24–35 und 36–59 Monate
Schlussfolgerungen der Autoren	Über die drei ausgewerteten Saisons hinweg (Anm.: schließt die beiden in Tennis <i>et al.</i> (2011) abgedeckten vorangegangenen Saisons 2007/2008 und 2008/2009 mit ein) war die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter den LAIV-geimpften Kindern in allen Kohorten zahlenmäßig vergleichbar mit denjenigen der TIV-geimpften Kinder, ausgenommen für die Kinder unter 24 Monate in der Saison 2009/2010
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Kein formaler Vergleich von LAIV und TIV (im Sinne der Berechnung eines relativen Risikomaßes wie RR) • Der implizite Vergleich von LAIV und TIV ist limitiert durch die Möglichkeit von Selektionsbias (systematische Unterschiede zwischen LAIV- und TIV-geimpften Kindern); außer Stratifizierung nach Alter und Kohorte wurden keine Adjustierungen oder ähnliche Analysen vorgenommen • Relativ niedrige Anzahl von Kindern mit LAIV -> niedrige statistische Power zur Identifizierung von seltenen Risiken • Potentielle Misklassifikation von Kohortenzugehörigkeit bzw. <i>Outcomes</i> auf der Basis von <i>Claims</i>-Diagnosen und Arzneimittelverschreibungscodes, seltene Fehlkodierung der Art der Impfung (Anm.: LAIV oder TIV), und Ungenauigkeit der Alterszuteilung der Kinder um den Stichpunkt „24 Monate“ herum im Falle von ungenauen Angaben zum Geburtstag
Studienqualität	2-
Finanzielle Unterstützung	<p>Gesponsert durch MedImmune, LLC</p> <p>Rolle des Sponsors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angestellte von MedImmune arbeiteten gemeinsam mit den Forschern von <i>RTI Health Solutions</i> am Studiendesign und an der Interpretation der Daten, ferner beteiligten sie sich an der Manuskripterstellung und am Review • (ferner „editorial assistance in manuscript preparation“ durch Complete Healthcare Communications, Inc. (Chadds Ford, PA, USA))
<p>KI, Konfidenzintervall; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; LRI, Infektion der unteren Atemwege (<i>lower respiratory tract infection</i>); TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine</p>	

Die Studien Tennis *et al.* (2011) und Tennis *et al.* (2012) entstammen derselben Arbeitsgruppe, die Krankenversicherungsdaten aus USA auswertete (MarketScan[®] Research Data, (Thomson Reuters, New York, NY, USA; Datenbank mit ca. 17 Millionen Individuen) Insgesamt werden drei Saisons abgedeckt: 2007/2008 und 2008/2009 (Tennis *et al.* (2011)) und 2009/2010 (Tennis *et al.* (2012)), wobei sich die Artikel zum Teil aufeinander beziehen.

In dieser Studie wurden Krankenversicherungsdaten von Kindern im Alter unter fünf Jahren über die Saison 2009/2010 ausgewertet, die in diesem Zeitraum LAIV oder TIV erhalten hatten. Es wurden vier Kohorten gebildet: Kinder unter zwei Jahren, Kinder von zwei bis fünf Jahren entweder mit Asthma, rezidivierendem Giemen (ohne Asthma) oder Beeinträchtigung des Immunsystems.

In diesen vier Kohorten wurden 775, 3.457, 5.821 bzw. 361 Kinder mit LAIV geimpft. In der Gruppe der Kinder unter zwei Jahren traten Aufsuchen der Notaufnahme oder Hospitalisierung wegen Asthma und Pneumonie unter den LAIV-geimpften Kindern, verglichen mit den TIV-geimpften Kindern, häufiger auf. In beiden Alterskategorien war die Häufigkeit jeglichen Aufsuchens der Notaufnahme oder Hospitalisierung zwischen LAIV- und TIV-Empfängern vergleichbar.

Die Hauptlimitation dieser wie auch der zuvor beschriebenen Studie ist der Selektionsbias. Es fehlen aber Informationen, um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen überhaupt untersuchen zu können.

Die Studienqualität wird aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos mit 2- eingeschätzt.

Systematische Reviews zu Effekt und Sicherheit

Für die epidemiologischen Studien wurde lediglich eine systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen.

Jefferson *et al.* (2012)

Tabelle 69: Beschreibung der Studie Jefferson *et al.* (2012)¹³⁷

Land, Region, Ort	Weltweit
Setting	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Studienzeitraum	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Zielgruppe	Gesunde Kinder unter 16 Jahren
Zielsetzung	Einschätzung der <i>Efficacy</i> (Prävention von laborbestätigter Influenza) und der <i>Effectiveness</i> (Prävention von ILI) der Impfung und Dokumentation von AE in Zusammenhang mit der Impfung
Studiendesign	Systematischer Review, zum Teil als Meta-Analyse (zur Anzahl / Aufschlüsselung der eingeschlossenen Studien siehe Anhang)
Ein-/ Ausschlusskriterien	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Teilnehmer/ Fallzahlen	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Vergleichbarkeit der Gruppen	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Intervention	Jede verfügbare Form der Influenzaschutzimpfung (inklusive LAIV und TIV)
Zielparameter	In der Regel klinische Parameter
Beobachtungsdauer/ Follow-up	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Compliance	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Ergebnisse: Wirksamkeit	Entsprechend der eingeschlossenen Studien
Ergebnisse: Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilität in den Studiendesigns sowie in der Darstellung der Daten zur Sicherheit erlaubte keine Meta-Analyse • Ausgeprägte Evidenz von <i>Reportingbias</i> von <i>Outcomes</i> zur Sicherheit bei Studien zur LAIV behinderte eine aussagekräftige Analyse
Subgruppenanalysen	Nicht anwendbar
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Influenzaschutzimpfungen sind wirksam bei Kindern über zwei Jahren, hingegen ist wenig Evidenz für Kinder unter zwei Jahren verfügbar • Es gab einen Unterschied zwischen der <i>Efficacy</i> und der <i>Effectiveness</i> der Impfung, zum Teil aufgrund unterschiedlicher Datensets, Settings sowie Mustern der Viruszirkulation
Limitationen	Nicht erkennbar
Studienqualität	(keine Bewertung)*
Finanzielle Unterstützung	<ul style="list-style-type: none"> • Region Piemonte, Italien sponserte die Studie zusammen mit dem <i>UK National Institute for Health Research (NIHR) Cochrane Review Incentive Scheme 2011. Oxford Childhood Infection Study, University of Oxford, UK (MRC Programme Grant G0000340)</i> sponserte Vorversionen der Studie • Eingeschlossenen Studien teilweise industriegesponsert; Studien, die nicht industriegesponsert waren, zeigten seltener einen Vorteil für die untersuchte Impfung
ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	
*In Bezug auf den epidemiologischen Teil relevante Analysen schlossen nur Daten aus der Studie von King <i>et</i>	

al. (2006) ein; die Studienqualität des systematischen Reviews wird daher durch die Studienqualität dieser eingeschlossenen Studie bestimmt (siehe Studienbeschreibung Tabelle 60).

Jefferson *et al.* (2012) stellen bei der Auswertung von Beobachtungsstudien lediglich zwei Studien dar, die Informationen zu LAIV enthalten: King *et al.* (2006) und Wiggs-Stayner *et al.* (2006), wobei King *et al.* (2006) bereits direkt von uns erfasst bzw. eingeschlossen wurde, Wiggs-Stayner *et al.* (2006) hingegen nicht, da sie mit Schulfehlzeiten keinen „klinischen“ Zielparameter adressierten.

5.2.3 Berücksichtigte gesundheitsökonomische Publikationen

Insgesamt wurden 27 Publikationen für den ökonomischen Teil des vorliegenden HTA-Berichtes berücksichtigt. 26 dieser Studien sind in Fachzeitschriften erschienen; eine Studie (Beutels *et al.* (2013a/2013b)^{143, 144}) wurde im Rahmen eines belgischen HTA-Berichtes veröffentlicht. Es wurden sowohl Studien berücksichtigt, die sich explizit mit LAIV beschäftigen, als auch Studien, die sich mit anderen Impfstofftypen auseinandersetzen oder keine Angaben zum evaluierten Influenza-Impfstofftyp machen. Tabelle 70 bietet eine Übersicht über den Gegenstand und den jeweiligen methodischen Rahmen der eingeschlossenen ökonomischen Studien. In der sich anschließenden Tabelle 71 werden die *Input*-Daten zu den in den ökonomischen Studien analysierten Impfprogrammen gegenübergestellt. In Tabelle 72 findet sich eine Auflistung der Ergebnisse für die in den eingeschlossenen Studien evaluierten Impfstrategien. Diesen drei Übersichtstabellen folgt eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der einzelnen Studien und der entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 70: Gegenstand und methodischer Rahmen der eingeschlossenen ökonomischen Studien

Publikation	Gegenstand der Studie	Land	Studientyp	Form der gesundheits-ökonomischen Evaluation	Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte	Zeithorizont/ Follow-up	Perspektive	Diskontierung (Kosten/Effekte)
Beutels <i>et al.</i> (2013a/2013b) ^{143; 144}	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (unterschiedliche Altersgruppen) mit TIV oder LAIV im Vergleich zur derzeitigen Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	Belgien	Modellierung (dynamisch)	CEA; CUA	ja	10 Jahre	Kostenträger	3 % / 1,5 %
Chen und Liao (2013) ¹⁴⁵	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern gegen saisonale Influenza im Vergleich zu anderen Interventionen in einem Schulsetting	Taiwan	Modellierung (dynamisch)	CC	ja	nicht angegeben (wahrscheinlich ein Jahr)	nicht angegeben	nicht angegeben
Cohen und Nettelman (2000) ¹⁴⁶	Analyse der Kosteneffektivität einer Routine-Impfung von Kindern (zwischen sechs Monaten und fünf Jahren) mit TIV in zwei Impfsettings im Vergleich zu keiner Impfung	USA	Modellierung	CC	teilweise	nicht angegeben	Gesellschaft	nicht angegeben
Dayan <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁷	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Hochrisikokindern (zwischen sechs Monaten und 15 Jahren) im Vergleich zu keiner Impfung	Argentinien	Modellierung	CC	nein	Ein Jahr	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Esposito <i>et al.</i> (2006) ¹⁴⁸	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (zwischen zwei und fünf Jahren) im Vergleich zu keiner Impfung	Italien	RCT	CC	teilweise	Influenzasaison 2002/2003	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Fitzner <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁹	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen einem und 15 Jahren) im	Hongkong	Modellierung	CEA	nein	Ein Jahr	Individuum; Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich

Publikation	Gegenstand der Studie	Land	Studientyp	Form der gesundheits-ökonomischen Evaluation	Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte	Zeithorizont/ Follow-up	Perspektive	Diskontierung (Kosten/Effekte)
	Vergleich zu keiner Impfung							
Giglio <i>et al.</i> (2012) ¹⁵⁰	Analyse der Kosteneffektivität einer öffentlich finanzierten Impfung von Kindern (verschiedene Altersgruppen) im Vergleich zu einer Situation mit niedrigen Impfquoten	Argentinien	Modellierung (dynamisch)	CUA	ja	nicht angegeben	Kostenträger	nicht angegeben
Hall und Katz (2005) ¹⁵¹	Analyse der durch eine Impfung von Kindern (zwischen sechs und 23 Monaten) einzusparenden Hospitalisierungskosten	USA	Analyse von Krankenhausdaten, Modellierung	CC	nein	Ein Jahr	nicht angegeben	Diskontierung nicht erforderlich
Hibbert <i>et al.</i> (2007) ¹⁵²	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen sechs und 36 Monaten) in Kindertagesstätten mit LAIV im Vergleich zu keiner Impfung	USA	Modellierung	CC	teilweise	Zwei Influenzasaisons (getrennte Berechnung)	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Lee <i>et al.</i> (2012) ¹⁵³	Analyse der Kosteneffektivität einer Universalimpfung (mit mehrjährigem Schutz) von Kindern (zwischen zwei und 18 Jahren) im Vergleich zur jährlichen Standardimpfung	USA	Modellierung	CC; CUA	nein	Lebenszeit	Gesellschaft	3 %/ 3 %
Luce <i>et al.</i> (2001) ¹⁵⁴	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern mit LAIV im Vergleich zu keiner Impfung	USA	RCT, Modellierung	CEA	teilweise	Influenzasaisons 1996/1997 und 1997/1998	Kostenträger; Gesellschaft	3 %/ 3 %
Luce <i>et al.</i> (2008) ¹⁵⁵	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen 24 und 59 Monaten) mit LAIV im Vergleich zu einer Imp-	USA	Modellierung	CC	nein	Eine Influenzasaison	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich

Publikation	Gegenstand der Studie	Land	Studientyp	Form der gesundheits-ökonomischen Evaluation	Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte	Zeithorizont/ Follow-up	Perspektive	Diskontierung (Kosten/Effekte)
	fung mit TIV							
Marchetti <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁶	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (zwischen sechs und 60 Monaten) mit TIV (viroosomal und adjuvantiert) im Vergleich zu einer ausschließlichen Impfung von Hochrisikokindern	Italien	Modellierung	CUA	teilweise	Fünf Jahre	Kostenträger; Gesellschaft	3 %/ 3 %
Meltzer <i>et al.</i> (2005) ¹⁵⁷	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (verschiedene Altersgruppen) im Vergleich zu einer Situation ohne Impfung	USA	Modellierung	CC	nein	Ein Jahr	Gesellschaft	3 % (Produktionsverluste aufgrund vorzeitiger Mortalität)
Navas <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁸	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen drei und 14 Jahren) im Vergleich zu keiner Routineimpfung	Spanien (Katalonien)	Modellierung	CC; CEA; CUA	nein	Sechs Monate	Kostenträger; Gesellschaft	5 % (Produktionsverluste aufgrund vorzeitiger Mortalität)
Newall <i>et al.</i> (2013) ¹⁵⁹	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen fünf und 17 Jahren) im Vergleich zu einer Situation mit niedriger Impfquote bei Kindern	Australien	Modellierung (dynamisch)	CC; CEA	ja	Ein Jahr	Kostenträger; Gesellschaft	5 % (gewonnene QALYs durch verhinderte vorzeitige Mortalität)
Pitman <i>et al.</i> (2013) ¹⁶⁰	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (2-4 Jahre; 2-10 Jahre; 2-18 Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu einer ausschließlichen Impfung von Risikopersonen	England und Wales	Modellierung (dynamisch)	CUA	ja	200 Jahre	Kostenträger	3,5 %/ 3,5 %
Prosser <i>et al.</i>	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (6-	USA	Modellierung	CUA/CEA	nein	Ein Jahr	nicht angege-	Diskontierung

Publikation	Gegenstand der Studie	Land	Studientyp	Form der gesundheits-ökonomischen Evaluation	Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte	Zeithorizont/ Follow-up	Perspektive	Diskontierung (Kosten/Effekte)
(2006) ¹⁶¹	23 Monate; 2 Jahre; 3-4 Jahre; 5-11 Jahre; 12-17 Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu keiner Impfung						ben	nicht erforderlich
Prosser <i>et al.</i> (2010) ¹⁶²	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (6-23 Monate; 2 Jahre; 3-4 Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu keiner Impfung unter Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse	USA	Modellierung	CUA	nein	Ein Jahr	Gesellschaft	3 % (Langzeiteffekte von Influenza und der Impfung)
Salleras <i>et al.</i> (2009) ¹⁶³	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (zwischen drei und 14 Jahren) im Vergleich zu keiner Impfung	Spanien (Katalonien)	Modellierung	CC	nein	Sechs Monate	Familie	Diskontierung nicht erforderlich
Salo <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁴	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (zwischen sechs Monaten und 13 Jahren) im Vergleich zu keiner Impfung	Finnland	Modellierung	CC	nein	Eine Influenza-saison	Kostenträger; Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Schmier <i>et al.</i> (2008) ¹⁶⁵	Analyse der Kosteneffektivität eines schulbasierten Impfprogramms im Vergleich zu einer Situation ohne schulbasiertes Impfprogramm	USA	Modellierung	CC	teilweise	Eine Influenza-saison	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Skowronski <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁶	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen sechs und 23 Monaten) im Vergleich zu keiner Impfung	Kanada	Modellierung	CEA	teilweise	Eine Influenza-saison	Kostenträger; Gesellschaft	3 % (LYG)

Publikation	Gegenstand der Studie	Land	Studientyp	Form der gesundheits-ökonomischen Evaluation	Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte	Zeithorizont/ Follow-up	Perspektive	Diskontierung (Kosten/Effekte)
Tarride <i>et al.</i> (2012) ¹⁶⁷	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen zwei und 17 Jahren) mit LAIV im Vergleich zu einer Impfung mit TIV	Kanada	Modellierung	CC; CUA	nein (teilweise in Sensitivitätsanalysen)	Ein Jahr	Kostenträger; Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich
Turner <i>et al.</i> (2003) ¹⁶⁸	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (≤12 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung	Großbritannien	Modellierung	CUA	nein	nicht angegeben	Kostenträger	Diskontierung (wahrscheinlich) nicht erforderlich
Weycker <i>et al.</i> (2005) ¹⁶⁹	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwischen sechs Monaten und bis 18 Jahren) im Vergleich zu einer Situation mit niedriger Impfquote bei Kindern	USA	Modellierung (dynamisch)	CC (ohne Impfkosten)	ja	nicht angegeben	nicht explizit angegeben (Gesellschaft)	3 %/-
Yoo <i>et al.</i> (2013) ¹⁷⁰	Analyse der Kosteneffektivität eines schulbasierten Impfprogramms im Vergleich zu einer Situation ohne schulbasiertes Impfprogramm	USA	RCT, Modellierung	CC (CEA)	teilweise	Influenzasaison 2009/2010	Gesellschaft	Diskontierung nicht erforderlich

CC, Kostenvergleich (*Cost Comparison*); CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (*Cost-Effectiveness Analysis*); CUA, Kosten-Nutzen-Analyse (*Cost-Utility Analysis*) LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; LYG, Life Year Gained, QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine

Tabelle 71: Daten zu den analysierten Impfprogrammen

Publikation	Impfung	Zielaltersgruppe	Risikostatus	Wirksamkeit und Endpunkt (bei Modellen)	Durchimpfung (bei Modellen)	Impfkosten je Dosis
Beutels <i>et al.</i> (2013a/2013b) ^{143;} ¹⁴⁴	TIV und LAIV	verschiedene Altersgruppen zwischen sechs Monaten und 17 Jahren	nicht berücksichtigt	75 % für eine LAIV-Dosis; 81 % für zwei LAIV-Dosen; Influenza	20-90 %	35,13 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Chen und Liao (2013) ¹⁴⁵	TIV	Vier bis zwölf Jahre (Lehrpersonal zwischen 25 und 45 Jahren)	nicht berücksichtigt	70 % (Kinder); 62 % (Erwachsene); 50 % (ältere Menschen); Endpunkt nicht eindeutig angegeben	nicht angegeben	18,75 USD (inklusive Verwaltungskosten)
Cohen und Nettelman (2000) ¹⁴⁶	TIV (LAIV in Sensitivitätsanalysen)	sechs Monate bis fünf Jahre	nicht berücksichtigt	83 % für TIV; 89 % für LAIV; symptomatische Infektionen	nicht angegeben	10 USD
Dayan <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁷	nicht angegeben	Hochrisikokinder von sechs Monaten bis 15 Jahren	Modell bezieht sich ausschließlich auf Hochrisiko-Kinder	70 %	100 %	10 USD
Esposito <i>et al.</i> (2006) ¹⁴⁸	TIV, virosomal	zwei bis fünf Jahre	nicht berücksichtigt	kein Modell	kein Modell	19,38 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Fitzner <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁹	TIV	ein bis 15 Jahre	nicht berücksichtigt	60 %; ILI	60 %	30-45 HKD
Giglio <i>et al.</i> (2012) ¹⁵⁰	nicht angegeben	sechs bis Monate; sechs bis 36 Monate; sechs Monate bis fünf Jahre	Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokinder bzw. -erwachsene	39 % (Kinder); ILI	50 %	6,29-10,19 USD (altersspezifisch)

Publikation	Impfung	Zielaltersgruppe	Risikostatus	Wirksamkeit und Endpunkt (bei Modellen)	Durchimpfung (bei Modellen)	Impfkosten je Dosis
Hall und Katz (2005) ¹⁵¹	nicht angegeben	sechs bis 23 Monate	Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokinder	65 %; Endpunkt nicht eindeutig angegeben	Angabe nicht nötig, da die Anzahl der Kinder berechnet wird, die geimpft werden müssen, um alle Hospitalisierungen in der Studienpopulation zu verhindern	35 USD (inklusive Verwaltungskosten)
Hibbert <i>et al.</i> (2007) ¹⁵²	LAIV	sechs bis 36 Monate	nicht berücksichtigt	83,8 % (Saison 1) und 85,3 % (Saison 2); symptomatische Influenza-Erkrankung	nicht explizit angegeben (100 %)	29,89 USD (inklusive Verwaltungskosten)
Lee <i>et al.</i> (2012) ¹⁵³	Hypothetische Universalimpfung (mit mehrjährigem Schutz)	Zwei bis 18 Jahre	nicht berücksichtigt	50-75 % (Universalimpfung); 45 % (jährliche Standardimpfung); Endpunkt nicht eindeutig angegeben	nicht angegeben	100-200 USD für die Universalimpfung und 20 USD für die jährliche Standardimpfung
Luce <i>et al.</i> (2001) ¹⁵⁴	LAIV	15 bis 71 Monate	nicht berücksichtigt	kein Modell	kein Modell	20 USD (inklusive Verwaltungskosten)
Luce <i>et al.</i> (2008) ¹⁵⁵	TIV und LAIV	24 bis 59 Monate	nicht berücksichtigt	54,5 % relative Risikoreduktion von LAIV im Vergleich zu TIV; unkomplizierte Influenza (kulturbestätigte ILI)	nicht angegeben	27,85 USD für LAIV und 21,10 USD für TIV (inklusive Verwaltungskosten)
Marchetti <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁶	TIV, virosomal und adjuvantiert	Sechs bis 24 Monate; sechs bis 60 Monate	Impfung von Hochrisikokindern in der Vergleichsgruppe	25,5 % (6-24 Monate); 48 % (25-60 Monate); ILI	30 %	14,02 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Meltzer <i>et al.</i> (2005) ¹⁵⁷	nicht angegeben	sechs bis 23 Monate; sechs bis 59 Monate; fünf bis 14 Jahre	0 %; 10 %; 100 % (Anteil der Kinder mit Hochrisikostatus)	69 % (Mittelwert der verwendeten Wahrscheinlichkeitsverteilung)	nicht angegeben	30 USD; 60 USD (inklusive Verwaltungskosten)

Publikation	Impfung	Zielaltersgruppe	Risikostatus	Wirksamkeit und Endpunkt (bei Modellen)	Durchimpfung (bei Modellen)	Impfkosten je Dosis
Navas <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁸	TIV, virosomal	drei bis 14 Jahre	nicht berücksichtigt	58,6 %; akute febrile respiratorische Episode	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)	9,35 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Newall <i>et al.</i> (2013) ¹⁵⁹	TIV	fünf bis 17 Jahre	nicht berücksichtigt	60 % (5-64 Jahre); 30 % (65+ Jahre); 40 % (Kinder unter fünf Jahren)	60 %	20,60 AUD (inklusive Verwaltungskosten bei einem schulbasierten Impfprogramm)
Pitman <i>et al.</i> (2013) ¹⁶⁰	LAIV und TIV	2-4 Jahre; 2-10 Jahre; 2-18 Jahre	Impfung von Hochrisikokindern in der Vergleichsgruppe	80 % (LAIV); 60 % (TIV)	50 %	38,60 GBP (inklusive Verwaltungskosten)
Prosser <i>et al.</i> (2006) ¹⁶¹	LAIV und TIV	6-23 Monate; 2 Jahre; 3-4 Jahre; 5-11 Jahre; 12-17 Jahre	Analysen für Kinder mit und ohne Hochrisikostatus	83,8 % (LAIV); 69 % (TIV); symptomatische Influenza-Erkrankung	nicht angegeben	31,86-34,56 USD für TIV und 37,89 USD für LAIV (inklusive Verwaltungskosten)
Prosser <i>et al.</i> (2010) ¹⁶²	LAIV und TIV	6-23 Monate; 2 Jahre; 3-4 Jahre	Modell bezieht sich auf Niedrigrisikokinder	83,8 % (LAIV); 69 % (TIV); symptomatische Influenza-Erkrankung	nicht angegeben	41,52-42,32 USD für TIV und 45,90 USD für LAIV (inklusive Verwaltungskosten)
Salleras <i>et al.</i> (2009) ¹⁶³	TIV, virosomal	drei bis 14 Jahre	Modell bezieht sich nur auf gesunde Kinder	58,6 %; akute febrile respiratorische Episode	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)	18,73 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Salo <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁴	TIV	sechs Monate bis 13 Jahre	Modell bezieht sich nur auf gesunde Kinder	80 %; Influenza	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)	5,38 EUR (inklusive Verwaltungskosten)
Schmier <i>et al.</i> (2008) ¹⁶⁵	LAIV	Schulkinder, keine explizite Altersangabe	nicht berücksichtigt	Interventionsgruppe: 17 % der Haushalte mit einem Kind mit ILI; Kontrollgruppe: 26 % der Haushalte mit einem Kind mit ILI; Messung des Ressourcenverbrauchs je Haushalt im Vordergrund	47 % in der Interventionsgruppe; 2 % in der Kontrollgruppe	20,70 USD (inklusive Verwaltungskosten bei Verabreichung innerhalb des Schulimpfprogramms)

Publikation	Impfung	Zielaltersgruppe	Risikostatus	Wirksamkeit und Endpunkt (bei Modellen)	Durchimpfung (bei Modellen)	Impfkosten je Dosis
Skowronski <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁶	TIV	Sechs bis 23 Monate	5 % der Kinder haben eine Vorerkrankung	66 %; Influenza-Erkrankung	100 %	15 CAD (inklusive Verwaltungskosten)
Tarride <i>et al.</i> (2012) ¹⁶⁷	LAIV und TIV	Zwei bis 17 Jahre	nicht berücksichtigt	Wahrscheinlichkeit von Influenza mit LAIV: 4,9 %; Wahrscheinlichkeit von Influenza mit TIV: 10,5 %	nicht angegeben	17,59 CAD für LAIV und 13,18 CAD für TIV (inklusive Verwaltungskosten)
Turner <i>et al.</i> (2003) ¹⁶⁸	nicht angegeben	≤ 12 Jahre	nicht berücksichtigt	OR für die Influenzaprävention durch Impfung: 0,199	nicht angegeben	8,40 GBP (inklusive Verwaltungskosten)
Weycker <i>et al.</i> (2005) ¹⁶⁹	nicht angegeben	sechs Monate bis 18 Jahre	Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokinder bzw. -erwachsene	70 % (Kinder und junge Erwachsene); 50 % ältere Erwachsene; Suszeptibilität	20-80 %	keine Berücksichtigung von Impfkosten
Yoo <i>et al.</i> (2013) ¹⁷⁰	TIV und LAIV (keine getrennte Analyse)	Schulkinder, keine explizite Altersangabe	nicht angegeben	kein Modell	42,7 % in der Interventionsgruppe; 29,5 % in der Kontrollgruppe	67,13 USD (inklusive Verwaltungskosten und Kosten für Information und Koordination)
ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine						

Tabelle 72: Ergebnisse der eingeschlossenen ökonomischen Studien

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
Beutels <i>et al.</i> (2013a/2013b) ¹⁴³ ; ¹⁴⁴	Impfung von Kindern zwischen zwei und 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.280 EUR/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen fünf und 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.260 EUR/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen zwölf und 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 42.046 EUR/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern unter zwei Jahren mit TIV und Kindern zwischen zwei und 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.415 EUR/QALY	nicht angegeben
Chen und Liao (2013) ¹⁴⁵	Impfung	keine Intervention	86 USD/Jahr und Person	nicht angegeben
Cohen und Nettelman (2000) ¹⁴⁶	Routine-Impfung von Kindern zwischen sechs Monaten und zwölf Jahren mit TIV	keine Impfung	kostensparend (Einsparungen von 0,34 USD je geimpftem Kind)	kostensparend (Einsparungen von 1,20 USD bis 21,28 USD je geimpftem Kind)
Dayan <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁷	Impfung von Hochrisiko-Kindern zwischen sechs Monaten und 15 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 10,04 USD je geimpftem Kind)
Esposito <i>et al.</i> (2006) ¹⁴⁸	Impfung von gesunden Kindern zwischen zwei und fünf Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 131,43 EUR je geimpftem Kind); BCR: 1,29
Fitzner <i>et al.</i> (2001) ¹⁴⁹	Impfung von Kindern zwischen einem und 15 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 1.078 HKD/verhinderten ILI-Fall
Giglio <i>et al.</i>	Impfung von Kindern zwischen	keine Impfung	ICER: 1.759 USD/QALY	nicht angegeben

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
(2012) ¹⁵⁰	sechs und 23 Monaten			
	Impfung von Kindern zwischen sechs und 36 Monaten	keine Impfung	ICER: 1.103 USD/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen sechs Monaten und fünf Jahren	keine Impfung	ICER: 717 USD/QALY	nicht angegeben
Hall und Katz (2005) ¹⁵¹	Impfung von Hochrisikokindern zwischen sechs und 23 Monaten	keine Impfung	kostensparend (um 18 Hospitalisierungen zu verhindern, müssen 3.738 Hochrisikokinder geimpft werden)	nicht angegeben
	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs und 23 Monaten	keine Impfung	CBR: 11,4	nicht angegeben
	Impfung von gesunden Kindern und Hochrisiko-Kindern zwischen sechs und 23 Monaten	keine Impfung	kostenneutral	nicht angegeben
Hibbert <i>et al.</i> (2007) ¹⁵²	Impfung von Kindern zwischen sechs und 36 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 5,47 USD je geimpftem Kind in der ersten Saison und 144,44 USD je geimpftem Kind in der zweiten Saison)
Lee <i>et al.</i> (2012) ¹⁵³	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit einer Universalimpfung mit fünfjährigem Schutz	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit der jährlichen Standardimpfung	nicht angegeben	Je nach Szenario variiert das Ergebnis zwischen kostensparend, 31.987 bis 806.958 USD/QALY (ICERs) und dominiert durch die jährliche Standardimpfung
	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit einer Universalimpfung mit zehnjährigem Schutz	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit der jährlichen Standardimpfung	nicht angegeben	Je nach Szenario variiert das Ergebnis zwischen kostensparend, 1.285 bis 380.364 USD/QALY (ICERs) und dominiert durch die jährliche Standardimpfung

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
Luce <i>et al.</i> (2001) ¹⁵⁴	Impfung von Kindern mit LAIV im Rahmen eines Individuen-basierten Impfprogramms	keine Impfung	ICER: 19,10 USD/verhinderter Tag mit fiebriger ILI	ICER: 29,67 USD/verhinderten Tag mit fiebriger ILI
	Impfung von Kindern mit LAIV im Rahmen eines Gruppen-basierten Impfprogramms	keine Impfung	ICER: 19,10 USD/verhinderter Tag mit fiebriger ILI	kostensparend
Luce <i>et al.</i> (2008) ¹⁵⁵	Impfung von Kindern zwischen 24 und 59 Monaten mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen 24 und 59 Monaten mit TIV	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 45,80 USD je geimpftem Kind; LAIV im Vergleich zu TIV)
Marchetti <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁶	Impfung von Kindern zwischen sechs und 24 Monaten	nur Impfung von Hochrisikokindern	ICER: 10.000 EUR/QALY	kostensparend
	Impfung von Kindern zwischen sechs und 60 Monaten	nur Impfung von Hochrisikokindern	ICER: 13.333 EUR/QALY	kostensparend
Meltzer <i>et al.</i> (2005) ¹⁵⁷	Impfung von Kindern zwischen sechs und 23 Monaten, sechs und 59 Monaten und fünf und 14 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	Die Impfung von Kohorten mit 100 % Risikokindern führt im Median immer zu Kosteneinsparungen. Bei Kohorten mit 10 % Risikokindern liegt der Schwellenwertpreis für die Impfung im Median bei 45-58 USD
Navas <i>et al.</i> (2007) ¹⁵⁸	Impfung von Kindern zwischen drei und 14 Jahren	keine Impfung	ICER: 5,80 EUR/verhinderter akuter febriler respiratorischer Episode; 18,26 EUR/QALY	kostensparend; BCR: 1,80
Newall <i>et al.</i> (2013) ¹⁵⁹	Impfung von Kindern zwischen fünf und 17 Jahren	Impfquote von 5 % bei Kindern zwischen sechs Monaten und 17 Jahren	ICER: 3.500 AUD/QALY	kostensparend
Pitman <i>et al.</i> (2013) ¹⁶⁰	Impfung von Kindern zwischen zwei und vier Jahren mit TIV	nur Impfung von Hochrisikokindern	Dominiert von der Impfung von Kindern zwischen zwei und vier Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen	nur Impfung von Hochrisikokindern	kostensparend	nicht angegeben

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	zwei und vier Jahren mit LAIV			
	Impfung von Kindern zwischen zwei und zehn Jahren mit TIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und vier Jahren mit LAIV	Dominiert von der Impfung von Kindern zwischen zwei und 10 Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen zwei und zehn Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und vier Jahren mit LAIV	ICER: 506 GBP/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit TIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und zehn Jahren mit LAIV	Dominiert von der Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und zehn Jahren mit LAIV	ICER: 298GBP/QALY	nicht angegeben
Prosser <i>et al.</i> (2006) ¹⁶¹	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs und 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 12.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 18.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen drei und vier Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 28.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen fünf und elf Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 79.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen zwölf und 17 Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 119.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern zwischen sechs und 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend
	Impfung von Hochrisikokindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Hochrisikokindern zwischen drei und vier Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 1.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern zwischen fünf und elf Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 7.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern zwischen zwölf und 17 Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 10.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs und 23 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 9.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 15.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen drei und vier Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 25.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen fünf und elf Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 72.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen zwölf und 17 Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 109.000 USD/QALY
Prosser <i>et al.</i> (2010) ¹⁶²	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs und 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 21.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 25.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 37.000 USD/QALY

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	zwischen drei und vier Jahren mit TIV			
	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs und 23 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 18.000-20.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 21.000-23.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern zwischen drei und vier Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 32.000-33.000 USD/QALY
Salleras <i>et al.</i> (2009) ¹⁶³	Impfung von Kindern zwischen drei und 14 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	Perspektive der Familie: kostensparend; BCR: 2,15
Salo <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁴	Impfung von gesunden Kindern zwischen sechs Monaten und unter drei Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern zwischen drei und unter fünf Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern zwischen fünf und unter sieben Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern zwischen sieben und 13 Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
Schmier <i>et al.</i> (2008) ¹⁶⁵	Impfung von Kindern im Rahmen eines Schulimpfprogramms	kein Schulimpfprogramm	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 171,96 USD je Haushalt)

Publikation	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
Skowronski <i>et al.</i> (2006) ¹⁶⁶	Impfung von Kindern zwischen sechs und 23 Monaten (zwei Impfdosen für 100 % der Kohorte im ersten Jahr)	keine Impfung	ICER: 127 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 12.694 CAD/verhinderter Hospitalisierung; 863.856 CAD/LYG	ICER: 151 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 15.099 CAD/verhinderter Hospitalisierung; 1.027.143 CAD/LYG
	Impfung von Kindern zwischen sechs und 23 Monaten (zwei Impfdosen für 1/3 der Kohorte in Folgejahren)	keine Impfung	ICER: 66 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 6.603 CAD/verhinderter Hospitalisierung; 449.040 CAD/LYG	ICER: 25 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 2.507 CAD/verhinderter Hospitalisierung; 170.710 CAD/LYG
Tarride <i>et al.</i> (2012) ¹⁶⁷	Impfung von Kindern zwischen zwei und fünf Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und fünf Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern zwischen sechs und neun Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen sechs und neun Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern zwischen zehn und 17 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen zehn und 17 Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern zwischen zwei und 17 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern zwischen zwei und 17 Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
Turner <i>et al.</i> (2003) ¹⁶⁸	Impfung von Kindern bis zu zwölf Jahren	keine Impfung	ICER: 5.024 GBP/QALY (stochastisches Modell); 6.053 GBP/QALY (deterministisches Modell)	nicht angegeben
Weycker <i>et al.</i> (2005) ¹⁶⁹	Impfung von Kindern zwischen sechs Monaten und 18 Jahren	Impfquote von 5 % bei Kindern zwischen 6 Monaten und 18 Jahren	kostensparend (Einsparungen von 35-89 USD je geimpftem Kind ohne Impfkosten)	kostensparend (Einsparungen von 174-443 USD je geimpftem Kind ohne Impfkosten)
Yoo <i>et al.</i> (2013) ¹⁷⁰	Impfung von Kindern im Rahmen eines Schulimpfprogramms	kein Schulimpfprogramm	ICER: 92,50 USD je geimpftem Schüler (ohne die Annahme von indirekten Schutzeffekten)	kostensparend bei Annahme von indirekten Schutzeffekten
BCR, Nutzen-Kosten-Verhältnis (<i>Benefit-Cost Ratio</i>); CBR, Kosten-Nutzen-Verhältnis (<i>Cost-benefit-ratio</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

Tabelle 73: Beschreibung der Studie Beutels *et al.* (2013a/2013b)^{143; 144}

Publikation	Beutels <i>et al.</i> (2013a/2013b)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (unterschiedliche Altersgruppen) mit TIV oder LAIV im Vergleich zur derzeitigen Situation (TIV mit niedriger Impfquote)			
Land	Belgien			
Studientyp	Modellierung (dynamisch)			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA; CUA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja			
Zeithorizont / Follow-up	zehn Jahre			
Perspektive	Kostenträger			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % / 1,5 %			
Impfung	TIV und LAIV			
Zielaltersgruppe	verschiedene Altersgruppen zwischen 6 Monaten und 17 Jahren			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	75 % für eine LAIV-Dosis; 81 % für zwei LAIV-Dosen; Influenza-Erkrankung			
Durchimpfung	20-90 %			
Impfkosten je Dosis	35,13 EUR (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von zwei bis 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.280 EUR/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von fünf bis 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.260 EUR/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von zwölf bis 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 42.046 EUR/QALY	nicht angegeben

	te von 50 %			
	Impfung von Kindern unter zwei Jahren mit TIV und Kindern von zwei bis 17 Jahren mit LAIV mit einer Impfquote von 50 %	derzeitige Situation (TIV mit niedriger Impfquote)	ICER: 44.415 EUR/QALY	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Das Modell berücksichtigt indirekte Schutzeffekte, da es auf einem dynamischen Ansatz basiert. Bei einer Reduktion der Impfkosten bei Kindern um 25 % liegen die ICER für die genannten Szenarien bei ca. 30.000 EUR je QALY. Bei einer Reduktion der Impfkosten bei Kindern um 50 % liegen die ICER bei ca. 20.000 EUR je QALY.			
CEA, Kosteneffektivitätsanalyse; CUA, Kosten-Nutzen-Analyse; ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 74: Beschreibung der Studie Chen und Liao (2013)¹⁴⁵

Publikation	Chen und Liao (2013)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern gegen saisonale Influenza im Vergleich zu anderen Interventionen in einem Schulsetting
Land	Taiwan
Studientyp	Modellierung (dynamisch)
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja
Zeithorizont / Follow-up	nicht angegeben (wahrscheinlich ein Jahr)
Perspektive	nicht angegeben
Diskontierung (Kosten / Effekte)	nicht angegeben
Impfung	TIV
Zielaltersgruppe	vier bis zwölf Jahre (Lehrpersonal von 25 bis 45 Jahren)
Risikostatus	nicht berücksichtigt
Wirksamkeit und Endpunkt	70 % (Kinder); 62 % (Erwachsene); 50 % (ältere Menschen); Endpunkt nicht eindeutig angegeben
Durchimpfung	nicht angegeben

Impfkosten je Dosis	18,75 USD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung	keine Intervention	86 USD/Jahr und Person	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie vergleicht unterschiedliche <i>Public Health</i> -Interventionen (Impfung, Händewaschen, Isolation) und beschränkt sich nicht nur auf die Evaluation einer Impfung. Da sich der vorliegende HTA-Bericht jedoch auf die Impfung von Kindern konzentriert, werden die Ergebnisse zu den anderen Maßnahmen hier nicht berichtet. Das verwendete Modell beruht auf einem dynamischen Ansatz; daher werden indirekte Schutzeffekte der Impfung berücksichtigt. In die ökonomische Analyse gehen jedoch ausschließlich Kosten der ambulanten Versorgung ein. Insgesamt werden nur wenige Angaben zu den verwendeten gesundheitsökonomischen Methoden gemacht.			
CC, Kostenvergleich (Cost comparison); HTA, Health Technology Assessment; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 75: Beschreibung der Studie Cohen und Nettleman (2000)¹⁴⁶

Publikation	Cohen und Nettleman (2000)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Routineschutzimpfung von Kindern (von sechs Monaten bis fünf Jahren) mit TIV in zwei Impfsettings im Vergleich zu keiner Impfung
Land	USA
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise
Zeithorizont / Follow-up	nicht angegeben
Perspektive	Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	nicht angegeben
Impfung	TIV (LAIV in Sensitivitätsanalysen)
Zielaltersgruppe	sechs Monate bis fünf Jahre
Risikostatus	nicht berücksichtigt
Wirksamkeit und Endpunkt	83 % für TIV; 89 % für LAIV; symptomatische Infektionen

Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	10 USD			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Routineschutzimpfung von Kindern von sechs Monaten bis zwölf Jahren mit TIV	keine Impfung	kostensparend (Einsparungen von 0,34 USD je geimpftem Kind)	kostensparend (Einsparungen von 1,20 USD bis 21,28 USD je geimpftem Kind)
Besonderheiten der Studie / Kommentar	In der Studie werden zwei unterschiedliche Impfsettings hinsichtlich der Zeiten, in denen die Impfung angeboten wird, evaluiert. Beide Settings gehen aus der Analyse als kostensparend hervor. Wird eine gesellschaftliche Perspektive eingenommen, sind im Szenario mit dem flexiblen Impfsetting, in dem die Impfung auch außerhalb der gewöhnlichen Öffnungszeiten angeboten wird, größere Kosteneinsparungen zu realisieren. In Sensitivitätsanalysen konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit des Impfstoffpreises auch die Verwendung von LAIV zu Kosteneinsparungen führen kann. Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung von infizierten Kindern auf erwachsene Haushaltsangehörige berücksichtigt.			
CC, Kostenvergleich (Cost Comparison); HTA, Health Technology Assessment; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 76: Beschreibung der Studie Dayan *et al.* (2001)¹⁴⁷

Publikation	Dayan <i>et al.</i> (2001)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Hochrisikokindern (sechs Monate bis 15 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Argentinien
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr
Perspektive	Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich
Impfung	nicht angegeben
Zielaltersgruppe	Hochrisikokinder von sechs Monaten bis 15 Jahren

Risikostatus	Modell bezieht sich ausschließlich auf Hochrisikokinder			
Wirksamkeit und Endpunkt	70 %			
Durchimpfung	100 %			
Impfkosten je Dosis	10 USD			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Hochrisikokindern von sechs Monaten bis 15 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 10,04 USD je geimpftem Kind)
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie evaluiert ausschließlich die Impfung von Hochrisikokindern. Eine Routineimpfung ist nicht Gegenstand der Studie. In einer probabilistischen Sensitivitätsanalyse führten 64 % aller Simulationen zu einem kostensparenden Ergebnis.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>)				

Tabelle 77: Beschreibung der Studie Esposito *et al.* (2006)¹⁴⁸

Publikation	Esposito <i>et al.</i> (2006)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (zwei bis 5 Jahren) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Italien
Studientyp	RCT
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise
Zeithorizont / Follow-up	Influenzasaison 2002/2003
Perspektive	Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich
Impfung	TIV, virosomal
Zielaltersgruppe	Zwei bis fünf Jahre

Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	kein Modell			
Durchimpfung	kein Modell			
Impfkosten je Dosis	19,38 EUR (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von gesunden Kindern von zwei bis fünf Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 131,43 EUR je geimpftem Kind); BCR: 1,29
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die berücksichtigten indirekten Effekte beschränken sich auf Haushaltskontakte. Die entsprechenden Daten wurden jedoch in der Studie erhoben und beruhen nicht auf Annahmen. Die Kosteneinsparungen sind hauptsächlich auf die Reduzierung der indirekten Kosten zurückzuführen.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); RCT, randomisierte kontrollierte Studie				

 Tabelle 78: Beschreibung der Studie Fitzner *et al.* (2001)¹⁴⁹

Publikation	Fitzner <i>et al.</i> (2001)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (ein bis 15 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Hongkong
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr
Perspektive	Individuum; Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich
Impfung	TIV
Zielaltersgruppe	ein bis 15 Jahre

Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	60 %; ILI			
Durchimpfung	60 %			
Impfkosten je Dosis	30-45 HKD			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von einem bis 15 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 1.078 HKD/verhindertem ILI-Fall
Besonderheiten der Studie / Kommentar	In der Studie wird die Impfung unterschiedlicher Alters- und Risikogruppen modelliert. Kinderspezifische Daten werden kaum verwendet.			
CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); HKD, Hongkong Dollar; ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 79: Beschreibung der Studie Giglio *et al.* (2012)¹⁵⁰

Publikation	Giglio <i>et al.</i> (2012)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer öffentlich finanzierten Impfung von Kindern (verschiedene Altersgruppen) im Vergleich zu einer Situation mit niedrigen Impfquoten
Land	Argentinien
Studientyp	Modellierung (dynamisch)
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja
Zeithorizont / Follow-up	nicht angegeben
Perspektive	Kostenträger
Diskontierung (Kosten / Effekte)	nicht angegeben
Impfung	nicht angegeben
Zielaltersgruppe	Sechs bis 23 Monate; sechs bis 36 Monate; sechs Monate bis fünf Jahre

Risikostatus	Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokinder bzw. -erwachsene			
Wirksamkeit und Endpunkt	39 % (Kinder); ILI			
Durchimpfung	50 %			
Impfkosten je Dosis	von 6,29 bis 10,19 USD (altersspezifisch)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von sechs bis 23 Monaten	keine Impfung	ICER: 1.759 USD/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von sechs bis 36 Monaten	keine Impfung	ICER: 1.103 USD/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von sechs Monaten bis fünf Jahren	keine Impfung	ICER: 717 USD/QALY	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Das Modell berücksichtigt indirekte Schutzeffekte, da es auf einem dynamischen Ansatz basiert. Das Modell simuliert tägliche Interaktionen zwischen Haushaltsangehörigen sowie zwischen Personen in unterschiedlichen sozialen Gruppen. Durch diese Modellstruktur kann das Modell der Gruppe der agentenbasierten Modelle zugeordnet werden. Die Impfwirksamkeit bei Kindern ist mit 39 % sehr konservativ angesetzt.			
CUA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr				

 Tabelle 80: Beschreibung der Studie Hall und Katz (2005)¹⁵¹

Publikation	Hall und Katz (2005)
Gegenstand der Studie	Analyse der durch eine Impfung von Kindern (sechs bis 23 Monaten) einzusparenden Hospitalisierungskosten
Land	USA
Studientyp	Analyse von Krankenhausdaten, Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr
Perspektive	nicht angegeben

Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	nicht angegeben			
Zielaltersgruppe	sechs bis 23 Monate			
Risikostatus	Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokinder			
Wirksamkeit und Endpunkt	65 %; Endpunkt nicht eindeutig angegeben			
Durchimpfung	Angabe nicht nötig, da die Anzahl der Kinder berechnet wird, die geimpft werden müssen, um alle Hospitalisierungen in der Studienpopulation zu verhindern			
Impfkosten je Dosis	35 USD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Hochrisikokindern von sechs bis 23 Monaten	keine Impfung	kostensparend (um 18 Hospitalisierungen zu verhindern, müssen 3.738 Hochrisikokinder geimpft werden)	nicht angegeben
	Impfung von gesunden Kindern von sechs bis 23 Monaten	keine Impfung	CBR: 11,4	nicht angegeben
	Impfung von gesunden Kindern und Hochrisikokindern von sechs bis 23 Monaten	keine Impfung	kostenneutral	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie konzentriert sich auf Hospitalisierungskosten und basiert zudem auf einer sehr kleinen Patientenzahl.			
CBR, Kosten-Nutzen-Verhältnis (<i>Cost-benefit-ratio</i>); CC, <i>Cost Comparison</i>				

Tabelle 81: Beschreibung der Studie Hibbert *et al.* (2007)¹⁵²

Publikation	Hibbert <i>et al.</i> (2007)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (sechs bis 36 Monate) in Kindertagesstätten mit LAIV im Vergleich zu keiner Impfung
Land	USA
Studientyp	Modellierung

Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise			
Zeithorizont / Follow-up	zwei Influenzasaisons (getrennte Berechnung)			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	LAIV			
Zielaltersgruppe	sechs bis 36 Monate			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	83,8 % (erste Saison) und 85,3 % (zweite Saison); symptomatische Influenza-Erkrankung			
Durchimpfung	nicht explizit angegeben (100 %)			
Impfkosten je Dosis	29,89 USD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von sechs bis 36 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 5,47 USD je geimpftem Kind in der ersten Saison und 144,44 USD je geimpftem Kind in der zweiten Saison)
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung von infizierten Kindern auf erwachsene Haushaltsangehörige berücksichtigt. In der Studie werden sowohl eine moderate als auch eine schwere Influenzasaison modelliert.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 82: Beschreibung der Studie Lee *et al.* (2012)¹⁵³

Publikation	Lee <i>et al.</i> (2012)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Universalimpfung (mit mehrjährigem Schutz) von Kindern (zwei bis 18 Jahre) im Vergleich zur jährlichen Standardimpfung
Land	USA
Studientyp	Modellierung

Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC; CUA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	Lebenszeit			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 %/ 3 %			
Impfung	hypothetische Universalimpfung (mit mehrjährigem Schutz)			
Zielaltersgruppe	zwei bis 18 Jahre			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	50-75 % (Universalimpfung); 45 % (jährliche Standardimpfung); Endpunkt nicht eindeutig angegeben			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	100-200 USD für die Universalimpfung und 20 USD für die jährliche Standardimpfung			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von zwei bis 18 Jahren mit einer Universalimpfung mit fünfjährigem Schutz	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit der jährlichen Standardimpfung	nicht angegeben	Je nach Szenario variiert das Ergebnis zwischen kostensparend, 31.987 bis 806.958 USD/QALY (ICERs) und dominiert durch die jährliche Standardimpfung
	Impfung von Kindern von zwei bis 18 Jahren mit einer Universalimpfung mit zehnjährigem Schutz	Impfung von Kindern zwischen zwei und 18 Jahren mit der jährlichen Standardimpfung	nicht angegeben	Je nach Szenario variiert das Ergebnis zwischen kostensparend, 1.285 bis 380.364 USD/QALY (ICERs) und dominiert durch die jährliche Standardimpfung
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie bewertet die potenziellen ökonomischen Auswirkungen einer Universalimpfung mit einem mehrjährigen Schutz. Da eine entsprechende Impfung bislang nicht existiert, sind die Ergebnisse derzeit nicht relevant.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); CUA, Kosten-Nutzen-Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr				

Tabelle 83: Beschreibung der Studie Luce *et al.* (2001)¹⁵⁴

Publikation	Luce <i>et al.</i> (2001)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern mit LAIV im Vergleich zu keiner Impfung			
Land	USA			
Studientyp	RCT, Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise			
Zeithorizont / Follow-up	Influenzasaisons 1996/1997 und 1997/1998			
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % / 3 %			
Impfung	LAIV			
Zielaltersgruppe	15-71 Monate			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	kein Modell			
Durchimpfung	kein Modell			
Impfkosten je Dosis	20 USD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern mit LAIV im Rahmen eines Individuenbasierten Impfprogramms	keine Impfung	ICER: 19,10 USD/verhindertem Tag mit fiebriger ILI	ICER: 29,67 USD/verhindertem Tag mit fiebriger ILI
	Impfung von Kindern mit LAIV im Rahmen eines Gruppenbasierten Impfprogramms	keine Impfung	ICER: 19,10 USD/verhindertem Tag mit fiebriger ILI	kostensparend
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung der Erkrankung von infizierten Kindern auf Familienmitglieder berücksichtigt.			

CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (*Cost-Effectiveness Analysis*); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine

Tabelle 84: Beschreibung der Studie Luce *et al.* (2008)¹⁵⁵

Publikation	Luce <i>et al.</i> (2008)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (24 bis 59 Monate) mit LAIV im Vergleich zu einer Impfung mit TIV			
Land	USA			
Studientyp	Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	eine Influenzasaison			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	TIV und LAIV			
Zielaltersgruppe	24-59 Monate			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	54,5 % relative Risikoreduktion von LAIV im Vergleich zu TIV; unkomplizierte Influenza (kulturbestätigte ILI)			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	27,85 für LAIV und 21,10 für TIV (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von 24 bis 59 Monaten mit LAIV	Impfung von Kindern von 24 bis 59 Monaten mit TIV	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 45,80 USD je geimpftem Kind; LAIV im Vergleich zu TIV)
Besonderheiten der Studie /	Die Studie konzentriert sich auf einen Vergleich von LAIV und TIV.			

Kommentar	
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	

Tabelle 85: Beschreibung der Studie Marchetti *et al.* (2007)¹⁵⁶

Publikation	Marchetti <i>et al.</i> (2007)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (sechs bis 60 Monate) mit TIV (virosomal und adjuvantiert) im Vergleich zu einer ausschließlichen Impfung von Hochrisikokindern			
Land	Italien			
Studientyp	Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise			
Zeithorizont / Follow-up	fünf Jahre			
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 %/ 3 %			
Impfung	TIV, virosomal und adjuvantiert			
Zielaltersgruppe	sechs bis 24 Monate; 25 bis 60 Monate			
Risikostatus	Impfung von Hochrisikokindern in der Vergleichsgruppe			
Wirksamkeit und Endpunkt	25,5 % (6-24 Monate); 48 % (25-60 Monate); ILI			
Durchimpfung	30 %			
Impfkosten je Dosis	14,02 EUR (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von sechs bis 24 Monaten	nur Impfung von Hochrisikokindern	ICER: 10.000 EUR/QALY	kostensparend
	Impfung von Kindern von 25	nur Impfung von Hochrisiko-	ICER: 13.333 EUR/QALY	kostensparend

	bis 60 Monaten	Kindern		
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung der Erkrankung von infizierten Kindern auf Haushaltsangehörige berücksichtigt. Obwohl die Analyse für einen adjuvantierten virosomalen Totimpfstoff durchgeführt wird, basiert die angenommene Wirksamkeit auf einer Meta-Analyse herkömmlicher Totimpfstoffe.			
CUA, Kosten-Nutzen Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

Tabelle 86: Beschreibung der Studie Meltzer *et al.* (2005)¹⁵⁷

Publikation	Meltzer <i>et al.</i> (2005)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (verschiedene Altersgruppen) im Vergleich zu einer Situation ohne Impfung			
Land	USA			
Studientyp	Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % (Produktionsverluste aufgrund vorzeitiger Mortalität)			
Impfung	nicht angegeben			
Zielaltersgruppe	6-23 Monate; 6-59 Monate; 5-14 Jahre			
Risikostatus	0 %; 10 %; 100 % (Anteil der Kinder mit Hochrisikostatus)			
Wirksamkeit und Endpunkt	69 % (Mittelwert der verwendeten Wahrscheinlichkeits-verteilung)			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	30 USD; 60 USD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von	keine Impfung	nicht angegeben	Die Impfung von Kohorten mit

	sechs bis 23 Monaten, von sechs bis 59 Monaten und von fünf bis 14 Jahren			100 % Risikokindern führt im Median immer zu Kosteneinsparungen. Bei Kohorten mit 10 % Risikokindern liegt der Schwellenwertpreis für die Impfung im Median bei 45-58 USD.
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Als gesundheitsökonomische Ergebnisgröße steht der Schwellenwertpreis der Impfung im Vordergrund. Der Schwellenwertpreis bezeichnet den Preis, bei dessen Unterschreiten Kosteneinsparungen entstehen.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>)				

Tabelle 87: Beschreibung der Studie Navas *et al.* (2007)¹⁵⁸

Publikation	Navas <i>et al.</i> (2007)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (drei bis 14 Jahre) im Vergleich zu keiner Routineimpfung
Land	Spanien (Katalonien)
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC; CEA; CUA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	sechs Monate
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	5 % (Produktionsverluste aufgrund vorzeitiger Mortalität)
Impfung	TIV, virosomal
Zielaltersgruppe	drei bis 14 Jahre
Risikostatus	nicht berücksichtigt
Wirksamkeit und Endpunkt	58,6 %; akute febrile respiratorische Episode
Durchimpfung	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)
Impfkosten je Dosis	9,35 EUR (inklusive Verwaltungskosten)

Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von drei bis 14 Jahren	keine Impfung	ICER: 5,80 EUR/verhinderter akuter febriler respiratorischer Episode; 18,26 EUR/QALY	kostensparend; BCR: 1,80
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die verwendeten Daten zur Wirksamkeit und zum Ressourcenverbrauch basieren größtenteils auf einer prospektiven Kohortenstudie eines virosomalen Totimpfstoffes.			
BCR, Nutzen-Kosten-Verhältnis (<i>Benefit-Cost Ratio</i>); CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>cost-effectiveness analysis</i>); CUA, Kosten-Nutzen Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr				

 Tabelle 88: Beschreibung der Studie Newall *et al.* (2013)¹⁵⁹

Publikation	Newall <i>et al.</i> (2013)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (fünf bis 17 Jahre) im Vergleich zu einer Situation mit niedriger Impfquote bei Kindern
Land	Australien
Studientyp	Modellierung (dynamisch)
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC; CEA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	5 % (gewonnene QALYs durch verhinderte vorzeitige Mortalität)
Impfung	TIV
Zielaltersgruppe	fünf bis 17 Jahre
Risikostatus	nicht berücksichtigt
Wirksamkeit und Endpunkt	60 % (5 bis 64 Jahre); 30 % (65+ Jahre); 40 % (Kinder unter fünf Jahren)
Durchimpfung	60 %

Impfkosten je Dosis	20,60 AUD (inklusive Verwaltungskosten bei einem schulbasierten Impfprogramm)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von fünf bis 17 Jahren	Impfquote von 5 % bei Kindern von sechs Monaten bis 17 Jahren	ICER: 3.500 AUD/QALY	kostensparend
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Das Modell berücksichtigt indirekte Schutzeffekte, da es auf einem dynamischen Ansatz basiert. Große Teile der Kosteneinsparungen sind auf Einsparungen bei den indirekten Kosten und bei den Hospitalisierungskosten bei Erwachsenen und älteren Menschen zurückzuführen.			
BCR, Nutzen-Kosten-Verhältnis (<i>Benefit-Cost Ratio</i>); CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr				

 Tabelle 89: Beschreibung der Studie Pitman *et al.* (2013)¹⁶⁰

Publikation	Pitman <i>et al.</i> (2013)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwei bis vier Jahre; zwei bis zehn Jahre; zwei bis 18 Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu einer ausschließlichen Impfung von Risikopersonen
Land	England und Wales
Studientyp	Modellierung (dynamisch)
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja
Zeithorizont / Follow-up	200 Jahre
Perspektive	Kostenträger
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3,5 %/ 3,5 %
Impfung	LAIV und TIV
Zielaltersgruppe	zwei bis vier Jahre; zwei bis zehn Jahre; zwei bis 18 Jahre
Risikostatus	Impfung von Hochrisikokindern in der Vergleichsgruppe
Wirksamkeit und Endpunkt	80 % (LAIV); 60 % (TIV)

Durchimpfung	50 %			
Impfkosten je Dosis	38,60 GBP (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von zwei bis vier Jahren mit TIV	nur Impfung von Hochrisikokindern	dominiert von der Impfung der Kinder von zwei bis vier Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von von zwei bis vier Jahren mit LAIV	nur Impfung von Hochrisikokindern	kostensparend	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von zwei bis zehn Jahren mit TIV	Impfung von Kindern von zwei bis vier Jahren mit LAIV	dominiert von der Impfung der Kinder von zwei bis zehn Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von von zwei bis zehn Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von zwei bis vier Jahren mit LAIV	ICER: 506 GBP/QALY	nicht angegeben
	Impfung von Kindern von zwei bis 18 Jahren mit TIV	Impfung von Kindern von zwei bis zehn Jahren mit LAIV	dominiert von der Impfung der Kinder von zwei bis 18 Jahren mit LAIV	nicht angegeben
	Impfung von von zwei bis 18 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von zwei bis zehn Jahren mit LAIV	ICER: 298 GBP/QALY	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Das Modell berücksichtigt indirekte Schutzeffekte, da es auf einem dynamischen Ansatz basiert. Für beide Impfstoffe (LAIV und TIV) wird auf Basis des TIV-Preises der gleiche Preis angenommen. Dies führt zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität von LAIV.			
CUA, Kosten-Nutzen Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 90: Beschreibung der Studie Prosser *et al.* (2006)¹⁶¹

Publikation	Prosser <i>et al.</i> (2006)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (sechs bis 23 Monate; zwei Jahre; drei bis vier Jahre; fünf bis elf Jahre; zwölf bis 17 Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu keiner Impfung
Land	USA
Studientyp	Modellierung

Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA/CEA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr			
Perspektive	nicht angegeben			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	LAIV und TIV			
Zielaltersgruppe	sechs bis 23 Monate; zwei Jahre; drei bis vier Jahre; fünf bis elf Jahre; zwölf bis 17 Jahre			
Risikostatus	Analysen für Kinder mit und ohne Hochrisikostatus			
Wirksamkeit und Endpunkt	83,8 % (LAIV); 69 % (TIV); symptomatische Influenza-Erkrankung			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	31,86-34,56 USD für TIV und 37,89 USD für LAIV (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von gesunden Kindern von sechs bis 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 12.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 18.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von drei bis vier Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 28.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von fünf bis elf Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 79.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von zwölf bis 17 Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 119.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern von sechs bis 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend

	Impfung von Hochrisikokindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	kostensparend
	Impfung von Hochrisikokindern von drei bis vier Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 1.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern von fünf bis elf Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 7.000 USD/QALY
	Impfung von Hochrisikokindern von zwölf bis 17 Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 10.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von sechs bis 23 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 9.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 15.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von drei bis vier Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 25.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von fünf bis elf Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 72.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von zwölf bis 17 Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 109.000 USD/QALY
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie analysiert eine große Anzahl von unterschiedlichen Szenarien, in denen der Impfstoff, das Alter und der Risikostatus variieren.			
CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); CUA, Kosten-Nutzen Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 91: Beschreibung der Studie Prosser *et al.* (2010)¹⁶²

Publikation	Prosser <i>et al.</i> (2010)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (sechs bis 23 Monate; zwei Jahre; drei bis vier Jahre) mit LAIV oder TIV im Vergleich zu keiner Impfung unter Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse

Land	USA			
Studientyp	Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % (Langzeiteffekte von Influenza und der Impfung)			
Impfung	LAIV und TIV			
Zielaltersgruppe	sechs bis 23 Monate; zwei Jahre; drei bis vier Jahre			
Risikostatus	Modell bezieht sich auf Niedrigrisikokinder			
Wirksamkeit und Endpunkt	83,8 % (LAIV); 69 % (TIV); symptomatische Influenza-Erkrankung			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	41,52-42,32 USD für TIV und 45,90 USD für LAIV (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von gesunden Kindern von sechs bis 23 Monaten mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 21.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern im Alter von zwei Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 25.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von drei bis Jahren mit TIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 37.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern von sechs bis 23 Monaten mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 18.000-20.000 USD/QALY
	Impfung von gesunden Kindern	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 21.000-23.000 USD/QALY

	im Alter von zwei Jahren mit LAIV			
	Impfung von gesunden Kindern von drei bis Jahren mit LAIV	keine Impfung	nicht angegeben	ICER: 32.000-33.000 USD/QALY
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Der Fokus der Analyse liegt auf der Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse.			
CUA, Kosten-Nutzen Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 92: Beschreibung der Studie Salleras *et al.* (2009)¹⁶³

Publikation	Salleras <i>et al.</i> (2009)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (von drei bis 14 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Spanien (Katalonien)
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	sechs Monate
Perspektive	Familie
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich
Impfung	TIV, virosomal
Zielaltersgruppe	drei bis 14 Jahre
Risikostatus	Modell bezieht sich nur auf gesunde Kinder
Wirksamkeit und Endpunkt	58,6 %; akute febrile respiratorische Episode
Durchimpfung	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)

Impfkosten je Dosis	18,73 EUR (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von drei bis 14 Jahren	keine Impfung	nicht angegeben	Perspektive der Familie: kostensparend; BCR: 2,15
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die verwendeten Daten zur Wirksamkeit und zum Ressourcenverbrauch basieren größtenteils auf einer prospektiven Kohortenstudie eines virosomalen Totimpfstoffes.			
BCR, Nutzen-Kosten Verhältnis (<i>Benefit-Cost Ratio</i>); CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 93: Beschreibung der Studie Salo *et al.* (2006)¹⁶⁴

Publikation	Salo <i>et al.</i> (2006)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von gesunden Kindern (sechs Monate bis 13 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Finnland
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein
Zeithorizont / Follow-up	eine Influenzasaison
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich
Impfung	TIV
Zielaltersgruppe	sechs Monate bis 13 Jahre
Risikostatus	Modell bezieht sich nur auf gesunde Kinder
Wirksamkeit und Endpunkt	80 %; Influenza
Durchimpfung	nicht explizit angegeben (wahrscheinlich 100 %)
Impfkosten je Dosis	5,38 EUR (inklusive Verwaltungskosten)

Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von gesunden Kindern von sechs Monaten bis unter drei Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern von drei bis unter fünf Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern von fünf bis unter sieben Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
	Impfung von gesunden Kindern von sieben bis 13 Jahren	keine Impfung	kostensparend	kostensparend
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Ein Großteil der Kosteneinsparungen ist auf eine Reduzierung der indirekten Kosten zurückzuführen. Dennoch kommt die Analyse auch bei Einnahme einer Kostenträgerperspektive zu kostensparenden Ergebnissen.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

Tabelle 94: Beschreibung der Studie Schmier *et al.* (2008)¹⁶⁵

Publikation	Schmier <i>et al.</i> (2008)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität eines schulbasierten Impfprogramms im Vergleich zu einer Situation ohne schulbasiertes Impfprogramm
Land	USA
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise
Zeithorizont / <i>Follow-up</i>	eine Influenzasaison
Perspektive	Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich

Impfung	LAIV			
Zielaltersgruppe	Schulkinder, keine explizite Altersangabe			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	Interventionsgruppe: 17 % der Haushalte mit einem Kind mit ILI; Kontrollgruppe: 26 % der Haushalte mit einem Kind mit ILI			
Durchimpfung	47 % in der Interventionsgruppe; 2 % in der Kontrollgruppe			
Impfkosten je Dosis	20,70 USD (inklusive Verwaltungskosten bei Verabreichung innerhalb des Schulimpfprogramms)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern im Rahmen eines Schulimpfprogramms	kein Schulimpfprogramm	nicht angegeben	kostensparend (Einsparungen von 171,96 USD je Haushalt)
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die verwendeten Daten stammen größtenteils aus einer schulbasierten <i>Cluster</i> -randomisierten Studie. Die Ergebnisgrößen werden auf Haushaltsbasis berichtet. Daher werden indirekte Schutzeffekte teilweise berücksichtigt.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); ILI, Influenza-ähnliche Erkrankung; LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 95: Beschreibung der Studie Skowronski *et al.* (2006)¹⁶⁶

Publikation	Skowronski <i>et al.</i> (2006)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (sechs bis 23 Monate) im Vergleich zu keiner Impfung
Land	Kanada
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CEA
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise
Zeithorizont / Follow-up	eine Influenzasaison
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % (LYG)

Impfung	TIV			
Zielaltersgruppe	sechs bis 23 Monate			
Risikostatus	5 % der Kinder haben eine Vorerkrankung			
Wirksamkeit und Endpunkt	66 %; Influenza-Erkrankung			
Durchimpfung	100 %			
Impfkosten je Dosis	15 CAD (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von sechs bis 23 Monaten (zwei Impfdosen für 100 % der Kohorte im ersten Jahr)	keine Impfung	ICER: 127 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 12.694 CAD/ verhinderter Hospitalisierung; 863.856 CAD/LYG	ICER: 151 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 15.099 CAD/ verhinderter Hospitalisierung; 1.027.143 CAD/LYG
	Impfung von Kindern von sechs bis 23 Monaten (zwei Impfdosen für 1/3 der Kohorte in Folgejahren)	keine Impfung	ICER: 66 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 6.603 CAD/ verhinderter Hospitalisierung; 449.040 CAD/LYG	ICER: 25 CAD/verhinderter Influenza-Erkrankung bei Kindern; 2.507 CAD/ verhinderter Hospitalisierung; 170.710 CAD/LYG
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung der Erkrankung von infizierten Kindern auf erwachsene Haushaltsangehörige berücksichtigt.			
CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; LYG, Life Year Gained; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

 Tabelle 96: Beschreibung der Studie Tarride *et al.* (2012)¹⁶⁷

Publikation	Tarride <i>et al.</i> (2012)
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (zwei bis 17 Jahre) mit LAIV im Vergleich zu einer Impfung mit TIV
Land	Kanada
Studientyp	Modellierung
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC; CUA

Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein (teilweise in Sensitivitätsanalysen)			
Zeithorizont / Follow-up	ein Jahr			
Perspektive	Kostenträger; Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	LAIV und TIV			
Zielaltersgruppe	zwei bis 17 Jahre			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	Wahrscheinlichkeit von Influenza mit LAIV: 4,9 %; Wahrscheinlichkeit von Influenza mit TIV: 10,5 %			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	17,59 CAD für LAIV und 13,18 CAD für TIV (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von zwei bis fünf Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von zwei bis fünf Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern von sechs bis neun Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von sechs bis neun Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern von zehn bis 17 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von zehn bis 17 Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
	Impfung von Kindern von zwei bis 17 Jahren mit LAIV	Impfung von Kindern von zwei bis 17 Jahren mit TIV	kostensparend	kostensparend
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die Studie konzentriert sich auf einen Vergleich von LAIV und TIV.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); CUA, Kosten-Nutzen-Analyse (<i>Cost-Utility Analysis</i>); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

Tabelle 97: Beschreibung der Studie Turner *et al.* (2003)¹⁶⁸

Publikation	Turner <i>et al.</i> (2003)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (≤ 12 Jahre) im Vergleich zu keiner Impfung			
Land	Großbritannien			
Studientyp	Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CUA			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	nein			
Zeithorizont / Follow-up	nicht angegeben			
Perspektive	Kostenträger			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung (wahrscheinlich) nicht erforderlich			
Impfung	nicht angegeben			
Zielaltersgruppe	≤ 12 Jahre			
Risikostatus	nicht berücksichtigt			
Wirksamkeit und Endpunkt	OR für die Influenzareduktion durch Impfung: 0,199			
Durchimpfung	nicht angegeben			
Impfkosten je Dosis	8,40 GBP (inklusive Verwaltungskosten)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern bis zu 12 Jahren	keine Impfung	ICER: 5.024 GBP/QALY (stochastisches Modell); 6.053 GBP/QALY (deterministisches Modell)	nicht angegeben
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Lediglich ein Teil der umfangreichen Studie beschäftigt sich mit der Evaluation der Impfung von Kindern.			
CUA, Kosten-Nutzen-Analyse (Cost-Utility Analysis); ICER, inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; OR, <i>Odds ratio</i> ; QALY, qualitätskorrigiertes Lebensjahr				

Tabelle 98: Beschreibung der Studie Weycker *et al.* (2005)¹⁶⁹

Publikation	Weycker <i>et al.</i> (2005)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität einer Impfung von Kindern (sechs Monate bis 18 Jahre) im Vergleich zu einer Situation mit niedriger Impfquote bei Kindern			
Land	USA			
Studientyp	Modellierung (dynamisch)			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC (ohne Impfkosten)			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	ja			
Zeithorizont / Follow-up	nicht angegeben			
Perspektive	nicht explizit angegeben (Gesellschaft)			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	3 % / -			
Impfung	nicht angegeben			
Zielaltersgruppe	sechs Monate bis 18Jahre			
Risikostatus	Einteilung in Hoch- und Niedrigisikokinder bzw. -erwachsene			
Wirksamkeit und Endpunkt	70 % (Kinder und junge Erwachsene); 50 % ältere Erwachsene; Suszeptibilität			
Durchimpfung	20-80 %			
Impfkosten je Dosis	keine Berücksichtigung von Impfkosten			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern von sechs Monaten bis 18 Jahren	Impfquote von 5 % bei Kindern von sechs Monaten bis 18 Jahren	kostensparend (Einsparungen von 35-89 USD je geimpftem Kind ohne Impfkosten)	kostensparend (Einsparungen von 174-443 USD je geimpftem Kind ohne Impfkosten)
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Das Modell berücksichtigt indirekte Schutzeffekte, da es auf einem dynamischen Ansatz basiert. Die Kosten der Impfung werden in der Analyse jedoch nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Überschätzung der Kosteneffektivität. Zur vollständigen Beurteilung der Kosteneffektivität bedarf es einer Berücksichtigung der Impfkosten.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>)				

Tabelle 99: Beschreibung der Studie Yoo *et al.* (2013)¹⁷⁰

Publikation	Yoo <i>et al.</i> (2013)			
Gegenstand der Studie	Analyse der Kosteneffektivität eines schulbasierten Impfprogramms im Vergleich zu einer Situation ohne schulbasiertes Impfprogramm			
Land	USA			
Studientyp	RCT, Modellierung			
Form der gesundheitsökonomischen Evaluation	CC (CEA)			
Berücksichtigung von indirekten Schutzeffekten	teilweise			
Zeithorizont / Follow-up	Influenzasaison 2009/2010			
Perspektive	Gesellschaft			
Diskontierung (Kosten / Effekte)	Diskontierung nicht erforderlich			
Impfung	TIV und LAIV (keine getrennte Analyse)			
Zielaltersgruppe	Schulkinder, keine explizite Altersangabe			
Risikostatus	nicht angegeben			
Wirksamkeit und Endpunkt	kein Modell			
Durchimpfung	42,7 % in der Interventionsgruppe; 29,5 % in der Kontrollgruppe			
Impfkosten je Dosis	67,13 USD (inklusive Verwaltungskosten und Kosten für Information und Koordination)			
Ergebnisse	Impfstrategie	Vergleichsstrategie	Resultate aus Kostenträgerperspektive	Resultate aus gesellschaftlicher Perspektive
	Impfung von Kindern im Rahmen eines Schulimpfprogramms	kein Schulimpfprogramm	ICER: 92,50 USD je geimpftem Schüler (ohne die Annahme von indirekten Schutzeffekten)	kostensparend bei Annahme von indirekten Schutzeffekten
Besonderheiten der Studie / Kommentar	Die verwendeten Daten stammen teilweise aus einer schulbasierten Studie. Indirekte Effekte der Impfung werden teilweise durch die Annahme einer Übertragung der Erkrankung von infizierten Kindern auf Haushaltsangehörige berücksichtigt.			
CC, Kostenvergleich (<i>Cost Comparison</i>); CEA, Kosteneffektivitätsanalyse (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>); LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine				

5.2.4 Berücksichtigte ethische, soziale und juristische Publikationen

Im Rahmen des HTA wurden sieben Publikationen (Flood *et al.* (2010)¹⁷¹; Flood *et al.* (2011a)¹⁷²; Flood *et al.* (2011b)¹⁷³; Schuller *et al.* (2013)¹⁷⁴; Shim *et al.* (2012)¹⁷⁵; Penfold *et al.* (2011)¹⁷⁶; King *et al.* (2006)⁸⁸) identifiziert, die sich mit ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten der allgemeinen Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen oder speziell mit LAIV beschäftigen. Bei den identifizierten Publikationen handelt es sich um drei Publikationen zur Akzeptanz der Influenzaschutzimpfung, ein Artikel beschreibt den Einfluss des Arztes auf die Impfwahrscheinlichkeit, eine weitere Publikation analysiert den Einfluss von Altruismus auf die Impfentscheidung, eine Publikation analysiert den Einfluss von finanziellen Aspekten und einer Kostenerstattung auf die Impfquote und ein letzter Artikel analysiert den Einfluss von Influenzaschutzimpfungen bei Kindern und Jugendlichen auf die Schulabwesenheit.

Akzeptanz der Influenzaschutzimpfung bei Kindern und Jugendlichen

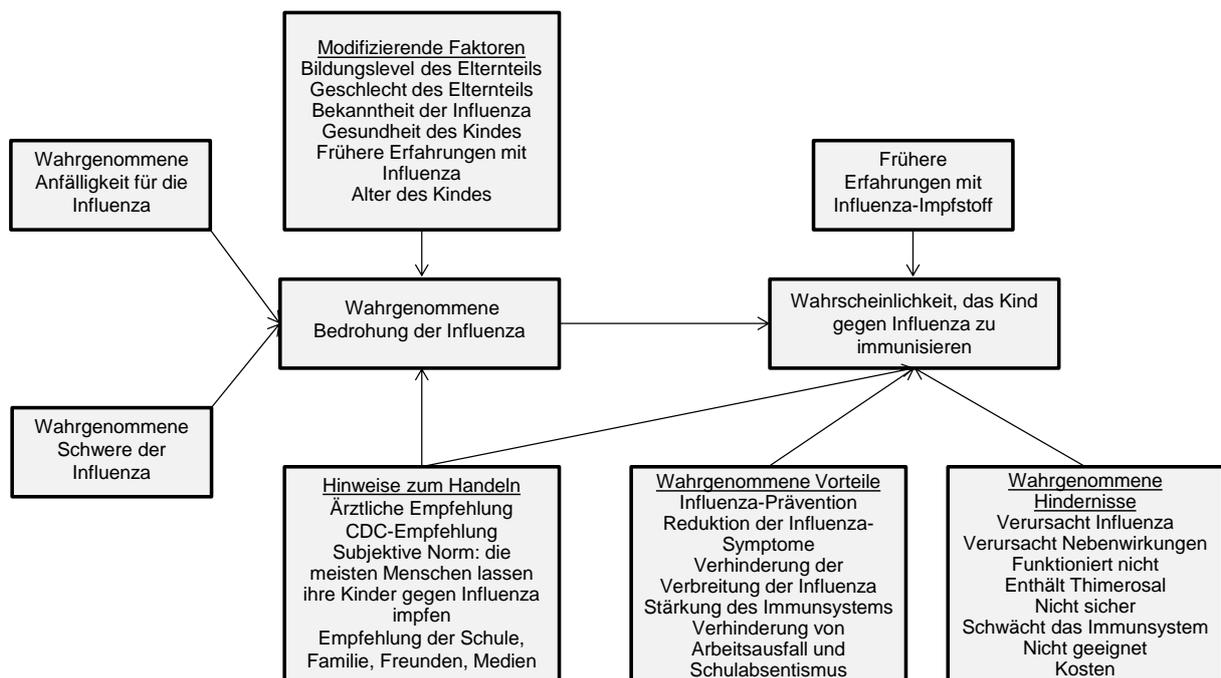
Flood *et al.* (2010)

Tabelle 100: Beschreibung der Studie Flood *et al.* (2010)¹⁷¹

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	Die Studie wurde vom 11. August 2009 bis zum 9. September 2009 durchgeführt
Zielgruppe	Eltern von zwei bis zwölfjährigen Kindern
Zielsetzung	Identifikation und Quantifizierung des Einflusses von Faktoren, die die Impfentscheidung von Eltern in Bezug auf ihre zwei bis zwölfjährigen Kinder determinieren
Studiendesign	Internet-basierte Erhebung aus einem für die US-Bevölkerung repräsentativen <i>Panel</i>
Ein-/ Ausschlusskriterien	Bereitschaft zur Teilnahme Vollständiges Ausfüllen des Fragebogens
Teilnehmer/ Fallzahlen	500 Eltern
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/ Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	<p>Haupteinflussgrößen für Eltern, deren Kinder regelmäßig gegen Influenza geimpft wurden, für eine Impfung waren</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Erkrankungsschutz (95,1 %) • Arztempfehlungen (89,5 %) • der Wunsch Influenzasymptome zu verringern (83,3 %). <p>Eltern mit Kindern, die nur unregelmäßig oder nie gegen Influenza geimpft wurden, definieren als wesentliche Barrieren gegen eine Impfung</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein als zu gering empfundenes Erkrankungsrisiko (46,0 %) • die Gefahr einer Influenza-Erkrankung durch die Impfung (44,0 %) • Nebenwirkungen des Impfstoffs (36,6 %)
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-

Schlussfolgerungen der Autoren	Die Wahrnehmung der Eltern über die Gefahren der Influenza sollte erhöht, die Wirksamkeit und Sicherheit der Influenza-Impfstoffe betont und die Zweckmäßigkeit der Impfung vermittelt werden, um hierdurch die Impfquoten zu erhöhen.
Limitationen	Die Studie wurde nach der ersten Welle der H1N1-Influenzapandemie im Jahr 2009 durchgeführt, was die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Beurteilung beeinflusst haben könnte. Die Teilnehmer wurden nur zu einem Zeitpunkt befragt. Veränderungen im Zeitverlauf können daher nicht erfasst werden.
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	MedImmune, Inc, Gaithersburg, MD.

Flood *et al.* (2010) ermittelten im Rahmen einer Internet-basierten Erhebung in den USA Faktoren, die die Bereitschaft von Eltern beeinflussen, ihre Kinder im Alter von zwei bis zwölf Jahren impfen zu lassen. Haupteinflussgrößen für Eltern, deren Kinder regelmäßig gegen Influenza geimpft wurden, für eine Impfung waren der Erkrankungsschutz (95,1 %), Arztempfehlungen (89,5 %) und der Wunsch Influenzasymptome zu verringern (83,3 %). Eltern mit Kindern, die nur unregelmäßig oder nie gegen Influenza geimpft wurden, gaben als wesentliche Barrieren gegen eine Impfung ein als gering empfundenen Erkrankungsrisiko (46,0 %), die Gefahr einer Influenza-Erkrankung durch die Impfung (44,0 %) und Nebenwirkungen des Impfstoffs (36,6 %) an. Die Autoren entwickelten ein Konzept für elterliche Entscheidungsprozesse in Bezug auf eine Influenzaschutzimpfung ihrer Kinder, welches in Abbildung 6 dargestellt ist.



CDC, Centers for Disease Control and Prevention

Abbildung 6: Konzeptualisierung von elterlichen Entscheidungsprozessen in Bezug auf eine Influenzaschutzimpfung ihrer Kinder.

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Flood *et al.* (2010)¹⁷¹.

Flood et al. (2011a)

Tabelle 101: Beschreibung der Studie Flood et al. (2011a)¹⁷²

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	Die Studie wurde vom 11. August 2009 bis zum 9. September 2009 durchgeführt
Zielgruppe	Eltern von zwei bis zwölfjährigen Kindern
Zielsetzung	Identifikation von Elternpräferenzen im Hinblick auf eine Influenzaschutzimpfung ihrer zwei bis zwölfjährigen Kinder
Studiendesign	Internet-basierte Erhebung und <i>Conjoint</i> -Analyse aus einem für die US-Bevölkerung repräsentativen <i>Panel</i>
Ein-/ Ausschlusskriterien	Bereitschaft zur Teilnahme Vollständiges Ausfüllen des Fragebogens
Teilnehmer/ Fallzahlen	500 Eltern
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/ Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	Die wichtigsten Eigenschaften eines Impfstoffes waren für Eltern: <ul style="list-style-type: none"> • die Effektivität (92,0 %) • das Nebenwirkungsrisiko (74,8 %) • Empfehlung des Arztes (59,2 %). Für 23,6 % der befragten Eltern war es bedeutsam, ob der Impfstoff gespritzt oder in Form eines Nasensprays appliziert wurde.
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Die Wirksamkeit und Sicherheit der Influenza-Impfstoffe sollten den Eltern stärker vermittelt werden, um hierdurch die Impfquoten zu erhöhen.
Limitationen	Die Studie wurde nach der ersten Welle der H1N1-Influenzapandemie im Jahr 2009 durchgeführt, was die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Beurteilung beeinflusst haben könnte. Die Teilnehmer wurden nur zu einem Zeitpunkt befragt. Veränderungen im Zeitverlauf können daher nicht erfasst werden.
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	MedImmune, Inc, Gaithersburg, MD.

In einer weiteren Analyse ermittelten Flood et al. (2011a) durch eine Internet-basierte Befragung und *Conjoint*-Analyse (=Verbundmessung) Präferenzen von Eltern zwei bis zwölfjähriger Kinder in den USA im Hinblick auf eine Influenzaschutzimpfung. Die wichtigsten Eigenschaften eines Impfstoffes waren für Eltern die Effektivität (92,0 %), das Nebenwirkungsrisiko (74,8 %) und die Empfehlung des Arztes (59,2 %). Für 23,6 % der befragten Eltern war es bedeutsam, ob der Impfstoff gespritzt oder in Form eines Nasensprays appliziert wurde.

Flood et al. (2011b)

 Tabelle 102: Beschreibung der Studie Flood et al. (2011b)¹⁷³

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	Die Studie wurde von August 2009 bis September 2009 durchgeführt
Zielgruppe	Kinder von acht bis zwölf Jahren
Zielsetzung	Identifikation von Präferenzen der zu impfenden acht- bis zwölfjährigen Kinder im Hinblick auf eine Influenzaschutzimpfung, insbesondere im Hinblick auf die beiden Influenza-Impfstoffe LAIV und TIV.
Studiendesign	Internet-basierte Erhebung und <i>Conjoint</i> -Analyse aus einem für die US-Bevölkerung repräsentativem <i>Panel</i>
Ein-/ Ausschlusskriterien	Bereitschaft zur Teilnahme Vollständiges Ausfüllen des Fragebogens
Teilnehmer/ Fallzahlen	544 Kinder zwischen acht und zwölf Jahren
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/ Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	Die wichtigsten Eigenschaften einer Impfung waren für die Kinder: <ul style="list-style-type: none"> • die Wirksamkeit (45 %), • die Art der Applikation (31 %). 69 % präferierten ein Nasenspray gegenüber einer Injektion. Insgesamt bevorzugten, auf Basis verschiedener vorgegebener Eigenschaftsprofile, 79 % der Kinder LAIV gegenüber TIV.
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Für Kinder sind die Wirksamkeit und die Art der Applikation des Influenza-Impfstoffes von entscheidender Bedeutung
Limitationen	Die Studie wurde nach der ersten Welle der H1N1-Influenzapandemie im Jahr 2009 durchgeführt, was die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Beurteilung beeinflusst haben könnte. Die Teilnehmer wurden nur zu einem Zeitpunkt befragt. Veränderungen im Zeitverlauf können daher nicht erfasst werden. Die Fähigkeit der Kinder, die Fragen der Studie zu verstehen und angemessen zu beantworten, könnte eingeschränkt sein. Die gezogene Stichprobe aus dem <i>Panel</i> war nicht repräsentativ.
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	MedImmune, Inc, Gaithersburg, MD.
LAIV, lebend-attenuierte Influenza-Vakzine; TIV, trivalente inaktivierte Influenza-Vakzine	

Die Präferenzen von acht- bis zwölfjährigen Kindern im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung wurden in einer weiteren Internet-basierten Befragung und *Conjoint*-Analyse in den USA analysiert. Ein Fokus der Untersuchung lag auf der Ermittlung von Präferenzen bezüglich TIV und LAIV, insbesonde-

re im Hinblick auf die Applikationsart. Neben der Wirksamkeit wurde die Art der Applikation von den befragten Kindern als wichtigstes Kriterium einer Impfung definiert; 69 % der Befragten präferierten hierbei ein Nasenspray gegenüber einer Injektion. Insgesamt bevorzugten 79 % der Kinder, auf Basis verschiedener vorgegebener Eigenschaftsprofile, LAIV gegenüber TIV.

Einfluss des Arztes auf die Impfentscheidung

Schuller *et al.* (2013)

Tabelle 103: Beschreibung der Studie Schuller *et al.* (2013)¹⁷⁴

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	Die Studie wurde im Jahr 2008 durchgeführt.
Zielgruppe	Kinder zwischen 19 und 35 Monaten
Zielsetzung	Analyse des Einflusses von Eigenschaften des Arztes und des zu impfenden Kleinkindes auf das Influenza-Impfverhalten.
Studiendesign	Datenextraktion aus der dem <i>US National Immunization Survey</i> des Jahres 2008
Ein-/ Ausschlusskriterien	Alter des Kindes
Teilnehmer/ Fallzahlen	25.256 Kinder zwischen 19 und 35 Monaten
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/ Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	56,39 % der analysierten Kleinkinder erhielten eine Influenzaschutzimpfung. Die Wahrscheinlichkeit eine Influenzaschutzimpfung zu erhalten war mit Eigenschaften des Arztes korreliert. Die Impfwahrscheinlichkeit war höher bei älteren und verheirateten Mediziner, stieg zudem mit dem Bildungsniveau und war erhöht, wenn der Mediziner im Nordosten der USA lebte. Kleinkinder mit einer privaten Krankenversicherung wurden häufiger geimpft als Kinder mit anderen Versicherungsformen. Lateinamerikanische Kleinkinder wurden zudem häufiger geimpft.
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Entscheidungsträger sollten zielgerichtet Programme zur Erhöhung der Impfquoten implementieren, die insbesondere auf die bis dato schwach immunisierten Bevölkerungsgruppen zugeschnitten sind.
Limitationen	Die Fähigkeit der Befragten die Fragen der Studie zu verstehen und angemessen zu beantworten, könnte bei Personen mit niedrigem Bildungsgrad eingeschränkt sein. Daher könnte diese Bevölkerungsgruppe unterrepräsentiert sein.
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	Keine Angabe

Schuller und Probst (2013) untersuchten den Einfluss von Eigenschaften des Arztes und des zu impfenden Kleinkindes auf das Influenza-Impfverhalten. Hierzu wurden Daten von 25.256 Kindern im Alter von 19 bis 35 Monaten aus den USA analysiert. 56,39 % der analysierten Kleinkinder erhielten eine

Influenzaschutzimpfung. Die Wahrscheinlichkeit, eine Influenzaschutzimpfung zu erhalten, war mit den Eigenschaften des Arztes korreliert. Die Impfwahrscheinlichkeit war höher bei älteren und verheirateten Mediziner, stieg zudem mit dem Bildungsniveau und war erhöht, wenn der Mediziner im Nordosten der USA lebte. Kleinkinder mit einer privaten Krankenversicherung wurden häufiger geimpft als Kinder mit anderen Versicherungsformen. Zudem wurden lateinamerikanische Kleinkinder häufiger geimpft.

Einfluss von Altruismus

Shim *et al.* (2012)

Tabelle 104: Beschreibung der Studie Shim *et al.* (2012)¹⁷⁵

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	keine Angabe
Zielgruppe	-
Zielsetzung	Identifikation des Einflusses von Altruismus auf die Impfentscheidung
Studiendesign	Durchführung eines psychologischen <i>Survey</i>
Ein-/Ausschlusskriterien	Bereitschaft zur Teilnahme
Teilnehmer/Fallzahlen	427 Universitätsangestellte 306 <i>College</i> -Studenten
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	Eine Entscheidung für eine Influenzaschutzimpfung wird nicht lediglich aus Eigeninteressen gefällt, sondern auch wesentlich durch altruistische Motive mitbestimmt. In der Befragung konnten rund 25 % der Impfentscheidungen auf Altruismus zurückgeführt werden. Altruismus wurde bis dato kaum in epidemiologischen Modellen berücksichtigt, daher entwickeln die Autoren ein spieltheoretisches Modell, in welchem der Einfluss von Altruismus auf das Influenza-Impfverhalten Eingang findet.
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Altruismus sollte als Entscheidungsmotiv verstärkt Beachtung finden und gefördert werden.
Limitationen	keine Angabe
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	<i>National Institute of General Medical Sciences; National Institutes of Health; James S. McDonnell Foundation</i>

Shim *et al.* (2012) ermittelten in einer Befragung in den USA, dass eine Entscheidung für eine Influenzaschutzimpfung nicht lediglich aus Eigeninteressen gefällt wird, sondern auch wesentlich durch altruistische Motive mitbestimmt wird. In der Befragung konnten rund 25 % der Impfentscheidungen auf Altruismus zurückgeführt werden. Altruismus wurde bis dato kaum in epidemiologischen Modellen

berücksichtigt, daher entwickeln die Autoren ein spieltheoretisches Modell, in welchem der Einfluss von Altruismus auf das Influenza-Impfverhalten Eingang findet.

Finanzielle Aspekte und Kostenerstattung

Penfold *et al.* (2011)

Tabelle 105: Beschreibung der Studie Penfold *et al.* (2011)¹⁷⁶

Land, Region, Ort	USA
Setting	-
Studienzeitraum	Die Studie wurde von Januar 2009 bis Juni 2010 durchgeführt.
Zielgruppe	diverse Personen aus Anspruchsgruppen, die in die Influenzaschutzimpfung involviert sind
Zielsetzung	Identifikation von Barrieren und Lösungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Organisation von Influenza-Impfprogrammen und -Impfprozessen.
Studiendesign	halbstrukturierte telefonische Befragung
Ein-/ Ausschlusskriterien	-
Teilnehmer/ Fallzahlen	65 Teilnehmer
Vergleichbarkeit der Gruppen	-
Intervention	-
Zielparameter	-
Beobachtungsdauer/ Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	<p>Strukturelle und finanzielle Barrieren wurden in den drei Bereichen Einkauf und Verteilung, Lieferung, Kostenerstattung identifiziert.</p> <p>Einkauf und Verteilung von Influenza-Impfstoff sind erschwert, da die Kaufkraft begrenzt und die Unsicherheit der öffentlichen Nachfrage sehr hoch ist.</p> <p>Die Lieferung des Influenza-Impfstoffes gestaltet sich komplex, da nicht nur viele abgelegene Kliniken, sondern z. B. auch Schulen beliefert werden müssen. Zudem müssen öffentliche und private Lieferungen gleichermaßen organisiert und und bundesstaatspezifische Anforderungen müssen gleichermaßen eingehalten werden.</p> <p>Auch die Kostenerstattung der Impfstoffe stellt eine wesentliche Schwierigkeit dar.</p>
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der Autoren	Strukturelle und finanzielle Barrieren verhindern optimale und effektive Prozesse im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung.
Limitationen	-
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	<i>Centers for Disease Control and Prevention; Agency for Healthcare Research and Quality</i>

Penfold *et al.* (2011) erhoben in halbstrukturierten Telefoninterviews in den USA bei verschiedenen Akteuren des Gesundheitssystems Informationen über Barrieren bei der Inanspruchnahme der Influenzaschutzimpfung und über Möglichkeiten zur Erhöhung der Impfquote. Strukturelle und finanzielle Barrieren wurden in den drei Bereichen Einkauf und Verteilung, Lieferung, sowie Kostenerstattung identifiziert. Einkauf und Verteilung von Influenza-Impfstoffen sind erschwert, da die Kaufkraft be-

grenzt und die Unsicherheit der öffentlichen Nachfrage sehr hoch ist. Die Lieferung der Influenza-Impfstoffe gestaltet sich komplex, da nicht nur viele abgelegene Kliniken, sondern z. B. auch Schulen beliefert werden müssen. Zudem müssen unter anderem öffentliche und private Lieferungen gleichermaßen organisiert und bundesstaatenspezifischen Anforderungen müssen gleichermaßen eingehalten werden. Auch die Kostenerstattung der Impfstoffe stellt eine wesentliche Schwierigkeit dar.

Einfluss einer Influenzaschutzimpfung auf die Schulabwesenheit

King et al. (2006)

Tabelle 106: Beschreibung der Studie King et al. (2006)⁸⁸

Land, Region, Ort	USA: Maryland, Texas, Minnesota und Washington State
Setting	Öffentliche Grundschulen („ <i>Elementary Schools</i> “; Anm.: anderes Altersspektrum als z. B. in Deutschland)
Studienzeitraum	Influenzasaison 2004/2005
Zielgruppe	Schulkinder und deren Haushalte bzw. Haushaltsmitglieder
Zielsetzung	Ermittlung von Effekten eines schulbasierten Influenza-Impfprogramms auf die geimpften Kinder und die Haushaltsmitglieder dieser Kinder
Studiendesign	<p>24 öffentliche Grundschulen wurden in Cluster von zwei oder drei Schulen gruppiert, die unter Berücksichtigung von geografischen, ethnischen und sozioökonomischen Charakteristika miteinander gematcht wurden. In jedem der auf diesem Weg gebildeten elf Cluster wurde eine Schule als „Interventionsschule“ ausgewählt, in welcher eine LAIV Impfung angeboten wurde, während die anderen Schulen als „Kontrollschulen“ definiert wurden.</p> <p>Unmittelbar nach der Woche des vermuteten Höhepunktes der saisonalen Influenzaepidemie erhielten alle Haushalte mit Kindern in den Interventions- bzw. Kontrollschulen einen Fragebogen mit Fragen zu demografischen Eigenschaften, zum Influenza-Impfstatus und ILI-Symptomen der Haushaltsmitglieder. Zudem wurden Schuldaten zur Abwesenheit von Schülern analysiert.</p>
Ein-/Ausschlusskriterien	Alle gesunden Kinder über fünf Jahre
Teilnehmer/Fallzahlen	Elf Interventionsschulen: 5.840 Kinder 17 Kontrollschulen: 9.451 Kinder
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gute Vergleichbarkeit und starke Homogenität in Bezug auf unterschiedliche Eigenschaftskriterien zwischen den Gruppen
Intervention	<p>LAIV-T: FluMist®, gekühlt, Formulierung für die Saison 2004/2005</p> <p>Studienschwestern verabreichten die Impfung nasal während der regulären Schulstunden kostenlos an Kinder über fünf Jahren.</p> <p>Kindern unter neun Jahren, welche die Impfung noch nie zuvor erhalten hatten, wurde sechs bis zehn Wochen nach der ersten Dosis eine zweite Dosis angeboten.</p>
Zielparameter	Schulfehlzeiten (erhoben während des gesamten Studienzeitraums) und weitere Parameter
Beobachtungsdauer/Follow-up	-
Compliance	-
Ergebnisse	Die Schulabwesenheitsraten zwischen den Interventions- und Kontrollschulen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Allerdings waren Schulabwesenheitsraten in den Interventionsschulen numerisch niedriger. Im Rahmen des Influenzaausbruchs stiegen die Schulabwesenheitszeiten in den Interventions- sowie Kontrollschulen gleichermaßen an.
Angaben zur Sicherheit	-
Subgruppenanalysen	-
Schlussfolgerungen der	Die meisten <i>Outcomes</i> in Bezug auf Influenza-bedingte Auswirkungen waren

Autoren	signifikant seltener in den Haushalten der Interventionsschulen, verglichen mit den Haushalten der Kontrollschulen.
Limitationen	Es fehlte eine Placebo-Kontrollgruppe. Die Schuldaten zur Abwesenheit beinhalteten Fehltage aus unterschiedlichsten Gründen und waren nicht spezifisch auf Influenza ausgerichtet.
Studienqualität	-
Finanzielle Unterstützung	MedImmune, Inc, Gaithersburg, MD.
LAIV-T, trivalente lebend-attenuierte Influenza-Vakzine	

Neben einigen klinischen Parametern analysierten King *et al.* (2006) Unterschiede in Schulabwesenheitszeiten von Kindern in öffentlichen Grundschulen. In „Interventionsschulen“ wurde Kindern über fünf Jahren eine kostenlose LAIV-Impfung angeboten, während die anderen Schulen als „Kontrollschulen“ definiert wurden. Die Schulabwesenheitsraten waren in den Interventionsschulen numerisch niedriger. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Im Rahmen des Influenzaausbruchs stiegen die Schulabwesenheitszeiten in den Interventions- sowie Kontrollschulen gleichermaßen an.

6 Diskussion

6.1 Ergebnisse Medizin

6.1.1 Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche

Studiendesign

Entsprechend der Einschlusskriterien für Studien im medizinischen Teil wurden nur RCT und Meta-Analysen von RCT eingeschlossen. Alle 15 Placebo-kontrollierten Studien wurden doppelblind durchgeführt; von den fünf TIV-kontrollierte Studien wurden eine doppelblind und die restlichen vier offen durchgeführt; zwei Studien gegen sonstige Komparatoren wurden doppelblind durchgeführt. Die Berichtsqualität der Publikationen zu Primärstudien war bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Forrest *et al.* (2008)⁹⁸) als befriedigend bis gut einzuschätzen. Die Nachbeobachtungsdauer der Wirksamkeitsstudien betrug mindestens eine Influenzasaison und war damit der Fragestellung angemessen, Probleme mit Compliance und/oder *Loss-to-Follow-up* ergaben sich in den eingeschlossenen Studien nicht. Bei Wirksamkeitsstudien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, erfolgte bei drei Studien (Belshe *et al.* (1998)⁹³, Bracco Neto *et al.* (2009)⁹⁷, Vesikari *et al.* (2006a)¹⁰¹) in der zweiten Impfsaison keine erneute Randomisierung der Studienteilnehmer. Dies kann insofern problematisch sein, weil die Teilnahme an dieser zweiten Studie durch die Effekte der Impfung in der ersten Studie beeinflusst sein kann (Nebenwirkungen; Auftreten von Influenza-Erkrankung in der ersten Saison) – die durch die Randomisierung erreichte Gleichverteilung der Eigenschaften der Studienteilnehmer ist daher nicht mehr garantiert. Als wesentlichste weitere methodische Limitation der eingeschlossenen RCT ist die bei einigen Studien fehlende Verblindung zu nennen.

Es wurden sechs für den HTA als relevant eingeschätzte Meta-Analysen bzw. gepoolte Analysen identifiziert und in die Auswertung eingeschlossen. Die Analysen wiesen eine hohe Qualität auf, es waren aber auch methodische Limitationen zu verzeichnen (z. B. Nicht-Berücksichtigung der Studienheterogenität in gepoolten Analysen, fehlende systematische Literatursuche, Beschränkung auf *Fixed-effects*-Analysen, fehlende Berücksichtigung der Studienqualität). Allerdings waren die Ergebnisse in allen eingeschlossenen Meta-Analysen bzw. gepoolten Analysen ähnlich, was auf die Robustheit der Analysen in Bezug auf Studienauswahl und methodische Aspekte hinweist.

Interventionen und Vergleichsgruppen

Es wurden nur RCT eingeschlossen, die LAIV-T (*Master Donor Viren* (MDV) A/Ann Arbor/6/60 und B/Ann Arbor/1/66) als Intervention geprüft haben. Zunächst lag LAIV nur als tiefgekühlte Formulierung vor, die bis kurz vor der Applikation tiefgefroren aufzubewahren war, das Applikationsvolumen betrug 0,5 ml (0,25 ml je Nasenloch). Eine gekühlt aufzubewahrende Formulierung wurde erst später zugelassen, bei dieser (auch aktuell verfügbaren) Formulierung beträgt das Applikationsvolumen 0,2 ml (0,1 ml je Nasenloch). Von den Wirksamkeitsstudien wurde nur die Studie von Belshe *et al.* (1998)⁹³ mit der gefrorenen Formulierung durchgeführt, alle anderen mit der (aktuellen) gekühlten Formulierung (Unklarheit bestand nur bei Forrest *et al.* (2008)). Eine RCT (Block *et al.* (2007)¹¹³) verglich beide Formulierungen, es fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf Immunogenität und die Reaktogenität war ebenfalls ähnlich (wenn auch die Anzahl von Studienteilnehmern mit bestimmten Reaktogenitätszeichen wie Fieber oder Rhinorrhoe / verstopfte Nase unter der gekühlten Formulierung höher war als unter der gefrorenen Formulierung). Es erscheint daher vertretbar, die Ergebnisse der mit der gefrorenen Formulierung durchgeführten Studien auf den heute verfügbaren gekühlten Impfstoff zu übertragen. In den Wirksamkeitsstudien war der Impfstoff nach den jeweiligen Empfehlungen der WHO zusammengesetzt, während in den sonstigen Studien unterschiedliche Impfstoff-Zusammensetzungen (zum Teil aus vorherigen Influenzasaisons) zum Einsatz kamen. Da diese Studien nicht Wirksamkeit, sondern andere Endpunkte als Zielparameter hatten (z. B. Reaktogenität), ist dies methodisch unproblematisch.

Als Komparatoren dienten in den eingeschlossenen RCT Placebo, TIV, sowie LAIV-Q (das heißt LAIV mit Impfstoff gegen H1N1, H3N2 sowie gegen beide zirkulierenden Influenza-B-Linien). Wirksamkeitsstudien liegen für die Komparatoren Placebo und TIV vor.

Indikation und *Follow-up*

Ein Großteil der eingeschlossenen Primärstudien schloss gesunde Kinder bzw. Kinder ohne schwere Begleiterkrankungen ein. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in diesen Studien im Allgemeinen so formuliert, dass sie als Studien in der Allgemeinbevölkerung zu interpretieren sind. In einigen Studien wurden spezielle Populationen untersucht, die sich in Bezug auf absolutes Influenza-Infektionsrisiko, Risiko eines schweren Verlaufes bei Eintreten einer Influenza-Erkrankung, sowie Reaktion auf den Impfstoff von Kindern ohne relevante Begleiterkrankungen unterscheiden könnten. Im Einzelnen waren dies HIV-Infektion, Krebs, Asthma, sowie wiederholt auftretende Atemwegsinfektionen. Wirksamkeitsstudien wurden bei Kindern ohne schwere Begleiterkrankungen, sowie bei Kindern mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen (Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²) oder Asthma (Fleming *et al.* (2006)⁹⁰) durchgeführt.

Die Dauer des *Follow-up* war für die vorliegenden Fragestellungen ausreichend. Langzeitstudien, die über zwei Influenzasaisons hinausgehen, wurden nicht identifiziert, sind nach aktuellem Wissensstand aber auch für die Beurteilung von Sicherheitsaspekten nicht notwendig, da Impfreaktionen üblicherweise in engem zeitlichen Kontext zur erfolgten Impfung stehen.

Endpunkte (Wirksamkeit, Sicherheit) und statistische Auswertung

Alle identifizierten Wirksamkeitsstudien untersuchten laborbestätigte Influenza-Erkrankung als Endpunkt, was aus methodischer Sicht erhebliche Vorteile gegenüber der konventionellen Variante des serologischen Erkrankungsnachweises bietet. Möglichkeiten der Laborbestätigung bei Verdacht auf Influenza sind die positive Viruskultur oder der Nachweis von Virus-RNA mittel PCR. Beide Methoden sind deutlich aufwändiger als der serologische Erkrankungsnachweis, der auf einem Anstieg des Serum-Influenza-Antikörper-Titers basiert.

Der serologische Test reagiert jedoch unterschiedlich sensibel, je nach Impfstatus: es konnte gezeigt werden¹⁷⁷, dass von Patienten mit per PCR nachgewiesener H3N2-Influenza-Infektion bei vorheriger Impfung mit TIV nur 23 % auch einen relevanten Anstieg des Antikörper-Titers hatten. Patienten, die vorher Placebo oder LAIV erhalten hatten, hatten hingegen zu ca. 90 % einen relevanten Anstieg des Antikörper-Titers. Ein serologischer Erkrankungsnachweis kann somit zu einer erheblich verzerrten Falldetektion und zu einer deutlichen Überschätzung der Wirksamkeit von TIV führen. Aus diesem Grund ist die laborbestätigte Influenza-Erkrankung als Endpunkt zu bevorzugen (Osterholm *et al.* (2012)¹²³).

In vielen der Wirksamkeitsstudien wurde die Wirksamkeit sowohl anhand aller Influenza-Erkrankungsfälle (unabhängig vom zugrundeliegenden Erreger), als auch anhand von Influenza-Erkrankungsfällen aufgrund Impfstoff-ähnlicher Erregerstämme berechnet. Hintergrund dieses Vorgehens ist, dass die Wirksamkeit eines Influenza-Impfstoffs in einer Wirksamkeitsstudie von zwei Hauptaspekten beeinflusst wird: von der Wirksamkeit des Impfstoffs selbst und von der Korrektheit der WHO-Vorhersage zu den Influenza-Stämmen, die in der jeweiligen Saison dominieren werden. Kommt es zu einem sogenannten *Mismatch* (das heißt zu einer Diskrepanz der verimpften und der später zirkulierenden Variante), dann ist eine geringere Wirksamkeit zu erwarten. Sofern nur ein Influenza-Stamm (z. B. H1N1) von der verimpften Variante abweicht, gibt es die Möglichkeit, die Wirksamkeit nur unter Berücksichtigung von H3N2- und Influenza-B-Erkrankungsfällen zu berechnen (und den Einfluss der inkorrekten Vorhersage „herauszurechnen“). Aus *Public Health*-Perspektive (und auch aus Patientenperspektive) ist jedoch die Wirksamkeit in Bezug auf alle Influenza-Erkrankungsfälle von höherer Relevanz, da bei der Influenzaschutzimpfung als Intervention beide Komponenten (Vorhersage + Impfstoff) untrennbar vereint sind.

Ähnliches gilt für den ebenfalls in vielen der Wirksamkeitsstudien gemessenen Endpunkt der Häufigkeit von Otitis media-Fällen. Otitis media stellt insbesondere bei kleinen Kindern einen klinisch wichtigen Endpunkt dar und wurde zum einen als „Wirksamkeit in Bezug auf Otitis media insgesamt“, wie auch als „Wirksamkeit in Bezug auf Influenza-assoziierte Otitis media“ untersucht. Aus *Public Health*-Perspektive (und auch aus Patientenperspektive) ist wiederum der unspezifischere Endpunkt (Otitis media insgesamt) von besonderem Interesse, da dieser am besten die Krankheitslast abbildet und aussagt, ob und, wenn ja, welche Reduktion dieser Krankheitslast durch eine Influenzaschutzimpfung zu erwarten ist.

In Bezug auf die Interpretation von Sicherheitsendpunkten muss berücksichtigt werden, dass viele der Studien Reaktogenitäts-Ereignisse separat von sonstigen AE erfasst haben. Als Reaktogenitäts-Ereignisse werden frühzeitig nach Impfung (meist innerhalb der ersten Woche) auftretende Impfreaktionen bezeichnet, die großteils Ausdruck der Immunantwort auf die Impfung sind (inklusive Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerzen, Übelkeit). In vielen der eingeschlossenen Studien wurden derartige Reaktionen innerhalb der ersten zehn bis 14 Tage aktiv in Form eines Tagesbuches abgefragt und dokumentiert. Zusätzlich können AE spontan vom Geimpften / den Eltern oder anderen (z. B. Studienpersonal) berichtet werden. Diese Art der Erfassung von AE (aktiv erfasst + spontan berichtet) ist angemessen und in Impfstudien üblich. In einigen Studien wurde das Zeitfenster für die Erfassung bzw. Analyse von unerwünschten Ereignissen auf eine bestimmte Zeit nach der Impfung beschränkt (z.B. 42 Tage). Auch dieses Vorgehen ist angemessen, da eine noch längere Latenzzeit (Zeit zwischen Impfung und Auftreten des unerwünschten Ereignisses) höchst ungewöhnlich wäre. Zudem besteht bei zu langer Ausweitung des Zeitfensters nach Impfung die Gefahr, dass tatsächliche Impfeffekte von der Hintergrundinzidenz zufällig auftretender Ereignisse überlagert werden.

Die statistische Auswertung der eingeschlossenen Primärstudien war weitgehend angemessen, wenn auch die Darstellung der Ergebnisse bei einzelnen Studien gewisse Schwachstellen aufwies (siehe dazu die Tabellen zu den Studien in Abschnitt 5.2.1). In erster Linie wurden die Ergebnisse von *Per-protocol*-Analysen, und nicht von ITT-Analysen dargestellt. Dieses Vorgehen erscheint für die vorliegenden Studien akzeptabel, da substanzielle Unterschiede zwischen diesen beiden Auswertungsverfahren nicht zu erwarten sind (hohe Compliance, wenig *Loss-to-Follow-up*, einmalige oder maximal zweimalige Dosierung, wenig Studienabbrüche). Tatsächlich waren die Ergebnisse der *Per-protocol*-Analysen und ITT-Analysen (sofern durchgeführt und berichtet) sehr ähnlich (siehe Abschnitt „Wirksamkeit von LAIV“).

Bei den eingeschlossenen Meta-Analysen bzw. gepoolten Analysen waren die statistischen Methoden an einzelnen Stellen angreifbar, wenngleich ein substanziiell verzerrtes Ergebnis durch diese Kritikpunkte nicht zu erwarten ist. So wurden z. B. bei Ambrose *et al.* (2012)¹¹⁹ und Rhorer *et al.* (2009)¹²⁴ nur *Fixed-effects*-Modelle berechnet, deren Grundannahme (Behandlungseffekt unterscheidet sich zwischen den Studien nur zufällig) verletzt ist. Osterholm *et al.* (2012)¹²³ und Tricco *et al.* (2013)¹²⁵ schließen von über zwei Influenzasaisons laufenden Studien beide Influenzasaisons als unabhängige Studien ein, obwohl es sich im Prinzip um dieselben (bzw. eine Teilgruppe derselben) Studienteilnehmer handelt.

Compliance

Die Compliance war in den meisten Studien hoch (wenn auch nur unregelmäßig explizit berichtet). Die vorliegenden Studien bzw. die untersuchte Intervention ist in Bezug auf Compliance als unproblematisch einzuschätzen, da es sich um eine einmalige bzw. maximal zweimalige Impfung handelt.

Berichtsqualität und Darstellung der Ergebnisse

Im Allgemeinen wiesen die eingeschlossenen Studien eine befriedigende bis gute Berichtsqualität auf. Nur die Studie von Forrest *et al.* (2008)⁹⁸ wies in Bezug auf die Wirksamkeits-RCT eine schlechte Berichtsqualität auf, allerdings war der Schwerpunkt der Publikation auch der Zusammenhang von speziellen Immunogenitätsparametern (zelluläre Immunantwort auf Impfung) mit dem Schutz vor Influenza-Erkrankungen.

Zusammenfassende Beurteilung der internen und externen Validität der eingeschlossenen Studien

Die eingeschlossenen Studien zur Beantwortung der medizinischen Fragestellungen wiesen eine hohe bis sehr hohe interne Validität auf. Der in den Wirksamkeitsstudien gemessene primäre Wirksamkeitsendpunkt (Influenza-Erkrankungen, laborbestätigt durch PCR oder Viruskultur) war von hoher Qualität. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien waren angemessen und schränkten die Übertragbarkeit der klinischen Studien auf die Versorgungsrealität nicht ein. Bei der Beurteilung der externen Validität der Studien sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: (1) Die eingeschlossenen Studien hatten meist strikte Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf das Alter der einzuschließenden Studienteilnehmer. Da Hinweise auf ein altersabhängiges Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum von

LAIV existieren, können Ergebnisse aus derartigen Studien nicht ohne Weiteres auf Kinder anderen Alters übertragen werden. (2) Die berücksichtigten Studien schlossen zum Teil Kinder ohne wesentliche Begleiterkrankungen ein, zum Teil aber auch spezifische Zielpopulationen wie z. B. Kinder mit Krebs oder Asthma. Da eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Kindern mit spezifischen Erkrankungen wie z. B. Asthma auf Kinder ohne wesentliche Begleiterkrankungen nicht ohne Weiteres gegeben ist, muss dies bei der Beurteilung der externen Validität Berücksichtigung finden (siehe dazu auch die Diskussion in Abschnitt 6.1.3).

6.1.2 Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV

Wirksamkeit von LAIV

Die Wirksamkeit (*Efficacy*) von LAIV wurde im Rahmen dieses HTAs in erster Linie in Bezug auf die Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen erfasst. Dabei wurden RCT berücksichtigt, die LAIV mit Placebo oder TIV verglichen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Nachweis einer Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV auch auf den Vergleich versus Placebo (bzw. Nicht-Impfung) übertragen werden kann – selbst bei der (hoch konservativen Annahme) einer Unwirksamkeit von TIV. Demgegenüber kann ein Überlegenheitsnachweis von LAIV im Vergleich zu Placebo nicht automatisch auf den Vergleich LAIV versus TIV übertragen werden, hier wäre zu Ableitung einer entsprechenden Aussage ein indirekter Vergleich notwendig, der nicht Bestandteil dieses HTA war.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit müssen zwei Aspekte besonders berücksichtigt und daher an dieser Stelle diskutiert werden: 1) das Alter der eingeschlossenen Kinder sowie die Zielpopulation (Allgemeinbevölkerung oder Kinder mit klinisch relevanten Grunderkrankungen). Bis auf eine Studie (Fleming *et al.* (2006)⁹⁰) schlossen alle identifizierten Wirksamkeitsstudien nur Kinder im Alter von sechs Monaten bis zu sieben Jahren ein (siehe Abbildung 4). Insbesondere für Kinder im Alter bis zu 48 Monaten ist die Datenlage daher sehr gut, wird für Kinder im Alter von >48 Monaten bis 84 Monaten etwas schlechter und basiert für Kinder im Alter >7 Jahren nur noch auf einer einzelnen Studie (Fleming *et al.* (2006)⁹⁰). In Bezug auf die Evidenzlage wird die Bewertung dadurch erschwert, dass in letzterer Studie Kinder mit Asthma die Zielpopulation waren, nicht hingegen zufällig aus der Allgemeinbevölkerung stammende Kinder. Die methodische Qualität von Fleming *et al.* (2006)⁹⁰ wird mit 1- eingeschätzt, da die Studie unverblindet durchgeführt wurde (LAIV versus TIV).

Aus den eingeschlossenen RCT kann somit abgeleitet werden, dass bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤7 Jahren LAIV sowohl Placebo als auch der Impfung mit TIV überlegen ist. Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo beträgt ca. 80 %; die Wirksamkeit im Vergleich zu TIV ca. 50 %. Die Evidenzlage ist sowohl für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium), wie auch für Kinder mit Asthma als hoch einzuschätzen (da entsprechende Subgruppenanalysen für Kinder mit Asthma im Alter von sechs Monaten bis ≤7 Jahren vorliegen). Für Kinder mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (=18. Lebensjahr) liegt moderate Evidenz für eine Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV vor (aus einer unverblindeten Studie), für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung wurden für diese Altersgruppe hingegen keine Studien identifiziert (siehe Übersicht in Tabelle 107).

Tabelle 107: Anzahl Studien und Influenzasaisons zum primären Wirksamkeitsendpunkt (laborbestätigte Influenza-Erkrankung), stratifiziert nach Alter und Zielpopulation

Zielpopulation	Anzahl Studien und Influenzasaisons	
	Alter von sechs Monaten bis ≤7 Jahren	Alter von >7 bis 17 Jahren
Kinder aus der Allgemeinbevölkerung ¹	sieben Studien; zehn Influenzasaisons	-
Kinder mit Asthma	zwei Studien ² ; zwei Influenzasaisons	eine Studie; eine Influenzasaison

¹ Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium für diese Studien (konnten aber bei einzelnen Studienteilnehmern durchaus vorliegen). Das von Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² definierte Einschlusskriterium (mindestens zwei Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten zwölf Monate) wurde als kompatibel mit dem Begriff Allgemeinbevölkerung eingeschätzt, da dieses Kriterium für die Altersgruppe der eingeschlossenen Kinder (von sechs bis 71 Monaten) nicht auf das Vorliegen einer wesentlichen Begleiterkrankung hinweist.

² Subgruppenanalyse der Kinder mit Asthma, berichtet in Ambrose *et al.* (2012)¹²⁰

Es stellt sich angesichts dieser Datenlage die Frage, ob die Ergebnisse der jüngeren Kinder (von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren) oder der Kinder mit Asthma (von >7 bis 17 Jahren) auf Kinder aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren übertragen werden können. Für eine völlige Übertragbarkeit müsste mindestens eine der folgenden Bedingungen nachgewiesen sein: 1. Altersunabhängigkeit des Wirkungsspektrums von LAIV und/oder 2. Fehlender Einfluss von Asthma auf die Effekte von LAIV.

In Bezug auf die „Altersabhängigkeit/-unabhängigkeit des Wirkungsspektrums von LAIV“ wurde mit Belshe *et al.* (2010)¹¹⁷ eine für diesen Aspekt besonders relevante Publikation identifiziert: Hier wurde systematisch untersucht, ob Hinweise auf eine Interaktion der Wirksamkeit mit dem Alter der Kinder existieren. Es wurden für die eingeschlossenen Studien (Belshe *et al.* (1998)⁹³, Belshe *et al.* (2000a)⁹⁴, Belshe *et al.* (2007)⁹¹, Ashkenazi *et al.* (2006)⁹², und Fleming *et al.* 2006⁹⁰) keine Signale für eine geringere Wirksamkeit mit steigendem Alter identifiziert. Die Aussagekraft dieser Analysen für die vorliegende Fragestellung ist allerdings gering, da keine der Studien Kinder im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren und >7 bis 17 Jahren einschloss: Nur dann wäre nämlich eine Überprüfung einer potenziellen altersabhängigen Wirkung über den gesamten relevanten Altersbereich möglich. Zudem muss festgehalten werden, dass durchaus Hinweise auf einen Einfluss des Alters auf das Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum von LAIV existieren. So scheint LAIV bei jungen Kindern (bis 24 Monate) das Risiko für medizinisch relevantes Giemen zu erhöhen, nicht aber bei älteren Kindern. Noch wichtiger sind in Bezug auf die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder im Alter von >7 bis 17 Jahren aber Studien zu bewerten, die auf eine deutlich geringere Wirksamkeit von LAIV bei Erwachsenen hinweisen (Ohmit *et al.* (2006)¹⁷⁸; Ohmit *et al.* (2008)¹⁷⁹; Monto *et al.* (2009)¹⁸⁰). Eine problemlose Übertragbarkeit der Ergebnisse jüngerer Kinder auf Kinder im Alter von >7 bis 17 Jahren ist somit nicht gegeben. Aufgrund dieser Datenlage wurde zumindest in Europa die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren beschränkt.

In Bezug auf den „Einfluss von Asthma auf die Effekte von LAIV“ existiert eine Subgruppenanalyse (Ambrose *et al.* (2012)¹²⁰), die die Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte anhand der Primärstudien Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² und Belshe *et al.* (2007)⁹¹ untersuchte. Es fanden sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede der Wirksamkeit von LAIV bei diesen Kindern, insbesondere keine Hinweise auf eine deutlich bessere Wirksamkeit bei Kindern mit Asthma oder Giemen (was für die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Fleming *et al.* (2006)⁹⁰ auf die Allgemeinbevölkerung besonders problematisch wäre). Da in den beiden analysierten Primärstudien aber nur Kinder bis zum Alter von 71 Monaten (Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²) bzw. 59 Monaten (Belshe *et al.* (2007)⁹¹) eingeschlossen wurden, kann hieraus nicht darauf geschlossen werden, dass auch bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren die Wirksamkeit von LAIV bei Asthmatikern und Nicht-Asthmatikern gleich ist; Asthma und Giemen bei jungen Kindern kann eine komplett andere Krankheitsentität abbilden als Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von >7 bis 17 Jahren. Zudem entfaltet LAIV seine Wirkung nach heutigem Verständnis in erster Linie über eine Stimulation der mukosalen Immunantwort (Cox *et al.* (2004)). Bei Kindern mit Asthma ist aber gerade dieses mukosale Immunsystem im Vergleich zu Nicht-Asthmatikern verändert – von daher ist die Übertragung der LAIV-Studienergebnisse von Asthmatikern auf Nicht-Asthmatiker besonders problematisch.

Basierend auf diesen Befunden ist die Evidenzlage für die Wirksamkeit von LAIV für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von sieben bis 17 Jahren als niedrig einzuschätzen. Es handelt sich hierbei nur um sogenannte „indirekte Evidenz“, da die Studienergebnisse von jüngeren Kindern bzw. von Kindern mit Asthma übertragen werden müssen. Die Verwendung indirekter Evidenz ist im Bereich der evidenzbasierten Medizin durchaus möglich und wird sogar beispielsweise im GRADE-System explizit als Bestandteil der Evidenz berücksichtigt (Guyatt *et al.* (2011)¹⁸¹), üblicherweise ergibt sich hier aber ein deutlicher „Abzug“ in Bezug auf die Evidenzlage. Dieses bedeutet in dem vorliegenden Fall, dass in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung die Evidenzlage bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren als hoch einzuschätzen ist, bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren hingegen als niedrig (siehe Tabelle 108 zur Zusammenfassung der Evidenzlage).

Sicherheit von LAIV

Insgesamt war die Impfung mit LAIV bei Kindern sicher und gut verträglich. Häufigste AE in den eingeschlossenen Studien waren Zeichen der lokalen Virusvermehrung in den oberen Atemwegen (Rhinnorrhoe / verstopfte Nase) oder Allgemeinsymptome im Sinne einer Immunantwort auf die Influenza-

schutzimpfung (wie z. B. Fieber, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, abdominaler Schmerz, Muskelschmerzen, erniedrigter Appetit). Es gab keine Hinweise, dass SAE unter LAIV häufiger auftraten als unter Placebo oder TIV.

Meta-Analysen zu Sicherheitsendpunkten wurden nicht identifiziert, eine gepoolte Analyse der Sicherheit von LAIV basierend auf RCT (Ambrose *et al.* (2012)¹⁸²) wurde begründet ausgeschlossen, da die zugrundeliegenden RCT in der Publikation nicht spezifiziert wurden und (allein aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Studien) davon auszugehen ist, dass für den HTA nicht relevante RCT in der gepoolten Analyse berücksichtigt wurden. Insgesamt wurde in dieser Arbeit jedoch das oben beschriebene Nebenwirkungsspektrum bestätigt.

Aufgrund des Wirkprinzips von LAIV (Virus-Replikation in den oberen Atemwegen, Stimulation vor allem der mukosalen Immunantwort) sind reaktive Atemwegserkrankungen in Bezug auf die Sicherheit der Intervention von besonderer Bedeutung. In der von Bergen *et al.* (2004)¹⁰² publizierten Sicherheitsstudie wurde zunächst ein Signal für das gehäufte Auftreten von reaktiven Atemwegserkrankungen/Asthma bei Kindern im Alter von 18 bis 35 Monaten identifiziert. Auch wenn man die Subgruppe der jüngeren Kinder auf zwölf bis 59 Monate ausdehnte (Subgruppenanalyse bei Belshe *et al.* (2004)¹¹⁶), fand sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, für ältere Kinder fanden sich keine erhöhten Risiken. Basierend auf diesen Befunden wurde LAIV in den USA zunächst nicht für Kinder <5 Jahren zugelassen (Belshe *et al.* (2008)¹¹⁵). Die Zulassung für Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren erfolgte dann im September 2007 nach Analyse bzw. Re-Analyse der Primärstudien von Belshe *et al.* (1998)⁹³, Belshe *et al.* (2007)⁹⁴ und Tam *et al.* (2007)¹⁰⁰, die keine Sicherheitssignale für Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren zeigten, sondern nur für jüngere Kinder (Belshe *et al.* (2008)¹¹⁵). Letzteres stammte aus der Primärstudie Belshe *et al.* (2007)⁹⁴, in welcher sich eine erhöhte Rate von Giemen unter LAIV gegenüber TIV bei zuvor ungeimpften Kindern (2,3 % versus 1,5 %), insbesondere unter besonders jungen Kindern (<24 Monate und speziell <12 Monate), zeigte. Eine *Post-hoc*-Analyse ergab, dass Kinder im Alter von sechs bis elf Monaten in der LAIV-Gruppe während des Studienzeitraums häufiger hospitalisiert wurden als Kinder in der TIV-Gruppe (6,1 % versus 2,6 %). Hierfür waren in erster Linie Hospitalisierungen aufgrund respiratorischer Ursachen verantwortlich (3,2 % versus 1,2 %). Keine Unterschiede in den Hospitalisierungsraten fanden sich für Kinder im Alter von zwölf bis 59 Monaten. Als Konsequenz dieser Befunde wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von ≥ 24 Monaten beschränkt.

Als generelle Limitation der im Rahmen dieses HTA eingeschlossenen Primärstudien ist zu nennen, dass aufgrund der begrenzten Anzahl von Studienteilnehmern statistisch signifikante Ergebnisse nur für ausreichend häufige Ereignisse zu erwarten waren (limitierte statistische Power). Für die Identifizierung seltener Risiken und gegebenenfalls deren Risiko-Quantifizierung sind Beobachtungsstudien und gegebenenfalls die Analyse von Spontanmeldungen besser geeignet; sofern für den HTA relevant wurden diese im Abschnitt Epidemiologie dargestellt.

Wirksamkeit-Sicherheits-Abwägung

Basierend auf den eingeschlossenen Primärstudien ergibt sich für Kinder im zulassungsrelevanten Altersbereich (zwei bis 17 Jahre) eine positive Wirksamkeits-Sicherheits-Abwägung; für jüngere Kinder liegen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko reaktiver Atemwegserkrankungen (z. B. Giemen) vor. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit-Sicherheits-Abwägung ist für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren eingeschränkt, da lediglich Daten aus einer unverblindeten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma zur Beurteilung der Wirksamkeit vorliegen.

Subgruppenanalysen

Es liegen Hinweise aus einer Meta-Analyse (Ambrose *et al.* (2012)¹¹⁹) vor, dass die Wirksamkeit von LAIV bei Mädchen höher sein könnte als bei Jungen. Eine Überlegenheit von LAIV gegenüber dem Komparator wurde bei beiden Geschlechtern beobachtet, es handelt sich also um eine quantitative Interaktion. Die Ursache für diesen Befund ist nicht bekannt; es existieren zwar Hinweise auf eine höhere Immunaktivität des mukosalen Immunsystems im Dünndarm bei Frauen im Vergleich zu Männern (Sankaran-Walters *et al.* (2013)¹⁸³), inwieweit sich dies aber auf Kinder und auf die immunologische Situation in der Mukosa der Atemwege übertragen lässt, ist unklar. Es wurden keine Berichte über Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit von AE in den Primärstudien identifiziert. Potenzielle

Altersunterschiede in der Wirksamkeit von LAIV sind bereits oben (Zwischenüberschrift Wirksamkeit) diskutiert worden. Als weiterer Befund von Subgruppenanalysen ist zu vermerken, dass die Wirksamkeit von LAIV in den Studien im asiatischen Raum geringer war als in anderen Regionen (Ambrose *et al.* (2012)¹¹⁹). Von den Autoren der entsprechenden Meta-Analyse (Ambrose *et al.* (2012)¹¹⁹) wird dies mit veränderten („drifted“) Influenza-B-Stämmen während der analysierten Influenzasaisons in den jeweiligen Regionen in Verbindung gebracht. Zudem könnten die generell anderen Bedingungen der Influenza im asiatischen Raum (starke Heterogenität in Bezug auf die Influenzasaisonalität mit zum Teil endemischem Auftreten von Influenza-Erkrankungen ohne klaren Jahreszeiten-Bezug) zu diesem Befund beigetragen haben.

6.1.3 Forschungsbedarf/offene Fragen

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren ist eingeschränkt, hier wären zusätzliche Studien, insbesondere bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei die Untersuchung darstellen, ob eine Wirksamkeit/Überlegenheit gegenüber Placebo bzw. TIV über den gesamten Altersbereich von sieben bis 17 Jahren nachzuweisen ist, oder ob Hinweise auf Interaktion mit dem Alter vorliegen.

Subgruppenanalysen der Studien von Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² und Belshe *et al.* (2007)⁹¹ weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten mit milden / moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher ist, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation wären daher zusätzliche Studien wünschenswert. Ob für Kinder im Alter zwischen zwölf und 23 Monaten die Verträglichkeit der Impfung mit LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z. B. ansteigende Dosierung, Erstimpfung mit TIV gefolgt von LAIV) verbessert werden kann, könnte ebenfalls durch zusätzliche Studien untersucht werden.

Vor kurzem wurde LAIV als tetravalenter Impfstoff in Deutschland zugelassen. Er soll Schutz gegen beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy-* und/oder *Effectiveness* (Wirksamkeit unter Praxisbedingungen)-Studien zur genaueren Untersuchung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

6.2 Ergebnisse Epidemiologie

6.2.1 Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche

Studiendesign

Anders als im medizinischen Ergebnisteil, der auf der prinzipiell homogenen Studiencharakteristik des RCT basiert, sind die Studientypen im epidemiologischen Teil erwartungsgemäß inhomogener, etwa in der Erhebung von Primärdaten einerseits versus der Verwendung von Krankenkassendaten andererseits. Diese Inhomogenität der epidemiologischen Designs wird allerdings dadurch ausgeglichen, dass diese Studien in der Regel in der Versorgungsrealität stattfanden und somit die für einen HTA gewünschte Übertragbarkeit auf eine breite Anwendbarkeit einer Intervention erfüllen.

Studienumfang

Die Daten zur Wirksamkeit (*Effectiveness*; Wirksamkeit unter Praxisbedingungen) entstammen überwiegend zwei größeren Studien im Umfang von jeweils mehreren 1.000 Teilnehmern, lediglich eine Studie wies nur ca. 900 Teilnehmer auf. Die Studien zur Sicherheit erreichten bis zu fünfstelligen Teilnehmerzahlen, nur eine Studie hatte gut 100 Teilnehmer.

Studienqualität

Als Instrument zur Abschätzung der Qualität der eingeschlossenen Studien wurde die Checkliste 2a der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* benutzt (Ekkernkamp *et al.* (2003)¹⁸⁴, S.172). Prinzipiell stehen noch andere Bewertungsinstrumente zur Verfügung (Übersicht Dreier *et al.* (2010)¹⁸⁵), bzw. auch spezifisch epidemiologisch ausgerichtete wie die *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology / STROBE* Checkliste 4/2007¹⁸⁶). Insbesondere mit dem Ziel einer einheitlichen Bewertungsgrundlage innerhalb dieses HTA entschieden sich die Autoren jedoch zur Verwendung der *German Scientific Working Group*-Checklisten.

Die Studienqualität aller im epidemiologischen Teil eingeschlossenen Studien wird mit 2- bewertet, da in keiner Studie von einem geringen Risiko für Störvariablen oder Verzerrungen ausgegangen werden kann. Ein wesentliches und sich wiederholendes methodisches Problem in den identifizierten Studien ist der Umgang mit Störgrößen, die im Rahmen des Vergleiches zwischen LAIV und TIV bzw. keiner Impfung eine Rolle spielen. Es ist davon auszugehen, dass sich Kinder, die LAIV erhalten haben, in nicht-randomisierten Studien systematisch von Kindern unterscheiden, die TIV bzw. keine Impfung erhalten haben. Die Berücksichtigung derartiger Gruppenunterschiede wurde in keiner der identifizierten Studien adäquat durchgeführt. Vielfach wurden nur einige wenige potenzielle Störgrößen berücksichtigt, teilweise nur das Alter der Kinder. Auffällig ist zudem, dass in den meisten Publikationen nur eine sehr reduzierte Darstellung der Basischarakteristika der jeweiligen Vergleichsgruppen erfolgte. Diese Darstellung ist aber erforderlich, um die Vergleichbarkeit der Gruppen als Leser kritisch überprüfen zu können und wird daher von relevanten Leitlinien zur Publikation epidemiologischer Studien auch explizit gefordert (z. B. von der STROBE-Leitlinie¹⁸⁷). Selbst wenn derartige Darstellungen in den Veröffentlichungen oft fehlen, liegen viele Hinweise aus den Studien selbst vor (siehe Abschnitt 6.2 Beschreibung der Einzelstudien), dass sich Kinder, die mit LAIV geimpft werden, in der Behandlungsrealität von Kindern unterscheiden, die mit TIV oder gar nicht geimpft werden. Auch die in einigen Studien zur Impfstoff-Sicherheit durchgeführten Ansätze eines sogenannten *Self-controlled-Designs* sind anfällig für bestimmte Verzerrungen, insbesondere für Situationen, in denen die Wahrscheinlichkeit der Impfung vom Auftreten eines Zielereignisses abhängt.

Repräsentativität

Alle für den epidemiologischen Teil ausgewerteten Studien fanden in den USA statt. Grundsätzlich könnte angenommen werden, dass sich die durch Influenzaviren ausgelösten Krankheitsbilder, bzw. die durch die Influenzaschutzimpfung verursachten Nebenwirkungen, nicht relevant zwischen einer US-amerikanischen und einer mitteleuropäischen Bevölkerung unterscheiden. Ebenso könnten die Bedingungen im Umfeld der Kinder, die Auswirkungen auf die Infektionsdynamik haben, wie etwa Kontaktraten bzw. Kontaktintensität, in dem US-amerikanischen Umfeld anders gelagert sein und damit einen unterschiedlichen Einfluss auf die Impfeffektivität haben. In welche Richtung solche Effekte gegebenenfalls gehen könnten, ist jedoch nicht bekannt.

Das leitet über zur Frage, inwieweit die Impfeffektivität der verschiedenen kindlichen Altersgruppen untereinander zu vergleichen ist – einige Studien weisen ein relativ schmales Altersspektrum auf, andere ein eher breites. Mögliche Unterschiede in der Impfeffektivität könnten dem jeweils unterschiedlichen Immunsystem dieser Altersgruppen entsprechen, aber auch in einem unterschiedlichen Kontaktverhalten begründet liegen.

Saisonalität

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Ergebnisse aus bestimmten Influenzasaisons, die jeweils mehr oder weniger intensiv ausfallen, zu verallgemeinern sind. In einer schwereren Influenzasaison mit höherer Virulenz könnte derselbe Impfeffekt einerseits zu einer deutlicheren Wirksamkeit führen als in einer schwächeren Saison, wenn die Fallschwere insgesamt abgemildert wird; andererseits könnte durch eine höhere Infektiosität einer schwereren Saison die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt höher liegen. Generell ist eher vom erstgenannten Effekt auszugehen.

Zu beachten ist auch, dass in den jeweiligen Influenzasaisons der saisonale Influenzaausbruch zeitlich unvorhersehbar war, wohingegen die Impfprogramme in der Regel zu Saisonbeginn stattfanden. Das bedeutet, dass der Zeitabstand zwischen Impfprogramm und Influenzaausbruch unterschiedlich ausfiel – vom Ausbruch noch in der Impfperiode bis zu vielen Wochen danach bzw. nach dem Jah-

reswechsel. Es ist anzunehmen, dass die Impfeffekte umso größer ausfallen konnten, je später der jeweilige Influenzaausbruch nach der Impfung stattfand; somit könnte der entsprechende Zeitabstand einen Verzerrungsfaktor darstellen.

Interessenskonflikte

Alle eingeschlossenen Primärstudien wurden in mehr oder weniger umfangreicher Weise vom LAIV-Hersteller MedImmune (früher Aviron) unterstützt. Die Unterstützung reichte dabei von der kostenlosen Bereitstellung des Impfstoffs bis zur Stellung von eigenem Personal und weiterer finanzieller Ressourcen. Zum Teil war MedImmune unmittelbar am Studiendesign, an der Datenauswertung sowie an der Manuskripterstellung beteiligt. Lediglich der Cochrane-Review von Jefferson *et al.* (2012)¹³⁷ erhielt keine Industrie-Unterstützung.

6.2.2 Wirksamkeit von LAIV

Wirksamkeitskriterien

Als Wirksamkeitskriterien werden in der Regel klinische Kriterien mit Bezug zu akuten respiratorischen Erkrankungen eingesetzt, wie etwa akute respiratorische Erkrankung (ARI) oder Influenza-ähnliche Erkrankung (ILI), zum Teil gekoppelt mit der jeweiligen medizinischen Inanspruchnahme, etwa als ärztlich behandelte akute respiratorische Erkrankung (MAARI). Speziell die letztgenannte Kriterienkombination macht Sinn, da hierdurch ein „qualitativer“ Aspekt – Symptome von Atemwegsinfekten – und ein „quantitativer“ Aspekt – ein gewisser Schweregrad, der zum Aufsuchen medizinischer Hilfe führt – verknüpft werden.

Misklassifikationen des „qualitativen“ Aspekts sind möglich, da einerseits andere Krankheiten Symptome akuter (infektionsbedingter) respiratorischer Erkrankungen zeigen können, wie z. B. allergisch bedingtes Asthma, oder andererseits respiratorische Krankheiten Symptome aufweisen, die auch mit anderen Krankheiten assoziiert sind, wie z. B. Kopfschmerzen. In einem Teil der Studien wurden allerdings zusätzlich noch Influenzavirusbestimmungen durchgeführt, die jeweils eine zufriedenstellende Verlässlichkeit der zuvor gestellten respiratorischen Diagnosen zeigten.

Beim „quantitativen“ Teilkriterium der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe könnte Missklassifikation insofern eine Rolle spielen, als die Inanspruchnahme der US-amerikanischen Gesundheitsversorgung durch Eltern influenzakrankter Kinder eine andere als in Mitteleuropa sein kann. Valenciano *et al.* (2012)¹⁸⁸ setzen sich, mit einer europäischen Perspektive, kritisch mit der Validität der Bemessung der Wirksamkeit der Influenzaschutzimpfung auseinander.

Insgesamt erscheinen die von den ausgewerteten epidemiologischen Studien verwandten Wirksamkeitskriterien jedoch als geeignet, die Wirksamkeit der Influenzaschutzimpfung bei Kindern valide abzubilden.

Temple-Belton-Studien zu direkten (individuellen) Effekten

Die von der Arbeitsgruppe um Gaglani, Halloran und Piedra veröffentlichten Studien aus der Temple-Belton-Region stellen einen Hauptteil der verfügbaren bzw. eingeschlossenen Literatur zu den direkten bzw. individuellen Effekten der Influenzaschutzimpfung mittels LAIV unter Alltagsbedingungen dar. In der Temple-Belton-Region wurde über mehrere Jahre ein öffentlich beworbenes Impfprogramm mit LAIV durchgeführt; die Wirksamkeit wurde anhand der Datenbanken eines lokal führenden Gesundheitsdienstleisters ermittelt.

Wesentliches Plus dieser Studien ist, dass sie den Verlauf der Zielkrankheit bzw. der dagegen gerichteten Intervention in einem à priori als konstant anzusehenden Setting der Allgemeinversorgung über mehrere Jahre mit einem großen Probandenumfang von mehreren 1.000 Kindern hinweg abbilden. Dadurch wird der Einfluss von potenziellen Störfaktoren, wie unterschiedlicher Influenzaaktivität in einzelnen Saisons, Schwankungen im methodischen Hintergrund oder etwaiger Unterschiede in der öffentlichen Wahrnehmung von Influenza bzw. der dagegen gerichteten Schutzimpfung dahingehend relativiert, dass eine Spannweite möglicher Effektstärken dargestellt wird, die für künftige Impfprogramme zu erwarten sind. Wie oben bereits diskutiert, ist die wesentliche Einschränkung der Studien allerdings der Umgang mit potenziellen Störgrößen, die die Vergleichbarkeit der untersuchten Expositionsgruppen einschränken. Es liegen Hinweise vor, dass tendenziell eher die „gesünderen“ Kinder LAIV erhalten, was zu einem sogenannten *Healthy-user*-Effekt führen kann. Derartige Effekte sind für

Effectiveness-Studien von Influenza-Impfstoffen bei Erwachsenen beschrieben¹⁸⁹ und können durchaus auch bei Kindern eine Rolle spielen.

In den Studien von Halloran *et al.* (2003)¹²⁷ und Gaglani *et al.* (2004)¹²⁶ wurde für die Influenzasaison 2000/2001 gezeigt, dass bei mit LAIV geimpften Kindern im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren die MAARI-Frequenzen in den verschiedenen Altersgruppen ca. 10–20 % unter derjenigen der ungeimpften Kinder lagen. Die Spezifität dieses Impfeffektes konnte dadurch belegt werden, dass, bei einem Teil der MAARI-Fälle, ein Influenzavirusnachweis erfolgte. Darüber hinaus reichte der Schutzeffekt der LAIV-Impfung zum Teil über die unmittelbare Influenzasaison hinaus bzw. waren bei mit LAIV-geimpften Kindern auch in nachfolgenden Jahren gegenüber nichtgeimpften Kindern noch Schutzeffekte nachweisbar.

Limitationen der Studien der Temple-Belton-Arbeitsgruppe sind, dass bereits mit der Auswahl der Studiengrundgesamtheit ausschließlich aus Mitgliedern des SWHP bzw. Kunden des S&W-Klinik Konzerns eine Selektion begründet sein könnte, da bekanntermaßen in den USA die Mitgliedschaft in einer Krankenversicherung nicht die Regel ist und eher mit einem stabilen sozialen Hintergrund verknüpft ist. Dies gilt ebenso für die Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten, die ansonsten, bei Fehlen einer Versicherung, vom Klienten selbst bezahlt werden muss, was wiederum eine soziale Selektion darstellen könnte. Da allerdings das Umfeld in Mitteleuropa auch auf einer allgemeinen Krankenversicherung basiert, sollte letzteres die nachgewiesenen Effekte der Impfung wenig schmälern.

Bei den erfolgten gemeindebasierten Vergleichen der MAARI-Inzidenzen ist noch zu berücksichtigen, dass die Influenzaaktivität innerhalb einer Saison örtlich und zeitlich variabel in Erscheinung treten kann, Unterschiede zwischen Vergleichsgemeinden also bereits durch solche Faktoren erklärt werden könnten. Hinzu käme die Möglichkeit von anderen MAARI-Ursachen bzw. anderen Erregern, die ebenso zu variabler MAARI-Aktivität führen könnten.

Halloran *et al.* (2007)¹²⁸ und Piedra *et al.* (2007)⁷⁰, stellen die Ergebnisse der Influenzasaison 2003/2004, diesmal für die Altersgruppe von fünf bis 18 Jahren und anhand von MAARI- sowie P&I-Raten, im Vergleich von mit LAIV bzw. TIV geimpften Kindern zu ungeimpften Kindern in der Interventionsgemeinde bzw. in den Vergleichsgemeinden dar. Ungeimpfte Kinder wiesen eine MAARI-Rate von ca. 25–30 pro 10.000 Kinder-Tage auf, mit LAIV geimpfte Kinder ca. 25 pro 10.000 Kinder-Tage verglichen mit den mit TIV geimpften Kindern mit Werten 35–40 pro 10.000 Kinder-Tage. Kinder, die zuletzt in einer der früheren Saisons 1998 bis 2001 eine LAIV-Impfung erhalten hatten, wiesen hingegen gegenüber TIV niedrigere MAARI-Raten von ca. 30–35 auf.

Der Umstand, dass die TIV-Gruppe höhere MAARI-Raten sogar versus der ungeimpften Gruppe hatte, deutet darauf hin, dass Verzerrungseffekte eine Rolle spielen, z. B. anhand der Vorauswahl der Probanden für LAIV oder TIV, da LAIV im Prinzip gesunden Kindern angeboten worden war bzw. Kindern mit bestimmten Grunderkrankungen stattdessen TIV angeboten worden war.

Erneut wurde zusätzlich bei einem Teil der MAARI-Fälle untersucht, inwieweit damit tatsächlich Influenza, und nicht eine andere respiratorische Infektion oder Erkrankung, erfasst worden war, was eine befriedigende Validität erbrachte; bei Betrachtung der Reduktion laborbestätigter Influenza kam es zu einer 40 %-igen relativen Risikoreduktion der mit LAIV geimpften gegenüber den nichtgeimpften Kindern.

Insgesamt lassen die Ergebnisse der Temple-Belton-Arbeitsgruppe die Schlussfolgerung zu, dass mit der LAIV-Impfung grundsätzlich 10–20 % der influenzabezogenen, zu Arztkontakten führenden Morbidität reduziert werden kann. Inwieweit diese Effekte auch unter mitteleuropäischen Bedingungen Gültigkeit haben, kann nicht ohne weiteres gesagt werden; jedoch sind zunächst keine offensichtlichen Gründe erkennbar, die Gegenteiliges belegen. Bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit müssen allerdings die methodischen Einschränkungen der Studien berücksichtigt werden.

Temple-Belton-Ergebnisse zu indirekten Effekten („Herdenschutz“)

Wie eingangs bereits erwähnt, behindert in einer gegebenen Population das Vorhandensein bereits Infizierter (natürlich Immunisierter) bzw. durch Impfung Immunisierter die Ausbreitung einer Infektion. Nun verläuft die Infektionsdynamik der Influenza nicht gleichmäßig durch alle Altersgruppen, sondern betrifft zunächst bevorzugt die kindlichen und dann konsekutiv die älteren Altersgruppen. Diese Beobachtung hatte schon seit längerem dazu geführt, sich bei der Planung von Influenza-Impf-

programmen nicht nur auf diejenigen „*most at risk*“ zu konzentrieren, sondern auch insbesondere auf Schulkinder als diejenige Gruppe „*most responsible for transmission*“ (Longini *et al.* (2005)¹⁹⁰). Entsprechend wird dieser Umstand in Modellierungsstudien zur Ausbreitung von Influenza bzw. dagegen gerichteter Impfprogrammen zunehmend berücksichtigt (Wells *et al.* (2013)¹⁹¹).

In der zuvor genannten Arbeit von Piedra *et al.* (2007)⁷⁰, sowie speziell bei Piedra *et al.* (2005a)¹²⁹, lag ein zusätzlicher Augenmerk auf der Ermittlung von Effekten auf den Herdenschutz. In den Interventionsgemeinden lagen die MAARI-Raten, verglichen mit den Vergleichsgemeinden, in den drei Impfstoffjahren, verglichen mit dem Referenzjahr, bei den Altersgruppen ≥ 35 Jahren um 8–18 % niedriger, woraus auf einen protektiven Effekt im Sinne des Herdenschutzes geschlossen wurde.

Williams *et al.* (2010)¹⁹² zeigten bei einer Studie mit 250 Krankenhausmitarbeitern und einer etwa doppelten Anzahl von Kontrollen, dass der Gesundheitsberuf an sich kein Risiko für (serologisch bestätigte) Influenza war, jedoch die Eigenschaft des Zusammenlebens mit Kindern im Haushalt (OR 3,7 wobei die Höhe der OR noch mit der Anzahl der Kinder korrelierte). Dies lässt den Schluss zu, dass eine Impfung von Kindern selbst in einer potenziell Influenza-exponierten Subpopulation indirekte protektive Effekte haben könnte.

Brownstein *et al.* (2005)¹⁹³ favorisieren die Vorschul-Altersgruppe (also unter fünf Jahren) als Hauptziel für Impfkampagnen, noch vor der Altersgruppe der Fünf- bis 18-jährigen, weil sie ihnen als Ausgangspopulation für die Influenzaausbreitung im Kindesalter gelten. Für eine Übertragbarkeit dieser Einschätzung auf Mitteleuropa wäre natürlich zu beachten, in welcher Weise die Kinder in der jeweiligen Altersgruppe in KiTa oder Schule institutionalisiert sind.

Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu direkten und indirekten Effekten

In zwei Studien der Arbeitsgruppe von King *et al.* wurden in den Saisons 2003/2004 (King *et al.* (2005)⁸⁷, als Pilotstudie) bzw. 2004/2005 (King *et al.* (2006)⁸⁸, als Hauptstudie) mit LAIV geimpfte mit nichtgeimpften Kindern verglichen, um den Effekt der Impfung auf die Influenza-bezogene Morbidität in den Haushalten der Schüler zu untersuchen. Registriert wurden anschließend Symptome respiratorischer Erkrankungen bzw. entsprechende Inanspruchnahmen von Gesundheitsdienstleistungen.

In der Hauptstudie traten in der Interventionsgruppe bei 15,5 von jeweils 100 Kindern Symptome auf, im Vergleich zu 20,5 von 100 Kindern in der Vergleichsgruppe, ein Arztbesuch fand bei 7,3 bzw. 11,4 von 100 Kindern statt, ein Aufsuchen der Notaufnahme bei 1,0 versus 1,3 von 100 Kindern. Daraus lassen sich *Numbers needed to vaccinate* (NNV) von ca. 20 (Symptome), 25 (Arztbesuche) bzw. >300 (Notaufnahme) errechnen. Allerdings gab es in der Interventionsgruppe häufiger Hospitalisierungen als in der Vergleichsgruppe (0,3 versus 0,1; entsprechend einer *Number needed to harm* (NNH) von 500).

Vorzüge der (Haupt-)Studie sind vor allem die Größe – über 5.000 mit LAIV geimpfte Kinder plus etwa die doppelte Anzahl an Kontrollen – sowie die weitgehende Zufallszuteilung der Interventionsschulen, im Sinne einer Cluster-Randomisierung.

Als Hauptlimitation sahen die Autoren eine fehlende Placebokontrolle an. Speziell bei der nasal zu verabreichenden LAIV-Impfung wäre eine Placebokontrolle unproblematischer darzustellen als bei der per Injektion zu applizierenden TIV-Impfung. Ferner bestand Unsicherheit, ob die Influenzaepidemie die drei miteinander verglichenen Schulbereiche gleichermaßen betroffen hatte. Ein weiteres methodisches Problem war die Möglichkeit eines *Responsebias* durch die Fragebogen-basierte Erfassung der Endpunkte. In diesem Kontext scheint bedeutsam, dass sich die protektiven Effekte nicht beim objektiv, das heißt, nicht vom *Responsebias* beeinflussten Endpunkt der Schulfehlzeiten abbildeten.

Das haushaltsbasierte Design bietet Vor- und Nachteile: von Vorteil ist die unmittelbare Erfassung von Herdenschutzeffekten, da die Influenzaausbreitung vorzugsweise von Kindern über ihre Haushaltsmitglieder in die Allgemeinbevölkerung hinein verläuft, und sich der Effekt einer Intervention somit gegebenenfalls besser detektieren lässt, selbst bei individuell asymptomatischem oder oligosymptomatischem Verlauf. Von Nachteil ist entsprechend eine Verzerrungsmöglichkeit durch andere Erkrankungen.

Poehling *et al.* (2009)¹³⁰ verglichen während der Saison 2006/2007 die Effekte eines schulbasierten Influenza-Impfprogramms in einem *County* mit einem anderen *County* ohne ein solches Programm, indem bei Kindern unter 13 Jahren, die aufgrund respiratorischer Symptome eine Ambulanz aufsuchten, der Influenza-Infektionsstatus bzw. -Impfstatus erhoben wurde. 20 % der Kinder in beiden *Coun-*

ties hatten dabei laborbestätigte Influenza. Während jedoch die Influenzaraten bei Schulkindern in beiden *Counties* vergleichbar waren, lag der Anteil von Vorschulkindern mit Influenza im Interventions-*County*, trotz in beiden *Counties* vergleichbarer Impfquote, fast doppelt so hoch wie im Vergleichs-*County*.

Die Autoren vermuten einen ausgeprägteren Influenzaverlauf im Interventions-*County*; ansonsten wäre dies die einzige epidemiologische Studie, die einen negativen Effekt der Impfung berichtet. Andererseits war die Studie, mit jeweils ca. 450 Teilnehmern in beiden Settings, relativ klein, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist. Zudem ist die Methodik der Studie, die primär auf die Zusammensetzung von Erkrankungsursachen (proportionale Morbidität) abhob, als anfällig gegenüber anderen Einflussfaktoren zu charakterisieren.

Negative Effekte infolge einer Schutzimpfung erscheinen zwar paradox, sind jedoch denkbar, etwa, wenn Eltern geimpfter Kinder aufgrund der Beschäftigung mit dem Thema im Rahmen der Impfung sensibler gegenüber entsprechenden Symptomen sind, oder etwa, wenn sich geimpfte Kinder gegenüber ungeimpften einem höheren Infektionsrisiko aussetzten.

6.2.3 Sicherheit von LAIV

Sicherheitskriterien

Unerwünschte Impfreaktionen („Nebenwirkungen“) können einerseits unterteilt werden entsprechend ihres Auftretens nach der Impfung (akute versus subakute oder chronische), andererseits entsprechend ihrer Lokalisation (lokale Impfreaktionen an der Applikationsstelle versus generalisierte oder organsystembezogene Reaktionen), wie etwa neurologische Komplikationen.

Yih *et al.* (2012)¹⁹⁴ listen detailliert bekannte akute („allergische“) und subakute (z. B. Guillain-Barré-Syndrom) Nebenwirkungen für die lebend-attenuierte monovalente Vakzine im Rahmen der Pandemie 2009/2010 auf. Diese Studie umfasst ein sehr großes bevölkerungsbezogenes „n“ und kann daher gegebenenfalls als Referenz für potenzielle Nebenwirkungen der lebend-attenuierten Impfung generell dienen, mit seinerzeit vermutlich höherer Aufmerksamkeit gegenüber potenziellen Nebenwirkungen aufgrund der damaligen öffentlichen Diskussion. Von Nachteil ist, dass diese Studie nicht konsequent in Kinder versus Erwachsene differenziert, sondern nur in „sechs Monate bis 24 Jahre“ versus „ab 25 Jahre“, oder gar nur in „ab sechs Monate“.

In den ausgewerteten Arbeiten zur Sicherheit wurden unter anderem MAE, SAE, Inanspruchnahmen von Notaufnahmen oder Hospitalisierungen, sowie auch MAARI erfasst.

Bonhoeffer *et al.* (2009)¹⁹⁵ versuchten in den sogenannten. *Brighton Guidelines* die methodische Vorgehensweise bei der Sicherheitsbewertung von Impfungen zu standardisieren. In den ausgewerteten epidemiologischen Studien (ab 2009) wird jedoch nirgends auf diese Leitlinien Bezug genommen.

Temple-Belton-Ergebnisse zur Sicherheit

Die Temple-Belton-Arbeitsgruppe steuerte zwei Studien zu Sicherheitsaspekten der LAIV-Impfung bei: Piedra *et al.* (2005b)¹³² und Gaglani *et al.* (2008)¹³¹ verfolgten in den vier Influenzasaisons 1998/1999 bis 2001/2002 bei Kindern im Alter von 18 Monaten bis 18 Jahren, inwieweit über sechs Wochen nach der Impfung unerwünschte Wirkungen bei den Impfungen auftraten. Da Impfnebenwirkungen zum Teil grippalen Symptomen entsprechen, wurden wiederum MAARI sowie SAE erhoben. Dabei kam es bei den Geimpften – verglichen mit einer Referenzzeit vor der Impfung – nirgends zu einer signifikant höheren Rate an MAARI bzw. SAE (Piedra *et al.* (2005b)¹³²). Bei dieser Arbeit sind umfangreiche Ausschlusskriterien zu beachten. Hingegen wurden bei Gaglani *et al.* (2008)¹³¹ insbesondere diejenigen Kinder berücksichtigt, welche mildes Asthma bzw. ein hyperreagibles Bronchialsystem aufwiesen im Vergleich zu Kindern ohne die genannten Symptome. Auch hier zeigten sich in allen Altersgruppen keine signifikant höheren MAARI-Raten nach Impfung mit LAIV; hingegen teilweise niedrigere Raten im Vergleich zu den Kontrollen.

Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zur Sicherheit

Mears *et al.* (2009)⁸⁹ zeigten für die Impfung mit LAIV oder TIV bei Schulkindern, dass keine akuten Nebenwirkungen unmittelbar nach der Impfung auftraten. Weder für LAIV noch für ebenso verabreichtes TIV wurden Nebenwirkungen angegeben, bzw. bei keinem Schüler wurde eine allergische Reaktion beobachtet. Hauptlimitation dieser Studie ist ihre kleine Zahl einbezogener Probanden von nur 100. Baxter *et al.* (2012)¹³³ und Toback *et al.* (2013)¹³⁶ werteten für die Influenzasaisons von 2003/2004 bis 2007/2008 für fünf- bis 17-jährige Kinder (Baxter *et al.* (2012)) bzw. für die Saisons 2007/2008 bis 2009/2010 für Kinder von zwei bis fünf Jahren (Toback *et al.* (2013)) USA-überregional Krankenversicherungsdaten aus. Zielparameter waren MAE und SAE. Baxter *et al.* (2012), mit jeweils über 40.000 Empfängern von LAIV bzw. TIV der älteren Altersgruppe, im Vergleich zu ca. 50.000 ungeimpften Kontrollen, führten ca. 9.500 statistische Vergleiche der MAE- bzw. SAE-Inzidenzraten zwischen LAIV- und TIV-geimpften bzw. nichtgeimpften Kindern durch. LAIV-Empfänger wiesen dabei in je ca. 2 % der Vergleiche höhere bzw. niedrigere statistisch signifikante Unterschiede gegenüber den Komparatoren auf; SAE bildeten dabei die Ausnahme. In Ergänzung dazu untersuchten Toback *et al.* (2013) die jüngere Altersgruppe, mit jeweils ca. 25.000–28.000 Empfängern von LAIV und TIV bzw. Ungeimpften. Bei MAE zeigten sich für LAIV keine klinisch relevanten Muster; SAE waren unter LAIV bei einer Größenordnung von ca. 1/1.000 Personenmonaten jeweils etwas seltener als bei TIV oder Nichtimpfung.

Limitationen aus Sicht der Autoren bestehen in möglichen Verzerrungen durch eine fehlende Randomisierung bzw. einen gegebenenfalls schlechteren gesundheitlichen Ausgangsstatus oder unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zur medizinischen Versorgung bei den ungeimpften Kontrollen.

Tennis *et al.* (2011 und 2012)^{134; 135} werteten jeweils Krankenversicherungsdaten von Kindern im Alter unter fünf Jahren, die über die Saisons 2007/2008 bis 2009/2010 LAIV oder TIV erhalten hatten, nach AE (SAE bzw. Inanspruchnahme von Notaufnahme oder Hospitalisierung) aus, wobei insbesondere Kinder mit obstruktiven Atemwegsbeschwerden berücksichtigt wurden (Anmerkung: da der lebend-attenuierten Impfung ein erhöhtes Nebenwirkungspotenzial bezüglich solcher Beschwerden zugeschrieben wurde). In den ersten beiden Saisons (Tennis *et al.* (2011)) ergaben sich bei den Kindern unter zwei Jahren für LAIV ca. 15 bzw. für TIV ca. 60 Inanspruchnahmen pro 1.000 Impfungen, bei Kindern von zwei bis fünf Jahren für LAIV ca. 47 bzw. für TIV 67 Inanspruchnahmen pro 1.000 Impfungen. In der dritten Saison (Tennis *et al.* (2012)) war bei den Kindern unter zwei Jahren die Häufigkeit von Aufsuchen der Notaufnahme oder Hospitalisierungen zwischen den mit LAIV und den mit TIV geimpften Kindern insgesamt vergleichbar, bei den Zwei- bis Fünfjährigen lagen die entsprechenden Raten zwischen den mit LAIV geimpften Kindern unter denjenigen der TIV-Empfänger.

Die im ersten Durchgang ungünstigeren Ergebnisse für TIV werden von den Autoren in erster Linie einem gegebenenfalls schlechteren Gesundheitszustand in dieser Gruppe zugeordnet. Limitationen waren aus Sicht der Autoren unter anderem potenzielle Missklassifikationen bei der Gruppeneinteilung bzw. bei den *Outcomes*. Insgesamt jedoch erscheinen beide Studien gut nachvollziehbar und zeigen eine Vergleichbarkeit des Nebenwirkungspotentials von LAIV und TIV.

Izurieta *et al.* (2005)¹⁹⁶ werteten die Einträge in das *US Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) während der Saisons 2003/2004 und 2004/2005 aus. Bei geschätzt ca. 2,5 Millionen Empfängern von LAIV wurden 460 AE verzeichnet, wovon 18 spezifiziert wurden – Anaphylaxie (n=7), Guillain-Barré-Syndrom (n=2), Facialislähmung (*Bells palsy*) (n=1) sowie Asthmaexazerbation (n=8) – und kein Todesfall; ein Sechstel der Meldungen entfiel auf Patienten, die eigentlich keine Indikation für LAIV gehabt hatten.

In der UAW-Datenbank des PEI¹⁹⁷ ist Fluenz[®] seit 10/2012 insgesamt 14 Mal bei Kindern (davon sieben in der Altersklasse 2 bis 6 Jahre, sieben in der Altersklasse 7 bis 17 Jahre) vertreten. Die häufigste gemeldete Nebenwirkung / Impfreaktion war Fieber (n=6), gefolgt von Bronchitis (n=2) und Pharynxerythem (n=2). Nur vereinzelt wurden Pruritus, Ausschlag makulo-papuloes, Epistaxis, Beschwerden an der Nase, Ohrenerkrankung / Otitis media, Lähmung des siebten Hirnnerven, metabolische Azidose, Diabetes mellitus Typ 1, Arthralgie, Schuettelfrost, Grippe, Impfversagen, grippeähnliche Erkrankung, Vertigo und Epistaxis gemeldet.

Dokumentationen dieser Art (VAERS bzw. UAW-Datenbank) weisen Probleme sowohl bei der Sensitivität als auch bei der Spezifität auf: bei der Sensitivität, da der Anteil der gemeldeten Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) an der Gesamtzahl unklar ist, selbst angesichts einer Melde-

pflicht gemäß §6(1) IfSG und bei der Spezifität, da eine UAW-Meldung zunächst nur eine zeitliche Assoziation zwischen Impfung und UAW, jedoch noch keine gesicherte Kausalität bietet.

6.3 Ergebnisse Gesundheitsökonomie

Fragestellung und evaluierte Impfstrategien

Obwohl sich die eingeschlossenen Studien alle mit der ökonomischen Bewertung der Influenzaschutzimpfung bei Kindern auseinandersetzen, wird sehr unterschiedlichen Fragestellungen nachgegangen. Die zu evaluierenden Impfstrategien variieren hauptsächlich hinsichtlich der Zielaltersgruppe, dem Impfstoff, dem Impfsetting und der verwendeten Vergleichsalternative. Eine Reihe von Studien konzentriert sich auf die Evaluation einer Impfung von Kindern zwischen sechs und 23 Monaten oder bis zu einem Alter von 60 Monaten. Bei einer Reihe weiterer Studien steht ein sehr breites Altersspektrum von sechs Monaten bzw. zwei Jahren bis zu 18 Jahren im Vordergrund. Wenige Studien legen ihren Schwerpunkt auf die alleinige Analyse der Impfung von Schulkindern. Die meisten Studien analysieren nur die Auswirkungen eines einzelnen Impfstofftyps (Lebend- oder Totimpfstoff); in einigen Studien wird jedoch sowohl der Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV evaluiert. In wenigen Studien steht ein virosomaler Impfstoff im Fokus. Eine Studie evaluiert die Auswirkungen eines potenziellen Universalimpfstoffes mit mehrjähriger Schutzdauer. Eine Reihe von Studien stellt besondere Impfsettings wie Kindertagesstätten oder Schulen in den Vordergrund. Die Mehrzahl an Studien analysiert die Kosteneffektivität der Impfung von Kindern im Vergleich zu keiner Impfung. Teilweise stellt jedoch auch eine Situation mit niedriger Impfquote die Vergleichsalternative dar. In einigen Studien erfolgt eine Gegenüberstellung von LAIV und TIV.

Evaluationskontext

Zwölf der eingeschlossenen Studien wurden in den USA durchgeführt; acht Studien stammen aus europäischen Ländern. Jeweils zwei Studien analysieren die Influenzaschutzimpfung von Kindern in Kanada und Argentinien; jeweils eine Studie ist für Australien, Taiwan und Hong Kong verfügbar. Die ökonomische Evaluation erfolgt meistens aus der Perspektive des Kostenträgers und/oder der Gesellschaft. In einer Studie steht die Sichtweise der Familie im Vordergrund. Einige Studien lassen jedoch eine explizite Angabe der Perspektive vermissen. Ein Großteil der Studien beschränkt sich auf einen Zeithorizont von einem Jahr oder einer Influenzasaison; wenige Studien betrachten einen längeren Zeitraum (zwei Saisons bis hin zu 200 Jahren).

Studientyp und Berücksichtigung indirekter Effekte

Fast alle Studien basieren auf einem entscheidungsanalytischen Modell oder beinhalten einzelne Modellierungselemente. Sechs Studien verwenden ein dynamisches Transmissionsmodell, wodurch eine Abbildung der direkten und indirekten Schutzeffekte einer Impfung gewährleistet werden kann. Während die sechs auf Transmissionsmodellen basierenden Studien das vollständige Ausmaß indirekter Schutzeffekte berücksichtigen, werden in neun Studien die indirekten Schutzeffekte nur teilweise einbezogen. Dies erfolgt in der Regel auf Basis der Annahme eines zusätzlichen Schutzeffektes bei Haushaltsangehörigen der geimpften Kinder.

Ökonomische Studiencharakteristika

Ein Großteil der Studien führt einen ausschließlichen Kostenvergleich durch, wobei auch monetäre Einsparungen berücksichtigt werden. Diese Studienform findet häufig Verwendung, wenn Kosteneinsparungen zu erwarten sind. Als gesundheitsökonomische Ergebnisgrößen werden dann teilweise das Nutzen-Kosten-Verhältnis (*Benefit-Cost Ratio*, BCR) oder die Kosteneinsparungen je geimpftem Kind oder je Haushalt angegeben. Ist das BCR >1 , liegen Kosteneinsparungen vor; ist das BCR <1 , führt die zu bewertende Intervention zu Zusatzkosten. Bei einem BCR = 1 ist von Kostenneutralität auszugehen.

Die meisten Studien nehmen bei der Durchführung der gesundheitsökonomischen Analyse eine Perspektive des Kostenträgers und/oder der Gesellschaft ein. Vereinzelt werden auch andere Perspektiven (wie z. B. die der Familie) eingenommen. Aufgrund des kurzen Zeithorizontes vieler Studien, ist

eine Diskontierung zukünftiger Kosten und Gesundheitseffekte nicht nötig. Bei Zeithorizonten, die ein Jahr überschreiten, werden bei den Kosten Diskontierungsraten von 3 bis 5 % und bei den Gesundheitseffekten Diskontierungsraten von 1,5 bis 5 % verwendet.

Die eingesetzten Impfstoffpreise variieren von Studie zu Studie. In der Regel werden für LAIV höhere Preise verwendet als für TIV. In der Studie von Pitman *et al.* (2013)¹⁶⁰ wird für beide Impfstoffe jedoch der gleiche Preis auf Basis des TIV-Preises verwendet.

Wirksamkeit der Influenzaschutzimpfung

Sofern die Wirksamkeit in Prozent angegeben wird, variiert diese je nach Alter, Impfstoff, Endpunkt und Studie von 25,5 bis 89 %. Bei Studien, die sowohl den Einsatz von TIV als auch von LAIV evaluieren, wird für LAIV im Vergleich zu TIV eine höhere Wirksamkeit angenommen.

Resultate der eingeschlossenen Studien

Vier Studien berichten Ergebnisse zur Kosteneffektivität der Impfung von Hochrisikokindern. Drei dieser Studien kommen zu kostensparenden Ergebnissen. In der dritten Studie entstehen Kosteneinsparungen nur bei der Impfung von Kindern bis zu einem Alter von zwei Jahren. Die Impfung von älteren Kindern ist mit Zusatzkosten verbunden; die entsprechenden inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICER) liegen zwischen 1.000 und 10.000 USD je QALY.

25 Studien evaluieren die Kosteneffektivität einer Routineimpfung von Kindern oder geben an, dass gesunde Kinder im Fokus der evaluierten Impfstrategien stehen. Die Mehrzahl der Studien kommt in zumindest einem Szenario zu kostensparenden Ergebnissen. Kosteneinsparungen werden in vielen Studien insbesondere bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive erzielt. Aber auch die Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte kann teilweise als Treiber von Kosteneinsparungen identifiziert werden. Sofern die Studien keine Kosteneinsparungen aufzeigen, so liefern die meisten Studien jedoch zumindest Ergebnisse, die als hoch kosteneffektiv zu bewerten sind. Nur wenige Studien weisen Kosteneffektivitätsverhältnisse von über 10.000 EUR oder USD je QALY aus.

Einige Studien evaluieren sowohl den Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV, wobei LAIV als kosteneffektivere Option hervorgeht. In einer der entsprechenden Studien wird jedoch für beide Impfstoffe der gleiche Preis auf Basis des TIV-Preises angenommen. Für den deutschen Versorgungskontext trifft diese Annahme nicht zu.

Die Impfstoffpreise stellen insgesamt eine kritische Einflussgröße der Kosteneffektivität dar. Die Studie von Beutels *et al.* (2013)^{143; 144} zeigte, dass eine Reduzierung des Impfstoffpreises zu einer deutlichen Verbesserung der Kosteneffektivität führen kann.

Eine weitere Studie (Lee *et al.* (2012)¹⁵³) nimmt eine Sonderstellung ein, da sie sich mit den potenziellen Effekten einer Universalimpfung mit mehrjährigem Schutz auseinandersetzt. Die Ergebnisse schwanken je nach evaluiertem Szenario sehr stark. Teilweise wird die jährliche Impfung durch die Universalimpfung dominiert; teilweise wird die Universalimpfung durch die jährliche Impfung dominiert. Da jedoch derzeit kein zugelassener Universalimpfstoff existiert, bietet diese Studie keine entscheidungsrelevanten Informationen.

6.4 Ergebnisse Ethik, Soziales und Juristik

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten insgesamt sieben Studien (Flood *et al.* (2010)¹⁷¹; Flood *et al.* (2011)¹⁷²; Flood *et al.* (2011)¹⁷³; Schuller *et al.* (2013)¹⁷⁴; Shim *et al.* (2012)¹⁷⁵; Penfold *et al.* (2011)¹⁷⁶; King *et al.* (2006)⁸⁸) identifiziert werden, die den Einschlusskriterien genügten. Alle Studien stammten aus den USA, wodurch eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kritisch zu hinterfragen ist. Die geringe Trefferanzahl kann unter anderem auf die spezifische Einschränkung der Literaturrecherche auf Studien zur Influenzaschutzimpfung zurückgeführt werden. Generelle ethische, soziale und juristische Problembereiche im Hinblick auf Impfungen im Allgemeinen wurden nicht berücksichtigt, werden aber im Folgenden, neben weiteren Studien, die nicht durch die systematische Literaturrecherche erfasst wurden, diskutiert.

In einer systematischen Literaturrecherche des ECDC, die im November 2013 veröffentlicht wurde, wurden Einflussfaktoren im Hinblick auf die saisonale Influenzaschutzimpfung in der EU und im euro-

päischen Wirtschaftsraum untersucht¹⁶. Ein Fokus der Analyse lag auf der Influenzaschutzimpfung bei Kindern. Die vorhandene Evidenzbasis zu diesem Thema wurde auch in dieser Untersuchung als außerordentlich schwach gekennzeichnet und stammte größtenteils aus den USA.

Insgesamt scheint daher ein großer Forschungsbedarf im Hinblick auf ethische, soziale und juristische Fragestellungen der Influenzaschutzimpfung zu bestehen. Es fehlen insbesondere Studien aus dem deutschen Versorgungskontext, da dieser speziellen gesellschaftlichen Rahmenbedingungen und juristischen Regelungen unterliegt.

Die vorliegenden Studien behandeln unterschiedliche Themengebiete, die im Folgenden diskutiert werden.

Akzeptanz der Impfung seitens der Eltern und Kinder

Ein wesentliches gesundheitspolitisches Ziel ist die Sicherstellung von hohen Influenza-Impfquoten. Die Akzeptanz einer Impfung ist hierfür von entscheidender Bedeutung, da in Deutschland keine Impfpflicht besteht und z. B. schulbasierte Impfprogramme praktisch keine Rolle spielen. Für den Erfolg eines Impfprogrammes zur Influenzaschutzimpfung ist gleichermaßen eine hohe Akzeptanz durch die Eltern, welche letztlich in vielen Fällen die Impfentscheidung treffen, als auch der direkt betroffenen Kinder und Jugendlichen notwendig.

Zwei der eingeschlossenen Studien (Flood *et al.* (2010); Flood *et al.* (2011a)) untersuchen Einflussfaktoren auf die Akzeptanz der Eltern im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Impfleistungen für Kinder und Jugendliche. Folgende Gründe scheinen bei der Impfentscheidung der Eltern für ihre Kinder eine Rolle zu spielen:

- Wirksamkeit des Impfstoffes
- Ärztliche Empfehlungen
- Reduzierung von Influenzasymptomen.

Einige Faktoren scheinen für die Entscheidung gegen eine Impfung von Bedeutung zu sein:

- Eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos
- Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes
- Mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes.

Für einen Teil der befragten Eltern war es zudem bedeutsam, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird.

In einer weiteren Studie von Flood *et al.* wurden Präferenzen von acht- bis zwölfjährigen Kindern untersucht (Flood *et al.* (2011b)). Die wichtigsten Eigenschaften des Impfstoffes waren für die Kinder die Wirksamkeit gefolgt von der Applikationsart. Insgesamt bevorzugte ein Großteil der Kinder LAIV gegenüber TIV. Allerdings sollte bei Interviewbefragungen von Kindern stets beachtet werden, dass ein hohes Beeinflussungspotenzial, im Hinblick auf die Aussagen, durch den Interviewer und die Art der Fragestellung, gegeben sein könnte. Die Durchführung entsprechender Studien über Präferenzen, Einstellungen und die Akzeptanz der Impfung ist daher grundsätzlich erschwert. Die Ermittlung von Präferenzen der Kinder und Jugendlichen ist aber von großer Bedeutung, da diese direkt betroffen sind.

Die Beschreibung der Methodik war in allen Untersuchungen transparent. Mögliche Einschränkungen der Aussagekraft der Studien ergeben sich aus der Studienpopulation (US-Bevölkerung) und dem Studienzeitpunkt. Alle Studien wurden nach der ersten Welle der H1N1-Influenzapandemie im Jahr 2009 durchgeführt, wodurch eine erhöhte Sensibilisierung der Befragungskohorte unterstellt werden kann. Darüber hinaus wurden alle Studien durch einen LAIV-Hersteller finanziell unterstützt. In weiteren Studien konnten allerdings ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf die Akzeptanz festgestellt werden, welche die Aussagen der eingeschlossenen Studien unterstreichen.

Die Studienergebnisse kommen den Resultaten von Mills *et al.* (2005)¹⁹⁸ sehr nahe, die generell die elterliche Einstellung und Akzeptanz gegenüber der Impfung von Kindern untersuchten und ähnliche Barrieren für die Inanspruchnahme von Impfungen identifizierten.

Im Rahmen einer qualitativen Untersuchung befragten Bhat-Shelbert *et al.* (2012)¹⁹⁹ Eltern, Teenager, Marketingexperten und Leistungserbringer in elf Fokusgruppendifkussionen. Hierbei wurden unter anderem Barrieren und Treiber im Hinblick auf die Impfentscheidung identifiziert. Entscheidende Bar-

rieren waren Angst, Fehlinformation und Misstrauen. Viele Befragte beurteilten eine Influenzaschutzimpfung als unnötig und lästig, würden aber eine Impfung durchführen lassen, wenn ein hohes Risiko für das zu impfende Kind oder die Familienmitglieder bestehen oder eine Vertrauensperson, wie der Arzt, die Impfung empfehlen würde. Wesentliche Treiber für eine Impfentscheidung waren Informationen über die Influenza-Erkrankung, die Sicherheit des Impfstoffes und die Wirksamkeit desselben. Der Kommunikation der Informationen über die Influenzaschutzimpfung kommt ebenfalls eine große Bedeutung zu.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Betsch *et al.* (2013)²⁰⁰. In einer Studie unter 2.175 Studierenden der Universität Erfurt wurde festgestellt, dass das gefühlte Risiko, welches hauptsächlich durch Angst, Bedrohlichkeit und Besorgnis determiniert wird, maßgeblich die Impfbereitschaft beeinflusst. Daher sollte gleichermaßen die gefühlte Angst vor der Impfung als auch vor der potenziellen Erkrankung über zielgerichtete mediale Aufklärungsmaßnahmen beeinflusst werden. Schwermer *et al.* (2013)²⁰¹ zeigt ebenfalls in einer Studie unter der deutschen Bevölkerung, dass das Impfverhalten von Menschen unabhängig vom objektiven Risiko zu sein scheint.

Flood *et al.* (2011b)¹⁷³ erhoben darüber hinaus in einer qualitativen Studie Präferenzen von Kindern in Washington DC im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung und den –impfstoff. Hierzu wurden halbstrukturierte Interviews mit Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren geführt. Die Wirksamkeit, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die Applikationsart des Influenza-Impfstoffes waren für die Kinder bedeutsam. Die meisten Kinder bevorzugten hierbei die nasale Applikation gegenüber einer Injektion.

Allison *et al.* (2010)²⁰² untersuchten im Jahr 2008 die Akzeptanz der Influenzaschutzimpfung bei 259 Eltern von Schulkindern in den USA. Die Eltern berichteten, dass 26 % der Kinder bereits eine Influenzaschutzimpfung erhalten hatten und 24 % eine Impfung durchführen lassen wollten. Von größter Bedeutung für die Impfbereitschaft waren der Glaube, dass die Immunisierung eine soziale Norm sei (adjustiertes OR 10,8; 95 %-KI 2,8–41,8), der Glaube an einen Nutzen der Impfung (adjustiertes OR 7,8; 95 %-KI 1,8–33,8), Diskussionen mit Medizinern (adjustiertes OR 7,0; 95 %-KI 2,9–16,8) und der Glaube an die Sicherheit des Impfstoffes (adjustiertes OR 4,0; 95 %-KI 1,0–15,8). 75 % der Eltern würden ihre Kinder in der Schule impfen lassen, wenn der Impfstoff kostenlos wäre. Barrieren im Hinblick auf die Impfbereitschaft waren der Zeitbedarf, Unannehmlichkeiten und Kosten.

Einfluss des Arztes auf die Impfentscheidung

Dem niedergelassenen Arzt kommt eine besondere Sorgfaltspflicht bei der Aufklärung von Eltern sowie Kindern und Jugendlichen über die Impfung zu. Daher kann ein bedeutsamer Einfluss des Arztes auf die Impfentscheidung angenommen werden.

Lediglich Schuller *et al.* (2013)¹⁷⁴ untersuchen den Einfluss des Arztes auf die Impfentscheidung. Konkret wurde der Einfluss bestimmter Eigenschaften des Arztes auf das Influenza-Impfverhalten der US-Bevölkerung untersucht. Vor allem der Beziehungsstatus und das Alter des Arztes, aber auch der Krankenversicherungsstatus des zu Impfenden hatten einen Einfluss auf die Impfwahrscheinlichkeit. Es wurde allerdings nicht das Informations- und Aufklärungsverhalten des Arztes untersucht. Im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext ist die Aussagekraft der Studie begrenzt.

Einige weitere Studien konnten hingegen zeigen, dass niedergelassene Ärzte nicht nur selbst eine wichtige Zielgruppe für eine Influenzaschutzimpfung, sondern auch bedeutsame Multiplikatoren für die saisonale Impfung sind²⁰³. Böhmer *et al.* (2009) ermittelten im Rahmen einer Analyse von 1.590 Telefoninterviews, dass sich 61 % der befragten Ärzte regelmäßig selbst gegen die saisonale Influenza impfen ließen. Hauptgründe gegen die Impfung waren, dass die Befragten keine Notwendigkeit zur Impfung (78 %) sahen oder diese vergaßen (28 %). Die Verwendung von Informationsmaterialien über die Impfung war stark mit einer Inanspruchnahme von Impfleistungen assoziiert.

In einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung wurde im Jahr 2010 eine repräsentative Befragung zum Thema „Impfen im Kindesalter“ durchgeführt²⁰⁴. Hierbei sollten unter anderem Einflussfaktoren auf das allgemeine und nicht-influenzaspezifische Impfverhalten und die Informationsbedürfnisse der Eltern identifiziert werden. Vor allem der niedergelassene Arzt scheint einen hohen Einfluss auf das Impfverhalten der Eltern zu haben und ist wesentliche Informationsquelle. Wesentliche Gründe gegen eine Impfung waren ein wahrgenommener nicht-vorhandener Bedarf, die

Befürchtung einer zu starken körperlichen Belastung des Kindes, Angst vor Nebenwirkungen oder ein Abraten durch den medizinischen Leistungserbringer.

Es zeigt sich insgesamt, dass das Verhalten des niedergelassenen Arztes einen großen Einfluss auf die Impfentscheidung von Eltern bzw. Sorgeberechtigten zu haben scheint. Akzeptanz und ärztliches Verhalten werden zudem stark durch die bereitgestellten bzw. verfügbaren Informationen beeinflusst. Eine umfassende Aufklärung der Ärzte, Kinder und Jugendliche sowie Eltern bzw. Sorgeberechtigten über Wirksamkeit, Risiken und Nebenwirkungen von Influenza-Impfstoffen über verschiedene Medien ist daher anzuraten.

Altruismus / Gemeinwohl / Ethische Konflikte

Im Rahmen eines psychologischen *Survey* in einer US-Studienpopulation stellten Shim *et al.* (2012)¹⁷⁵ einen hohen Anteil (25 %) von Impfentscheidungen aus altruistischen Motiven. In dem Survey wurden Motive für Impfentscheidungen erhoben – diese können die Impfentscheidung der Person selbst aber auch grundsätzlich für Kinder sorgeberechtigter Personen betreffen. Es ist allerdings sehr fraglich, ob die deutsche Bevölkerung ähnliche Abwägungsentscheidungen zwischen Individualwohl und gesellschaftlichem Wohl treffen würde, da gesellschaftliche und kulturelle Unterschiede zwischen den USA und Deutschland vorliegen.

Eine grundsätzliche ethische Problemstellung bei der Impfung von Kindern entsteht, da nicht sie selbst, sondern vielmehr die Eltern über die Impfung, mit potenziellen positiven und negativen Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes, entscheiden. Gerade in Deutschland garantiert das Grundgesetz Eltern eine weitestgehende Freiheit in Bezug auf die Ausgestaltung der Sorgfaltspflichtmaßnahmen für das leibliche Wohl ihrer Kinder. Der Staat nimmt hierbei verhältnismäßig wenige paternalistische Eingriffe vor. Es besteht beispielsweise keine Pflicht, so wie es etwa in der Deutschen Demokratischen Republik der Fall war, Impfmaßnahmen in Anspruch zu nehmen. Auch schulbasierte Impfprogramme spielen kaum eine Rolle. Gleichwohl kann der Gesetzgeber gemäß § 20 Abs 6 und 7 IfSG per Rechtsverordnung Schutzimpfungen anordnen. Hierbei werden zwei Fragestellungen aufgeworfen: 1) Existieren ethische und/oder juristische Rechte von Kindern und Jugendlichen zur Inanspruchnahme von Impfleistungen? 2) Ist es ethisch und/oder juristisch begründbar, Impfpflichten gegen den individuellen Willen zur Impfung zu beschließen, um hierdurch eine Mehrung des Gemeinwohls zu bedingen?

Ein grundsätzliches Recht von Kindern und Jugendlichen zur Inanspruchnahme von Impfungen kann aus der Kinderrechtskonvention der Vereinten Nationen abgeleitet werden²⁰. In Artikel 24 Abs. 1 heißt es, „Die Vertragsstaaten erkennen das Recht des Kindes auf das erreichbare Höchstmaß an Gesundheit an sowie auf Inanspruchnahme von Einrichtungen zur Behandlung von Krankheiten und zur Wiederherstellung der Gesundheit. Die Vertragsstaaten bemühen sich sicherzustellen, dass keinem Kind das Recht auf Zugang zu derartigen Gesundheitsdiensten vorenthalten wird.“³³. In einem Zusatzprotokoll wird konkretisiert, dass jedem Kind ein Recht auf Impfung gegen verhütbare Erkrankungen zukommt. Diese noch recht abstrakte Grundsatzregelung bedarf einer konkreten nationalstaatlichen Rechtsausgestaltung. Im Fall des allgemeinen Rechtes von Kindern und Jugendlichen zur Inanspruchnahme von Schutzimpfungen ist zunächst ein allgemeiner gesellschaftlicher Diskurs notwendig, der sich idealerweise in entsprechender Art und Weise in gesetzgeberischer Tätigkeit niederschlägt. Für den konkreten Fall der Influenzaschutzimpfung sollte ein Recht des Kindes bzw. Jugendlichen auf die Impfmaßnahme beachtet werden. Nassauer *et al.* (2004) definieren als eine wesentliche Aufgabe des Staates, über den öffentlichen Gesundheitsdienst bzw. die impfenden Ärzte, die hierzu auch verpflichtet seien, Aufklärung zu betreiben und impfkritische Eltern umfassend zu informieren²⁰. Ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz sind möglich. Ob Kinder und Jugendliche auch gegen den Elternwillen geimpft werden können, sollte jeweils unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes abgewogen werden, wobei Eingriffe in das Entscheidungsrecht der Eltern zunehmend mit dem Grad der Gefährdung des Kindeswohls geboten sein könnten. Selbiges gilt auch, wenn gegen den individuellen Willen einer Person Impfungen zum Wohle der Gesellschaft bzw. zum Schutze vulnerabler Personen angeordnet werden sollten. Für eine gesellschaftlichen Diskussion, ob eine saisonale Influenzaimpfung bei Kindern auch gegen den Kinder- bzw. Elternwillen durchgeführt werden sollte, erscheint die durch eine Influenza-Erkrankung bedingte Gefährdung des Kindeswohls allerdings nicht ausreichend.

Finanzielle Aspekte und Kostenerstattung

Die Untersuchung von Barrieren bei der Inanspruchnahme der Influenzaschutzimpfung durch Penfold *et al.* (2011) bezieht sich auf die spezifischen und einzigartigen Besonderheiten der USA in Bezug auf die Beschaffung, Finanzierung und Distribution von Influenza-Impfstoffen (Penfold *et al.* (2011)¹⁷⁶). Eine Relevanz für den deutschen Versorgungskontext dürfte daher nicht gegeben sein. Aus ethischer und sozialer Sicht ist es diskussionswürdig, wenn kassenspezifische Besonderheiten einen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Um zahlungsunfähigen oder nicht über die kassenspezifischen Satzungsleistungen informierten Personen einen Zugang zu empfohlenen Schutzimpfungen zu ermöglichen, sollte eine generelle Kostenerstattung durch die GKV diskutiert werden.

Das im Jahr 2011 mit dem AMNOG etablierte Referenzpreissystem könnte zudem kritisch hinterfragt werden. Barth *et al.* (2011)²⁰⁵ untersuchten die Auswirkungen der Einführung des Referenzpreissystems bei Influenza-Impfstoffen. Hierbei wurden die in Deutschland im Jahr 2011 verfügbaren Grippeimpfstoffe berücksichtigt, zu denen LAIV seinerzeit noch nicht gehörte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass durch die Etablierung des Referenzpreissystems eine Ausgabenreduktion für die GKV erreicht wurde. Allerdings wurde eine Verzerrung des wettbewerblichen Preissystems beobachtet, da bei Influenza-Impfstoffen von einem funktionierenden Preiswettbewerb ausgegangen werden konnte. Die Autoren kritisieren hierbei insbesondere einen hohen Bürokratieaufwand für die pharmazeutischen Unternehmen, eine eingeschränkte Vergleichbarkeit bei der EU-Referenzpreisermittlung und einen potenziellen Preisvorteil für Unternehmen, die ihren Influenza-Impfstoff lediglich in Deutschland vertreiben, der zu Wettbewerbsverzerrungen führen könnte. Zudem müssten Preisabschläge nur für Impfstoffe berücksichtigt werden, die als Pflichtleistungen der Krankenkassen abgegeben werden. Freiwillige Satzungsleistungen sind von der Abschlagspflicht ausgenommen, was zu Abrechnungsschwierigkeiten führen würde, da die impfenden Leistungserbringer in ihrer Dokumentation nicht zwischen Pflicht- und Satzungsleistungen unterscheiden würden. Grundsätzlich sei es zudem problematisch, einen Preisvergleich mit andern EU-Staaten durchzuführen, da vielfältige länderspezifische Faktoren Einfluss auf das jeweilige Preisniveau nehmen würden.

Neben dem Referenzpreissystem wäre insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versichertengemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die durch das Rabattvertragssystem mitbedingten Lieferengpässe sollten zukünftig vermieden werden. Es ist aus ethischer und sozialer Perspektive durchaus fragwürdig, wenn in bestimmten Regionen oder für Mitglieder bestimmter Kassen kein Influenza-Impfstoff zur Verfügung steht oder priorisiert werden muss. Mit der Einführung von LAIV, welche ein anderes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist und durch die „nicht-invasive“ Applikationsart auch eine höhere Akzeptanz durch die Bevölkerung haben könnte, werden Mängel der derzeitigen Influenza-Impfstoff-Ausschreibungspraxis sichtbar. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten sollte hinterfragt werden. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ebenfalls ein umfassender Zugang über allgemeingültige Kostenerstattungsmechanismen gewährleistet werden. Da die STIKO LAIV bei den zwei- bis sechsjährigen Kindern als Indikationsimpfung bevorzugt und empfiehlt, sollte für diese Zielgruppe ein Versorgungszugang zu LAIV sichergestellt werden.

Schulabwesenheit

Aussagen über den Einfluss der Influenzaschutzimpfung auf Schulabwesenheitszeiten können nicht auf Basis der Studie von King *et al.* (2006) getroffen werden, da keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionsschulen, in denen eine kostenlose LAIV-Impfung angeboten wurde, und Kontrollschulen festgestellt wurden (King *et al.* (2006)⁸⁸).

Auch in den ausgeschlossenen Studien (Davis *et al.* (2008), King *et al.* (2005), Mears *et al.* (2009) und Wiggs-Stayner *et al.* (2006) siehe dafür Tabelle 110: Ausgeschlossene epidemiologische Publikationen) wurden keine eindeutigen Ergebnisse bzw. auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Aussagen getroffen.

In den im Rahmen des medizinischen Teils berücksichtigten RTC wurden zum Teil Endpunkte wie Fehlzeiten in der Schule bzw. in der Kindertagesstätte erfasst und berichtet (Belshe und Gruber (2000a)⁹⁵; Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²; Fleming *et al.* (2006)⁹⁰). Für den Vergleich LAIV versus Placebo ergab sich in einer Studie (Belshe *et al.* (1998)⁹³, berichtet in: Belshe *et al.* (2000a)⁹⁵) eine Überlegenheit von LAIV, während für den Vergleich LAIV versus TIV unterschiedliche Aussagen vorliegen (Ashkenazi *et al.* (2006)⁹²: Überlegenheit von LAIV bei Kindern mit wiederholt auftretenden Atemwegsinfektionen im Alter von sechs bis 71 Monaten; Fleming *et al.* (2006)⁹⁰: kein Unterschied bei Kindern mit Asthma im Alter von sechs bis 17 Jahren).

6.5 Methodisches Vorgehen

HTA-Ansatz

Anders als in konventionellen Studien zu den Auswirkungen eines Arzneimittels oder medizinischen Verfahrens erweitert der HTA-Ansatz das Spektrum zunächst von der üblichen Betrachtung der Wirksamkeit und Sicherheit auf weitere Aspekte wie ökonomische, soziale und juristische Gesichtspunkte. Zudem betrachtet das HTA eine Technologie oder eine Intervention nicht nur aus dem engen Blickwinkel einer – noch so umfangreich angelegten – klinischen Studie, sondern erweitert diesen Blick auf die Versorgung „im Feld“ bzw. unter Alltagsbedingungen.

Hierbei sind die drei voneinander abzugrenzenden Begriffe wichtig: *Efficacy* (Wirksamkeit, im Rahmen einer Interventionsstudie) versus *Effectiveness* (Wirksamkeit, im Rahmen nichtinterventioneller Studien, unter Praxisbedingungen) versus *Efficiency* (Effizienz).

Literaturrecherche

Die Suchbegriffe bzw. deren Verknüpfungen wurden von den Autoren in mehreren Durchläufen detailliert erarbeitet. Dennoch ist es möglich, dass relevante Suchbegriffe nicht einbezogen wurden, und somit die Sensitivität der Recherche beeinträchtigt war.

Im Laufe der Recherche stellte sich heraus, dass einige ältere Arbeiten den Terminus *CAIV* versus dem heute gebräuchlichen *LAIV* verwendeten. Da *CAIV* ursprünglich nicht unter den Suchbegriffen enthalten war, erfolgte eine Analyse derjenigen Artikel in Medline/PubMed, welche *CAIV* verwendeten. Dabei zeigte sich, dass kein den Begriff *CAIV* enthaltender Artikel nicht bereits durch die übrige Suchlogik erfasst worden war (gleiches galt für *IIV*, welches synonym mit *TIV* verwendet wird).

Die einbezogenen Datenbanken decken einen weiten Bereich der internationalen Publikationstätigkeit ab. Jedoch ist bekannt, dass die Abdeckung durch diese Datenbanken von einer Reihe von Verzerrungen begleitet ist, zu nennen wären Verzerrungen durch Sprachen („*language bias*“) – Publikationen in anderen Sprachen als Englisch, oder weiteren globalen Hauptsprachen, werden zum Teil nicht abgebildet, oder zumindest nicht mit Abstract erfasst – oder Verzerrungen durch ergebnisabhängige Publikation („*publication bias*“) – veröffentlicht werden bevorzugt Artikel, die positive oder „signifikante“ Ergebnisse einer neuen Intervention darstellen. In den systematischen Reviews der Cochrane Collaboration erfolgt daher zusätzlich eine Recherche in der „Grauen Literatur“, was wir nicht durchgeführt haben.

Literaturauswahl

Der erste Auswahlschritt, anhand der Titel und Abstracts, eröffnet naturgemäß die Möglichkeit der Beeinträchtigung der Sensitivität, indem gegebenenfalls relevante Artikel nicht als solche identifiziert werden. Hier steht der Ersteller einer systematischen Übersicht vor einem klaren Dilemma: einerseits soll soviel wie möglich an relevanter Literatur aufgespürt werden, andererseits zeigt die Treffermenge – ca. 2.500 Artikel zu den verschiedenen HTA-Teilen – dass mit angemessenen Mitteln eine Auswertung anhand aller Volltexte logistisch nicht darstellbar gewesen wäre.

Die potenzielle „Sensitivitätslücke“ wird jedoch minimiert durch den Einsatz von je zwei unabhängigen Gutachtern. Aufgrund der intensiven Vorarbeit hinsichtlich der Suchalgorithmen und der handhabbaren Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien zeigte sich jedoch jeweils eine hohe Übereinstimmung der Gutachten bzw. eine problemlose Abstimmung untereinander.

Der zweite Auswahlschritt, anhand der Volltexte, barg naturgemäß weniger die Frage der Sensitivität als eher die Frage der Spezifität. Grundsätzlich waren hier, trotz des erneuten Einsatzes zweier Gutachter, Missklassifikationen möglich, welche zu einem ungerechtfertigten Einbezug einzelner Studien geführt haben könnten.

Exemplarisch kann als Referenz für die Sensitivität und Spezifität der epidemiologischen Suche die Meta-Analyse von Jefferson *et al.* (2012)¹³⁷ herangezogen werden, aufgrund der bekanntermaßen umfangreichen Suchstrategie der Cochrane-Reviews. Nur eine der von Jefferson *et al.* eingeschlossenen Beobachtungsstudien war auch bei unserer Recherche eingeschlossen worden: King *et al.* (2006)⁸⁸. Alle übrigen von Jefferson *et al.* (2012) eingeschlossenen Beobachtungsstudien wären gemäß unserer Kriterien ausgeschlossen worden, vor allem wegen unzureichendem Bezug zu LAIV, Verwendung von zwar attenuiertem, aber nur monovalentem (pandemischem) Impfstoff oder einer anderen Publikationssprache als Englisch. Eine Studie, Gaglani *et al.* (2004)¹²⁶, war von Jefferson *et al.* als ökologische Studie ausgeschlossen, von uns jedoch eingeschlossen worden. Auch eine weitere von uns eingeschlossene Studie, King *et al.* (2005)⁸⁷ (die Pilotstudie zu King *et al.* (2006)), war von Jefferson *et al.* nicht erfasst worden. Insgesamt kann somit von einer guten Sensitivität und Spezifität unserer Suche ausgegangen werden.

Literaturbewertung

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur kommen grundsätzlich verschiedene Maßstäbe in Frage. Die Arbeitsgruppe entschied sich für die Checklisten der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* für die Bewertung der medizinischen und epidemiologischen Studien. Der Vorteil dieses Instrumentes liegt zum einen in der einheitlichen Struktur der einzelnen Checklisten, die gleichermaßen für alle HTA-Teile verwendbar war, ferner in seiner häufigen Verwendung im Rahmen von HTA im deutschsprachigen Raum. Der Nachteil eines solchen generalisierten Instruments ist möglicherweise die unzureichende Bewertung von einzelnen Studiencharakteristika, welche mit spezifischeren Instrumenten gegebenenfalls besser erfasst werden können.

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen ökonomischen Studien orientiert sich an den *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment*⁸¹ sowie der *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations*⁸².

Literaturauswertung

Die letztlich eingeschlossene Literatur beinhaltet zum Teil eine umfangreiche Darlegung der methodischen Aspekte bzw. der erzielten Ergebnisse. Eine auszugsweise Erfassung dieser Bestandteile, wie sie für den HTA-Bericht zur Übersicht und Vergleichbarkeit der Studien erforderlich ist, zwingt zur Vereinheitlichung und Verknappung der prinzipiell verfügbaren Details. Dem potenziellen Verlust an solchen Details steht allerdings der Mehrwert einer systematischen Übersicht gegenüber, dass unabhängig von methodischen oder ergebnisbezogenen Details wesentliche Trends der Auswirkung einer Intervention gezeigt werden können.

7 Beantwortung der Forschungsfragen

7.1 Medizinische Forschungsfragen

Wie ist die Wirksamkeit (Efficacy) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?

Die Wirksamkeit (Efficacy) wurde im Rahmen dieses HTA primär in Bezug auf die Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen erfasst. RCT belegen diesbezüglich, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zum 18. Lebensjahr sowohl Placebo als auch TIV hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist. Es wurden keine Wirksamkeitsstudien mit Kindern im Alter von <6 Monaten identifiziert.

Zur differenzierten Charakterisierung der Evidenzlage dieser Aussage müssen dabei die Zielpopulation (Allgemeinbevölkerung versus Kinder mit Asthma) und die Altersgruppe berücksichtigt werden (Tabelle 108):

- Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤7 Jahren ist LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen. Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bzw. zu TIV beträgt ca. 80 % bzw. ca. 50 %. Die Evidenzlage ist sowohl für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium), wie auch für Kinder mit Asthma als hoch einzuschätzen.
- Bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren (=18. Lebensjahr) ist LAIV der Impfung mit TIV überlegen. Im Vergleich zu Placebo lagen keine Studien vor. Die Wirksamkeit im Vergleich zu TIV betrug ca. 32 %. Die Evidenz für diese Aussage stammt aus einer randomisierten, offenen Studie, die über eine Influenzasaison bei Kindern mit Asthma durchgeführt wurde (Fleming *et al.* (2006)⁹⁰). Die Evidenzlage für Kinder mit Asthma ist daher als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤7 Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kinder mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren wirksam. Da es sich hierbei aber um indirekte Evidenz handelt, ist die Evidenzlage für diese Aussage als gering einzustufen (Tabelle 108).

Tabelle 108: Ausmaß der aus RCT abgeleiteten Evidenz zur Wirksamkeit von LAIV (im Vergleich zu Placebo oder TIV), gemessen als Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen

Zielpopulation	Altersgruppe	
	Von sechs Monate bis ≤7 Jahre	>7 bis 17 Jahre
Kinder aus der Allgemeinbevölkerung ¹	hoch⁺ (sieben Studien; zehn Influenzasaisons)	<i>gering</i> (n=0 Studien)
Kinder mit Asthma	hoch⁺ (zwei Studien ² ; zwei Influenzasaisons)	moderat⁺ (eine Studie; eine Influenzasaison)

⁺direkte Evidenz (fett gedruckt); *indirekte Evidenz (kursiv gedruckt). Siehe Beschreibung im Text.
¹Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium für diese Studien (konnten aber bei einzelnen Studienteilnehmern durchaus vorliegen). Das von Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² definierte Einschlusskriterium (mindestens zwei Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 12 Monate) wurde als kompatibel mit dem Begriff Allgemeinbevölkerung eingeschätzt, da dieses Kriterium für die Altersgruppe der eingeschlossenen Kinder (von sechs bis 71 Monaten) nicht auf das Vorliegen einer wesentlichen Begleiterkrankung hinweist.
²Subgruppenanalyse der Kinder mit Asthma, berichtet in Ambrose *et al.* (2012)¹²⁰

Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?

LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich. Häufigste Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen auf den Impfstoff (Rhinorrhoe / Rhinitis / verstopfte Nase) sowie allgemeine Reaktogenitätszeichen (wie z. B. Fieber, erniedrigter Appetit, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit). In den anderen eingeschlossenen Stu-

dien fanden sich für diese Altersgruppe keine Unterschiede in der Häufigkeit von SAE (sofern berichtet). Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

Es liegen Hinweise aus einer Studie vor (Belshe *et al.* (2007)⁹¹), dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis elf Monaten im Vergleich zu TIV zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie zu einer erhöhten Rate SAE führt. Aus derselben Studie liegen Hinweise vor, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis 24 Monaten zu einer erhöhten Rate akuten Giemens führt. Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt.

Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

Geschlecht: Es liegen Hinweise aus einer Meta-Analyse vor, dass die Wirksamkeit von LAIV bei weiblichen Geimpften höher sein könnte als bei männlichen; eine Überlegenheit von LAIV wurde aber in beiden Geschlechtern beobachtet (quantitative Interaktion).

Alter: Eine Subgruppenanalyse von vier Studien (Belshe *et al.* (2010)¹¹⁷) zeigte für Kinder im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren eine konsistente Wirksamkeit von LAIV über den analysierten Altersbereich. Studien zur Frage, ob sich die Wirksamkeit im Altersbereich <6 Jahren von der Wirksamkeit im Altersbereich von sieben bis 17 Jahren unterscheidet, wurden nicht identifiziert. In Bezug auf Sicherheitsendpunkte ergaben zwei Studien Hinweise darauf, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter unter 24 Monaten, schlechter ist als bei älteren Kindern (höhere Rate an akutem Giemen / reaktiven Atemwegserkrankungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache).

Region: Es liegen Hinweise vor, dass die Wirksamkeit von LAIV in den Studien im asiatischen Raum niedriger war als in anderen Regionen.

Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren ist eingeschränkt (siehe Beantwortung der ersten Forschungsfrage), hier wären zusätzliche Studien, insbesondere bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt, ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei die Untersuchung darstellen, ob eine Wirksamkeit bzw. Überlegenheit gegenüber Komparatoren über den gesamten Altersbereich (von sieben bis 17 Jahre) nachzuweisen ist, oder ob Hinweise auf Interaktion mit Alter vorliegen.

Subgruppenanalysen der Studien von Ashkenazi *et al.* (2006)⁹² und Belshe *et al.* (2007)⁹¹ weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten mit mildem / moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher war, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation wären daher zusätzliche Studien wünschenswert. Ob für Kinder im Alter von zwölf bis 23 Monaten die Verträglichkeit der Impfung mit LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z. B. ansteigende Dosierung; Erstimpfung mit TIV, gefolgt von LAIV) verbessert werden kann, könnte ebenfalls durch zusätzliche Studien untersucht werden.

Vor kurzem wurde eine tetravalente LAIV (LAIV-Q) in Deutschland zugelassen und wird damit der geänderten WHO-Empfehlung zur Zusammensetzung der Influenza-Impfstoffe entsprechen. Ab der Impfsaison 2014/2015 wird LAIV-Q den bisherigen trivalenten Lebendimpfstoff (LAIV-T) komplett ersetzen. Er soll Schutz gegen beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy*- und/oder *Effectiveness*-Studien zur genaueren Untersuchung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

7.2 Epidemiologische Forschungsfragen

Wie ist die Wirksamkeit (Effectiveness) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?

In der überwiegenden Mehrzahl der ausgewerteten Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen als wirksam in der Prävention von Influenza. Die Effektstärke kann, gegenüber Nichtimpfung, mit etwa 10 % geschätzt werden. Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass als Zielparameter in der Regel akute Atemwegsinfektionen gewählt wurden, die nicht nur durch Influenza, sondern auch durch eine Reihe anderer Erreger bedingt sein konnten. Eine in den eingeschlossenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV ist methodikbedingt nur mit Einschränkungen zu bewerten. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z. B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen.

Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?

In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien war LAIV sicher und gut verträglich. Es fanden sich keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von AE, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis infrage gestellt hätten. In den herangezogenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Unterschiede zwischen LAIV und TIV sind methodikbedingt nur eingeschränkt zu bewerten, insbesondere, da als Parameter für unerwünschte Wirkungen zum Teil solche Symptome bzw. Ereignisse gewählt wurden, die sich mit häufigen respiratorischen Infekten überschneiden. Es fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante höhere Risiken unter LAIV als unter TIV. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Erkrankungen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z. B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen.

Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdenschutz)?

In den ausgewerteten Studien konnte ein Herdenschutzeffekt bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen gezeigt werden, und zwar bereits bei einer im Rahmen der jeweiligen Impfprogramme relativ geringen Impfquote bei Kindern, verglichen mit einer potenziell umfassenderen Impfquote im Rahmen einer allgemeinen Impfpflicht für Kinder. Diesen Effekt zu quantifizieren erscheint jedoch nicht möglich, da hier zu viele Einflussfaktoren (inklusive Altersstruktur, Frequenz des Kindertagesstätten- oder Schulbesuchs, Kontaktraten zwischen den Altersgruppen) berücksichtigt werden müssen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z. B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen.

Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

Wirksamkeit: Ausweislich der ausgewerteten Studien bestehen Hinweise darauf, dass die Impfung von Kindern im Vorschulalter die höchste Effektstärke erreicht, und dass diese Effektstärke mit zunehmendem Alter abnimmt. Bezüglich weiterer Faktoren, wie etwa Geschlecht, Ethnie oder Gesundheitszustand / Komorbidität (soweit dies nicht die Anwendbarkeit von LAIV ausschließt) wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden.

Sicherheit: Obwohl die ausgewerteten Studien zum Teil in Altersgruppen differenzieren, lassen sich aufgrund der jeweiligen Intention (Vergleich zu TIV) bzw. Form der Ergebnisdarstellung kaum mögliche altersbezogene Unterschiede bezüglich unerwünschter Effekte ableiten. Es wurden auch keine Hinweise gefunden, dass die übrigen vorgenannten Faktoren einen Einfluss auf die Sicherheit von LAIV haben.

7.3 Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr zu beurteilen?

Sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern geht in den bewerteten Studien häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hochkosteneffektive Intervention beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen. Vereinzelt werden auch verhältnismäßig hohe Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren.

Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?

Der Einsatz von LAIV wird in einer Reihe von Studien als kostensparende oder kosteneffektive Intervention beurteilt. Jedoch kommen auch hier nicht alle Studien zu einheitlichen Ergebnissen. Die Impfung mit LAIV stellt im Vergleich zur Verwendung von TIV die kosteneffektivere Alternative dar. In einer der zu Grunde liegenden Studien, in der sowohl der Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV evaluiert werden, wird jedoch von einem gleichen Preis für LAIV und TIV auf TIV-Niveau ausgegangen.

Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?

Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden.

Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?

Keine der bewerteten Studien liefert Ergebnisse für den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung von Ergebnissen gesundheitsökonomischer Evaluationsstudien aus anderen Ländern auf einen nationalen Kontext ist jedoch unter anderem aufgrund unterschiedlicher Versorgungsstrukturen als problematisch anzusehen. Daher besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern, die den deutschen Versorgungskontext in angemessener Weise berücksichtigt. Eine entsprechende Studie sollte auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

7.4 Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen

Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arzthinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?

Die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen scheinen bei der Impfentscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern könnte es zudem bedeutsam sein, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird.

Die wichtigsten Eigenschaften des Impfstoffes könnten für Kinder die Wirksamkeit sowie die Applikationsart sein. Eine Präferenz eines Großteils von Kindern zugunsten von LAIV gegenüber TIV könnte gegeben sein. Allerdings ist gerade in diesem Bereich die Aussagekraft der Studienlage sehr be-

schränkt, so dass für weitergehende Schlussfolgerungen Studien im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes durchgeführt werden sollten.

Es zeigt sich insgesamt, dass das Verhalten des niedergelassenen Arztes einen großen Einfluss auf die Impfentscheidung von Eltern bzw. Sorgeberechtigten zu haben scheint. Vor allem der niedergelassene Arzt ist die wesentliche Informationsquelle über Influenza-Impfstoffe. Arztempfehlungen nehmen daher eine bedeutsame Rolle im Entscheidungsfindungsprozess ein.

Die Verfügbarkeit von Informationen ist ein wesentlicher Treiber für eine Influenza-Impfentscheidung. Informationen über das Erkrankungsrisiko, die Wirksamkeit, die Sicherheit, mögliche Nebenwirkungen, aber auch über positive Effekte für die Gesellschaft über einen Herdenschutz sind von großer Relevanz. Eltern bzw. Sorgeberechtigte, Kinder und Jugendliche aber auch Leistungserbringer sollten umfassend über verschiedene Medien aufgeklärt und Informationsmaterial sollte zur Verfügung gestellt werden.

Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz (Herdenschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfentscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?

Ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung sind möglich. Ob Kinder und Jugendliche auch gegen den Elternwillen geimpft werden können, sollte daher jeweils unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes abgewogen werden, wobei Eingriffe in das Entscheidungsrecht der Eltern zunehmend mit dem Grad der Gefährdung des Kindeswohls geboten sein könnten.

Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei der Fragestellung angemessen, ob auch gegen den individuellen Willen einer Person Impfungen zum Wohle der Gesellschaft bzw. zum Schutz anfälliger Personen angeordnet werden sollten. Eine konkrete Beantwortung dieser Fragestellungen kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, sondern bedarf einer gesellschaftlichen Diskussion.

Influenzaschutzimpfungen als Zwangsmaßnahme sollten allerdings sehr kritisch betrachtet und diskutiert werden. Vielmehr sollte über die Möglichkeit der Impfung und die Eigenschaften des Impfstoffes aufgeklärt und diskutiert werden, auf welchen Wegen die Impfung angeboten und der öffentliche Meinungsbildungsprozess beeinflusst werden kann.

Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben.

Zudem sollte das Referenzpreissystem kritisch hinterfragt werden, da Wettbewerbsverzerrungen möglich sind. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostensparnissen für die Versichertengemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohe Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist darüber hinaus nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da die STIKO bevorzugt LAIV bei zwei- bis sechsjährigen Kindern empfiehlt, sollte für diese Zielgruppe ein genereller Versorgungszugang aller GKV-Versicherten zu LAIV ermöglicht werden.

Zukünftig sollte grundsätzlich diskutiert werden, ob sich der Preis von Impfstoffen mit einem zusätzlichen Nutzen nicht auch in einem höheren Preis niederschlagen kann.

Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?

Aufklärungs- und haftungsrechtliche Fragestellungen spielen aufgrund der derzeit bestehenden STIKO-Empfehlung eine untergeordnete Rolle. Weitere wesentliche juristische Aspekte, die zu beachten sind, wurden nicht aufgeworfen. Allerdings ist zu beachten, dass ärztliche Leistungserbringer besonders hohe Maßstäbe an die Patienten- und Elternaufklärung anlegen müssen, wenn keine Indikation für die Impfung (nach STIKO-Empfehlung) für eine bestimmte Patientengruppe vorliegt. In diesem Fall könnten haftungsrechtliche Fragestellungen eine höhere Bedeutung erlangen.

8 Autoren

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Andersohn ist Facharzt für Klinische Pharmakologie und Gastwissenschaftler am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie an der Charité in Berlin. Er ist freiberuflich im Bereich Pharmakoepidemiologie tätig und verantwortete den Medizinteil des vorliegenden HTA.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Public Health Reinhard Bornemann ist Facharzt für Innere Medizin und Epidemiologe. Er ist klinisch tätig am Klinikum Bielefeld und in Lehre und Forschung tätig an der AG 2 der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld. Er war für den epidemiologischen Teil dieses HTA-Berichtes verantwortlich.

Oliver Damm, MPH, ist Mitarbeiter an der AG 5 der Fakultät für Gesundheitswissenschaften in Bielefeld. Seine derzeitigen Projekte umfassen die gesundheitsökonomische Bewertung der HPV- und Influenza-Impfung sowie die Analyse der Kosten von Varizellen und Herpes zoster. Für diesen HTA verantwortete er den gesundheitsökonomischen Teil.

Dipl.-Ök. Martin Frank ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Center for Health Economics Research Hannover an der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in den Themengebieten zu ökonomischen Aspekten von Seltenen Erkrankungen, der Onkologie, der personalisierten Medizin sowie der Gendiagnostik. Er war verantwortlich für die Erstellung des Teils zu Ethik / Soziales / Juristik des vorliegenden HTA.

Dr. Thomas Mittendorf ist Geschäftsführer der Herescon GmbH in Hannover.

Dipl.-Ök. Ulrike Theidel ist Angestellte der Herescon GmbH und Promotionsstudentin an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover. Sie erstellt neben HTA-Berichten vor allem gesundheitsökonomische Evaluationen und Modellierungen. Für diesen HTA-Bericht hatte sie die inhaltliche und formale Leitung.

9 Danksagung

Die Erstellung dieses HTA-Berichtes wurde finanziell unterstützt durch eine Forschungszuwendung der AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183 in 22880 Wedel an die Herescon GmbH. Die Autoren hatten die volle inhaltliche und formale Kontrolle über die Erstellung des HTA-Berichtes.

10 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper November 2012. 2012 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_summary.pdf.
2. Robert Koch-Institut. Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985-2006. 31.8.2007 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgabenlinks/35_07.pdf;jsessionid=28C9081E8A7055D74D656AFA3A8D949D.2_cid298?__blob=publicationFile.
3. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 378 (9807): 1917-1930.
4. Neuzil, K., Mellen, B., Wright, P., Mitchel, E., and Griffin, M. The Effect of Influenza on Hospitalizations, Outpatient Visits, and Courses of Antibiotics in Children. 2000 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200001273420401#t=articleTop>.
5. Neuzil KM, Edwards KM. Influenza vaccines in children. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2002; 13 (3): 174-181.
6. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 31-40.
7. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>.
8. Paul-Ehrlich-Institut. Influenza-Impfstoffe (Impfstoffe gegen die saisonale Grippe). 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/influenza-grippe/influenza-grippe-node.html>.
9. Astra Zeneca GmbH. FLUENZ Nasenspray Suspension. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013527>.
10. U.S.Food and Drug Administration. FluMist Quadrivalent. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm293952.htm>.
11. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5 (2): 67-75.
12. Schadwinkel, A. Im Schutz der Herde. 2013 [Zugriff: URL: <http://www.zeit.de/2013/39/grippeimpfung-schulkinder-grossbritannien/komplettansicht>].
13. National Health Service. Flu vaccine for children. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/child-flu-vaccine.aspx>.
14. Brinkmann, I. Die kommende Grippezeit: Vierfach-Impfstoffe, ein Nasenspray und der Subtyp H7N9. 12.11.2013 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: <http://www.medscapemedizin.de/artikel/4901638>.
15. Rüschemeyer G. Kinder, die Grippe! *Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung* 2013 Nov 17;69.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of the scientific literature on drivers and barriers of seasonal influenza vaccination coverage in the EU/EEA. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/seasonal-influenza-vaccination-drivers-barriers.pdf>.

17. Robert Koch-Institut. 10 Punkte-Programm zur Erhöhung der Impfbereitschaft und zur Steigerung der Durchimpfungsraten in Deutschland. 1999 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Praevention/10_punkte_programm.html.
18. Poethko-Müller C, Schmitz R. [Vaccination coverage in German adults: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56 (5/6): 845-857.
19. Riens, B., Mangiapane, S., Erhart, M., and von Stillfried, D. Analyse regionaler Unterschiede der Influenza-Impfraten in der Impfsaison 2007/2008. 2011 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.versorgungsatlas.de/uploads/tx_userziva/ID1u2_Dok1_Bericht__Langversion_.pdf.
20. Nassauer A, Meyer C. [Vaccination of children and adolescents despite lack of parental approval? A discussion of medical responsibility and legal guidelines]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2004; 47 (12): 1230-1238.
21. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2013. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/34_13.pdf?__blob=publicationFile.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL): Umsetzung STIKO-Empfehlungen August 2013. 5.12.2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1865/2013-12-05_SI-RL_STIKO-Empfehlungen-08-2013.pdf.
23. Brandenburgisches Ärzteblatt. Infektionsschutz - Infektionskrankheiten/Impfschutz/Krankenhaushygiene. 2012 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.laekb.de/40presse/20Aerzteblatt/40archiv_baeb/2012/09/BAEB_2012_09.pdf.
24. Freistaat Sachsen. Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zur Durchführung von Schutzimpfungen im Freistaat Sachsen. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.gesunde.sachsen.de/download/lua/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf.
25. Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. Informationen zu Erkrankungen und Impfungen. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.nlga.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=6649&article_id=19425&psmand=20#Influenza.
26. Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit. Impfplan Österreich 2014. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf>.
27. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Schweizerischer Impfplan. 2013 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: <http://www.bag.admin.ch/ekif/04423/04428/index.html?lang=de>.
28. National Health Service. The flu vaccination Winter 2013/14 - Who should have it and why. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/253474/The_flu_vaccination_winter_2013_to_2014_A5_v2_8W.pdf.
29. Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Levy-Bruhl D, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008-2009. Euro Surveill 2010; 15 (44).
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
31. Centers for Disease, Control. Who should get vaccinated against influenza. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.cdc.gov/flu/protect/whoshouldvax.htm>.
32. U.S.Food and Drug Administration. FluMist. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.fda.gov/Home/Vaccines,BloodandBiologics/Vaccines/ApprovedProducts/FluMist>.

33. Bundesministerium für Familie, Senioren Frauen und Jugend. Übereinkommen über die Rechte des Kindes - VN Kinderrechtskonvention im Wortlaut mit Materialien. 2010 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/Broschuerenstelle/Pdf-Anlagen/_C3_9Cbereinkommen-_C3_BCber-die-Rechte-des-Kindes,property=pdf,bereich=bmfsfj,sprache=de,rwb=true.pdf.
34. Runge C. Nicht für Deutschlands Kinder!? Die GKV-Ausschreibungspraxis für Grippeimpfstoffe entkoppelt sich von medizinischem Fortschritt. Gesundheits- und Sozialpolitik 2013; 67 (1): 53-58.
35. Robert Koch-Institut. STIKO-Stellungnahme zur aktuellen Diskussion um die Versorgung mit Influenza-Impfstoffen. 2012 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Versorgung_mit_Influenza-Impfstoffen.html?nn=2375548.
36. Robert Koch-Institut. Meldepflichtige Krankheiten und Krankheitserreger. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Meldepflichtige_Krankheiten/Meldepflichtige_Krankheiten_node.html.
37. Uphoff H. A study of reasons for an increase in acute respiratory tract infections reported by influenza sentinel practices in Germany. J Epidemiol Community Health 1998; 52 Suppl 1: 43S-45S.
38. Robert Koch-Institut. Saisonberichte. 2013 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://influenza.rki.de/Saisonbericht.aspx>.
39. Robert Koch-Institut. GrippeWeb. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://grippeweb.rki.de/>.
40. Robert Koch-Institut. Syndromische Surveillance akuter Atemwegserkrankungen unter direkter Mitarbeit der Allgemeinbevölkerung (EpiBull 40/2012). 8.10.2012 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/40_12.pdf?__blob=publicationFile.
41. World Health Organization. FluID - a global influenza epidemiological data sharing platform. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/en/.
42. Poggensee G, Reuss A, Reiter S, Siedler A. [Overview and assessment of available data sources to determine incidence of vaccine preventable diseases, vaccination coverage, and immune status in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009; 52 (11): 1019-1028.
43. Reiter S, Poethko-Müller C. [Current vaccination coverage and immunization gaps of children and adolescents in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009; 52 (11): 1037-1044.
44. Reuss AM, Walter D, Feig M, Kappelmayer L, Buchholz U, Eckmanns T, et al. Influenza vaccination coverage in the 2004/05, 2005/06, and 2006/07 seasons: a secondary data analysis based on billing data of the German associations of statutory health insurance physicians. Dtsch Arztebl Int 2010; 107 (48): 845-850.
45. Siedler A, Rieck T, Reuss A, Walter D, Poggensee G, Poethko-Müller C, et al. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers--the German experience. Euro Surveill 2012; 17 (17): 1-7.
46. Robert Koch-Institut. KV-Impfsurveillance: Auswertung von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfstatus/kv-impfsurveillance/kvis_node.html.
47. Szucs T, Behrens M, Volmer T. [Public health costs of influenza in Germany 1996- a cost-of-illness analysis]. Med Klin (Munich) 2001; 96 (2): 63-70.

48. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007; 25 (27): 5086-5096.
49. Esposito S, Principi N. Different influenza vaccine formulations and adjuvants for childhood influenza vaccination. *Vaccine* 2011; 29 (43): 7535-7541.
50. Fraaij P, Heikkinen T. Seasonal influenza: The burden of disease in children. *Vaccine* 2011; 29: 7524-7528.
51. Principi N, Esposito S. Pediatric influenza prevention and control. *Emerging infectious diseases* 2004; 10 (4): 574-580.
52. Principi N, Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza on healthy children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (10): 207-210.
53. Fairbrother G, Cassedy A, Ortega-Sanchez IR, Szilagyi PG, Edwards KM, Molinari NA, et al. High costs of influenza: Direct medical costs of influenza disease in young children. *Vaccine* 2010; 28 (31): 4913-4919.
54. Biere B, Bauer B, Schweiger B. Differentiation of influenza B virus lineages Yamagata and Victoria by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (4): 1425-1427.
55. Wiselka M. Influenza: diagnosis, management, and prophylaxis. *BMJ* 1994; 308 (6940): 1341-1345.
56. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354 (9186): 1277-1282.
57. Lindsley WG, Blachere FM, Thewlis RE, Vishnu A, Davis KA, Cao G, et al. Measurements of airborne influenza virus in aerosol particles from human coughs. *PLoS One* 2010; 5 (11): e15100.
58. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 775-785.
59. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpää R, Vuorinen T, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004; 190 (8): 1369-1373.
60. Noti JD, Blachere FM, McMillen CM, Lindsley WG, Kashon ML, Slaughter DR, et al. High humidity leads to loss of infectious influenza virus from simulated coughs. *PLoS One* 2013; 8 (2): e57485.
61. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, Anderson SE, Fisher M, Khakoo R, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (4): 438-440.
62. Lindsley WG, Blachere FM, Davis KA, Pearce TA, Fisher MA, Khakoo R, et al. Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (5): 693-698.
63. Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol* 2004; 59 (1): 1-15.
64. Grund S, Wichmann O, Mertens T, Hengel H. 2013. [Concepts, effectiveness, and perspectives of pandemic and seasonal influenza vaccines]. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz.* 56[1], 76-86

65. Beyer WE, Palache AM, de Jong JC, Osterhaus AD. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20 (9-10): 1340-1353.
66. Bornemann R. Evidence-based Public Health in der Influenza-Pandemieplanung. In: Gerhardus A, Breckenkamp J, Razum O, et al. (Ed.). *Evidence-based Public Health - Bessere Gesundheitsversorgung durch geprüfte Informationen*. Bern: Hans Huber; 2010. S. 189-212.
67. Yang Y, Sugimoto JD, Halloran ME, Basta NE, Chao DL, Matrajt L, et al. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science* 2009; 326 (5953): 729-733.
68. Krause, A. Retrospektive Bestimmung der Prävalenz Influenzavirus-spezifischer IgG-Antikörper bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren. 2010 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: <http://d-nb.info/1011424886/34>.
69. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 2002; 129 (3): 525-533.
70. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, et al. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics* 2007; 120 (3): 553-564.
71. Lühmann D, Raspe H. 2008. Ethik im Health Technology Assessment - Anspruch und Umsetzung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh.wesen* [102], 69-76.
72. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2005; 21 (3): 312-318.
73. Saarni SI, Parmanne P, Halila R. Ethically problematic treatment decisions: a physician survey. *Bioethics* 2008; 22 (2): 121-129.
74. Rosian-Schikuta, I., Fröschl, B., Habl, C., and Stürzlinger, H. Die Masern-Mumps-Röteln-Impfung aus gesundheitspolitischer und ökonomischer Sicht. 2007 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta138_bericht_de.pdf.
75. Claes, C., Reinert, R., Vauth, C., and Greiner, W. Heptavalenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV 7). 2008 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta202_bericht_de.pdf.
76. Damm, O., Nocon, M., Roll, S., Vauth, C., Willich, S., and Greiner, W. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. 2009 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta234_bericht_de.pdf.
77. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. 2008 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/hta/dahta/prozess/handbuch.pdf>.
78. McCarthy MW, Kockler DR. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. *The Annals of pharmacotherapy* 2004; 38 (12): 2086-2093.
79. Higgins, J. and Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://handbook.cochrane.org/>.
80. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31.5.2001 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.

81. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* 2006; 24 (4): 355-371.
82. Evers S, Goossens M, de VH, van TM, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21 (2): 240-245.
83. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, et al. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics* 2002; 110 (4): 662-672.
84. 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 (1): 49-57.
85. Wiggs-Stayner KS, Purdy TR, Go GN, McLaughlin NC, Tryzynka PS, Sines JR, et al. The impact of mass school immunization on school attendance. *J Sch Nurs* 2006; 22 (4): 219-222.
86. Davis MM, King JC, Moag L, Cummings G, Magder LS, Davis MM, et al. Countywide school-based influenza immunization: Direct and indirect impact on student absenteeism. *Pediatrics* 2008; 122 (1): 260-265.
87. King JC J, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, et al. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 868-873.
88. King JC J, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2523-2532.
89. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD, III, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health* 2009; 45 (1): 91-94.
90. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (10): 860-869.
91. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007; 356 (7): 685-696.
92. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (10): 870-879.
93. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1405-1412.
94. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000; 136 (2): 168-175.
95. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (5 Suppl): 66-71.
96. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, et al. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine* 2000; 18 (18): 1902-1909.

97. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (5): 365-371.
98. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, et al. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15 (7): 1042-1053.
99. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine* 2010; 28 (6): 1566-1574.
100. Tam JS, Capeding MRZ, Lum LCS, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang L-M, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 (7): 619-628.
101. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics* 2006; 118 (6): 2298-2312.
102. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (2): 138-144.
103. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* 2009; 27 (40): 5472-5479.
104. Halasa N, Englund JA, Nachman S, Weinberg GA, Huber VC, Allison K, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine* 2011; 29 (24): 4110-4115.
105. King JC, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (12): 1124-1131.
106. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics* 2008; 121 (3): 508-516.
107. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (1): 44-48.
108. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, et al. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (7): 590-595.
109. Vesikari T, Karvonen A, Smith HM, Dunning A, Razmpour A, Saville MK, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics* 2008; 121 (3): 568-573.
110. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, et al. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (8): 740-746.

111. Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, et al. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis* 2011; 204 (6): 845-853.
112. Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, et al. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine* 2008; 26 (33): 4210-4217.
113. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE, CAIV T. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (11): 4001-4008.
114. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31 (7): 745-751.
115. Belshe RB, Ambrose CS, Yi T. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2-7 years of age. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: 10-16.
116. Belshe RB, Nichol KL, Black SB, Shinefield H, Cordova J, Walker R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of live, attenuated, cold-adapted influenza vaccine in an indicated population aged 5-49 years. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (7): 920-927.
117. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4 (3): 141-145.
118. Block SL, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of a single dose of live attenuated influenza vaccine in previously unvaccinated children: a post hoc analysis of three studies of children aged 2 to 6 years. *Clin Ther* 2009; 31 (10): 2140-2147.
119. Ambrose CS, Wu X, Knuf M, Wutzler P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine* 2012; 30 (5): 886-892.
120. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31 (10): 2549-2557.
121. Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (3): 203-207.
122. Heikkinen T, Block SL, Toback SL, Wu X, Ambrose CS. Effectiveness of Intranasal Live Attenuated Influenza Vaccine Against All-cause Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (6): 669-674.
123. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (1): 36-44.
124. Rorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009; 27 (7): 1101-1110.
125. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 2013; 11: 153.
126. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, et al. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus

- vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (1): 65-73.
127. Halloran ME, Longini IM, Jr., Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, et al. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 305-311.
 128. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM, Gaglani MJ, Schmotzer B, Fewlass C, et al. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25 (20): 4038-4045.
 129. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine* 2005; 23 (13): 1540-1548.
 130. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu YLJ, Patterson L, Edwards KM, et al. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine* 2009; 27 (20): 2695-2700.
 131. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Glezen WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (5): 444-452.
 132. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Glezen WP. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community- based, nonrandomized, open- label trial. *Pediatrics* 2005; 116 (3): 397-407.
 133. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, et al. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine* 2012; 30 (19): 2989-2998.
 134. Tennis P, Toback SL, Andrews E, McQuay LJ, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine* 2011; 29 (31): 4947-4952.
 135. Tennis P, Toback SL, Andrews EB, McQuay LJ, Ambrose CS. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine* 2012; 30 (42): 6099-6102.
 136. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, et al. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine* 2013; 31 (14y): 1812-1818.
 137. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; N8.
 138. Hatakka K, Piirainen L, Pohjavuori S, Poussa T, Savilahti E, Korpela R. Factors associated with acute respiratory illness in day care children. *Scand J Infect Dis* 2010; 42 (9): 704-711.
 139. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 2013; 54 (2): 110-121.
 140. Koch A, Molbak K, Homoe P, Sorensen P, Hjuler T, Olesen ME, et al. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003; 158 (4): 374-384.
 141. Piedra PA, Gaglani MJ, Herschler G, et al. Safety and effectiveness of trivalent, cold-adapted influenza vaccine (CAIV) in children. In: Cox.N., Hampson AW (Ed.). *Options for control of influenza IV*. Amsterdam: Excerpta Medica; 2001. S. 939-43.

142. Glanz JM, McClure DL, Xu S, Hambidge SJ, Lee M, Kolczak MS, et al. Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations. *J Clin Epidemiol* 2006; 59 (8): 808-818.
143. Beutels, P., Vandendijck, Y., Willem, L., Goeyvaerts, N., Blommaert, A., VanKerckhove, K., Bilcke, J., Hanquet, G., Neels, P., Thiry, N., Liesenborgs, J., and Hens, N. Seasonal influenza vaccination: Prioritizing children or other target groups? - Part II: cost-effectiveness analysis. 2014 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf.
144. Beutels, P., Vandendijck, Y., Willem, L., Goeyvaerts, N., Blommaert, A., VanKerckhove, K., Bilcke, J., Hanquet, G., Neels, P., Thiry, N., Liesenborgs, J., and Hens, N. Seasonal influenza vaccination: Prioritizing children or other target groups? - Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. 2014 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf.
145. Chen SC, Liao CM. Cost-effectiveness of influenza control measures: a dynamic transmission model-based analysis. *Epidemiol Infect* 2013; 141 (12): 2581-2594.
146. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics* 2000; 106 (5): 973-976.
147. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gomez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine* 2001; 19 (30): 4204-4213.
148. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine* 2006; 24 (5): 629-635.
149. Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 2001; 56 (3): 215-234.
150. Giglio N, Gentile A, Lees L, Micone P, Armoni J, Reygrobellet C, et al. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8 (3): 312-322.
151. Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 807-811.
152. Hibbert CL, Piedra PA, Mclaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine* 2007; 25 (47): 8010-8020.
153. Lee BY, Tai JH, McGlone SM, Bailey RR, Wateska AR, Zimmer SM, et al. The potential economic value of a 'universal' (multi-year) influenza vaccine. *Influenza and other respiratory viruses* 2012; 6 (3): 167-175.
154. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, et al. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics* 2001; 108 (2): E24.
155. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, et al. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine* 2008; 26 (23): 2841-2848.
156. Marchetti M, Kuhnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin* 2007; 3 (1): 14-22.

157. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine* 2005; 23 (8): 1004-1014.
158. Navas E, Salleras L, Dominguez A, Ibanez D, Prat A, Sentis J, et al. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine* 2007; 25 (16): 3233-3239.
159. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination in Children: Methodological Choices and Seasonal Variability. *PharmacoEconomics* 2013; 31 (8): 693-702.
160. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine* 2013; 31 (6): 927-942.
161. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, et al. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (10): 1548-1558.
162. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, et al. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165 (2): 112-118.
163. Salleras L, Navas E, Dominguez A, Ibanez D, Prat A, Garrido P, et al. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine* 2009; 27 (25-26): 3454-3458.
164. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006; 24 (23): 4934-4941.
165. Schmier J, Li S, King JC, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)* 2008; 27 (2): 96-104.
166. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine* 2006; 24 (19): 4222-4232.
167. Tarride JE, Burke N, Von KC, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 287-298.
168. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7 (35): 1-170.
169. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM J, Nizam A, Ciuryla V, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005; 23 (10): 1284-1293.
170. Yoo BK, Humiston SG, Szilagyi PG, Schaffer SJ, Long C, Kolasa M. Cost effectiveness analysis of elementary school-located vaccination against influenza--results from a randomized controlled trial. *Vaccine* 2013; 31 (17): 2156-2164.
171. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, Beusterien KM, Divino VM, Toback SL, et al. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clinical therapeutics* 2010; 32 (8): 1448-1467.

172. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Divino VM, Block SL, et al. Parent preferences for pediatric influenza vaccine attributes. *Clinical pediatrics* 2011; 50 (4): 338-347.
173. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, et al. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine* 2011; 29 (26): 4334-4340.
174. Schuller KA, Probst JC, Schuller KA, Probst JC. Factors associated with influenza vaccination among US children in 2008. *Journal of Infection and Public Health* 2013; 6 (2): 80-88.
175. Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface* 2012; 9 (74): 2234-2243.
176. Penfold RB, Rusinak D, Lieu TA, Shefer A, Messonnier M, Lee GM. Financing and systems barriers to seasonal influenza vaccine delivery in community settings. *Vaccine* 2011; 29 (52): 9632-9639.
177. Petrie JG, Ohmit SE, Johnson E, Cross RT, Monto AS. Efficacy studies of influenza vaccines: effect of end points used and characteristics of vaccine failures. *J Infect Dis* 2011; 203 (9): 1309-1315.
178. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2513-2522.
179. Ohmit SE, Victor JC, Teich ER, Truscon RK, Rotthoff JR, Newton DW, et al. Prevention of symptomatic seasonal influenza in 2005-2006 by inactivated and live attenuated vaccines. *J Infect Dis* 2008; 198 (3): 312-317.
180. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 2009; 361 (13): 1260-1267.
181. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (12): 1303-1310.
182. Ambrose CS, Yi T, Falloon J. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5 (6): 389-397.
183. Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, Nagy L, Goulart L, Coolidge K, et al. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol Sex Differ* 2013; 4 (1): 10.
184. Ekkernkamp, M., Lühmann, D., and Raspe, H. Methodenmanual für "HTA-Schnellverfahren" UND Exemplarisches "Kurz-HTA": Die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren zur Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen. 2003 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta034_bericht_de.pdf.
185. Dreier, M., Borutta, B., Stahmeyer, J., Krauth, C., and Walter, U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. 2010 [Zugriff: 12.2.2014]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta260_bericht_de.pdf.
186. STROBE checklists. 2007 [Zugriff: 21.11.2013]. URL: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>.
187. Elm, E, Altman, DG, Egger, M, Pocock, SJ, Gotsche, PC, Vandenbroucke, JP, and STROBE Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE_short_German.pdf.

188. Valenciano, M, Ciancio, BC, and I-MOVE Study Team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N39/art20281.pdf>.
189. Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside "flu" season: pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (5): 527-533.
190. Longini IM, Jr., Halloran ME. Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *Am J Epidemiol* 2005; 161 (4): 303-306.
191. Wells CR, Klein EY, Bauch CT. Policy resistance undermines superspreader vaccination strategies for influenza. *PLoS Comput Biol* 2013; 9 (3): e1002945.
192. Williams CJ, Schweiger B, Diner G, Gerlach F, Haaman F, Krause G, et al. Seasonal influenza risk in hospital healthcare workers is more strongly associated with household than occupational exposures: results from a prospective cohort study in Berlin, Germany, 2006/07. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 8.
193. Brownstein JS, Kleinman KP, Mandl KD. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am J Epidemiol* 2005; 162 (7): 686-693.
194. Yih WK, Lee GM, Lieu TA, Ball R, Kulldorff M, Rett M, et al. Surveillance for adverse events following receipt of pandemic 2009 H1N1 vaccine in the Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System, 2009-2010. *Am J Epidemiol* 2012; 175 (11): 1120-1128.
195. Bonhoeffer J, Bentsi-Enchill A, Chen RT, Fisher MC, Gold MS, Hartman K, et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. *Vaccine* 2009; 27 (16): 2289-2297.
196. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342 (4): 232-239.
197. Paul-Ehrlich-Institut. UAW-Datenbank (UAW-DB). 2014 [Zugriff: 6.2.2014]. URL: <http://www.pei.de/DE/anzneimittelsicherheit-vigilanz/pharmakovigilanz/uaw-datenbank/uaw-datenbank-node.html>.
198. Mills E, Jadad AR, Ross C, Wilson K. Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. *J Clin Epidemiol* 2005; 58 (11): 1081-1088.
199. Bhat-Schelbert K, Lin CJ, Matambanadzo A, Hannibal K, Nowalk MP, Zimmerman RK, et al. Barriers to and facilitators of child influenza vaccine - Perspectives from parents, teens, marketing and healthcare professionals. *Vaccine* 2012; 30 (14): 2448-2452.
200. Betsch C, Schmid P. [Does fear affect the willingness to be vaccinated? The influence of cognitive and affective aspects of risk perception during outbreaks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56 (1): 124-130.
201. Schwermer B. [Objective risk for influenza, subjective risk perception and willingness for vaccination: how does the general public respond to health communications?]. *Gesundheitswesen* 2013; 75 (5): e23-e27.
202. Allison MA, Reyes M, Young P, Calame L, Sheng X, Weng HY, et al. Parental attitudes about influenza immunization and school-based immunization for school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (8): 751-755.

203. Bohmer MM, Walter D, Ehrhardt J, Reiter S, Krause G, Wichmann O. [Seasonal and Pandemic Influenza Vaccination: Coverage and Attitude among Private Physicians in Germany]. *Gesundheitswesen* 2014; 76 (1): 44-47.
204. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA). Elternbefragung zum Thema „Impfen im Kindesalter“ - Ergebnisbericht. 2011 [Zugriff: 9.2.2014]. URL: http://www.health-record.net/resources/Elternstudie_Impfen_im_Kindesalter_2011.pdf.
205. Barth J, Hammerschmidt T, Vollmar J, Bierbaum M, Schöffski O. [Mechanics and Effects of European Reference Pricing for Vaccines in Germany According to §130a Abs. 2 SGB V: An Analysis Using the Example of Influenza Vaccines.]. *Gesundheitswesen* 2014 (1): 1-68.

11 Anhang

11.1 Suchbegriffe

Die dem HTA-Bericht zugrunde liegende Literaturrecherche wurde mit nachfolgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Impfung von Kindern mit einem lebend-attenuierten, nasal verabreichbaren Influenza-Impfstoff

A	B	C	D	E	F	G	H	I
Zielkrankheit	Intervention speziell	Intervention allgemein	Medizin Studientyp	Epidemiologie Schätzer	Epidemiologie Studientyp	Gesundheitsökonomie	Ethik, Recht	Soziales, Kinder
flu Influenza influenza virusInfluenza H1/N1 H3/N2	Fluenz flumist LAIV live attenuated influenza vaccine intranasal/ly ? nur iVm Vakzin	Influenzaimpf* (Influenza-impfstoff OR Influenzaimpfung) immunis/z* (immunisierung OR immunisation OR immunisierung/en) - Einschränkung auf Influenza / Influenza / flu impf* (impfen OR impfpräventabel OR impfprogramm/e OR impfschutz OR impfstoff/e OR impfung/en) - Einschränkung auf Influenza / Influenza Influenza-Impf* (Influenza-Impfstoff/e OR Influenza-Impfung/en) schutzimpf* (schutzimpfung/en) - Einschränkung auf Influenza / Influenza vaccin* (vaccination OR vaccine/s OR vaccination program) - Einschränkung auf Influenza / flu vakzin* (vakzination OR vakzine OR vakzinierung) - Einschränkung auf Influenza / Influenza	random* (randomised OR randomisiert OR randomized) controlled efficacy health technology assessment HTA metaanalys* (Meta-Analyse OR metaanalysis) MTA RCT review (als Dokumenttyp und im Titel, nicht im Freitext) ACADEMIC REVIEW LITERATURE REVIEW SYSTEMATIC REVIEW COMPARATIVE STUDY EVALUATION STUDY MULTICENTER STUDY VALIDATION STUDY clinical trial bzw. clinical study Phase 2-4, eingegrenzt mit "RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD??" übersicht* (übersichtsstudie) verträglichkeit* (verträglichkeitsstudie) wirksamkeit* (wirksamkeitsstudie) multicenter multizentrisch double blind doppelblind	ausbreit* (ausbreitung) durchimpf* (durchimpfen OR durchimpfung/en OR Durchimpfungsrate) fatal* (fatale / fatality) folge* (folge/n OR folgeerscheinung) häufig* (häufigkeit/en) herd*immun*(herdenimmunität) impact incident* (incidence/s OR incident) inziden* (inzident OR inzidenz/en) letal* morbidit* (morbidität OR morbiditäts...) mortalit* (mortalität OR mortalitäts...) population level prävalen* (prävalent OR prävalenz/en) prevalen* (prevalence/s OR prevalent) public Health sequelae surviv* (survival OR survivor/s) überlebens* (überlebenszeit...) vaccination rate	befragung beobachtungs* (beobachtungsstudie) bericht case-control cohort cross-sectional epidemiolog* study/studies, method/s fall-kontroll epidemiolog* model epidemiolog* monitoring non-interventional observational prävalenzstudie prevalence study prospective study/studies prospektiv epidemiolog* register / registration epidemiolog* report/s retrospective study/studies epidemiolog* review / systematic review (im CT) seroepidemiolog* (seroepidemiologie OR seroepidemiologisch) surveillance OR survey	Benefit-cost Budget impact cost analysis cost control cost effect* (c. effective OR c. effectiveness OR c. effectivity OR cost effects) cost effic* (c. efficiency OR c. efficient) cost-benefit cost-utility econom* (economic/al OR economy) cost-effectiveness cost efficiency gesundheitsökonom* (gesundheitsökonomisch) ICER (nur im CT) kosten kosten-nutzen kosteneff* (kosteneffektiv OR kosteneffektivität OR kosteneffizienz) kosten*analyse (kosten-nutzen-analyse etc.) kostennutzwert lebensqualität ökonom* (ökonomie OR ökonomisch) pharmaco-economic* (pharmaco-economic) pharmakoökonom* (pharmakoökonomie OR pharmakoökonomisch) quality adjusted life years (nur als CT) QALY QoL (nur als CT) cost utility	access to health care akzeptanz awareness ethi* (ethical OR ethics OR ethik OR ethisch) health care access impfbereitschaft jur* (jura OR jurisdiktion OR juristisch) medizinethi* (medizinethisch OR medizinethik) moral* (moralisch) patientenpräferenz* (patientenpräferenzen) präferenzen recht* (rechtsauslegung OR rechtsnorm/en OR rechtsprechung) sozialmedizin/isch Sozialmedizin? CT=ALTRUISM CT=FREEDOM CT=HUMAN RIGHTS	Child Children Preschool Child/ren School Child/ren Adolescent/s Infant/s Toddler/s Young Pediatric/s Kind/er Schulkind/er Kleinkind/er Heranwachsende/r Jugendliche/r Teenager Pädiatrie/pädiatrisch

11.2 Suchstrategie

Auf der Grundlage der Suchbegriffe und der Recherchestrategie wurde in der Suchoberfläche des DIMDI am 19.07.2013 folgende Recherche durchgeführt:

Datenbanken:	DAHTA	DAHTA-Datenbank
	INAHTA	Health Technology Assessment Database
	NHSEED	NHS Economic Evaluation Database
	CDAR94	Database of Abstracts of Reviews of Effects
	CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews
	AR96	Deutsches Ärzteblatt
	AZ72	GLOBAL Health
	BA00	BIOSIS Previews
	CB85	AMED
	CC00	CCMED
	CCTR93	Cochrane Central Register of Controlled Trials
	CV72	CAB Abstracts
	GA03	gms
	EA08	EMBASE Alert
	ED93	ETHMED
	EM00	EMBASE
	IN00	Social SciSearch
	IS00	SciSearch
	ME00	MEDLINE
	MK77	MEDIKAT
Sprache:	Englisch / Deutsch	
Zeitsegment:	2000 bis Datum der Recherche	
Suchoberfläche:	DIMDI	
Datum der Recherche:	19.07.2013	

	No	Hits	Search Expression	
C=	1	62629787	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; CCTR93; CC00; AR96; GA03; MK77; ME00; ED93; CV72; AZ72; CB85; EM00; BA00; EA08; IS00; IN00	
C=	2	57189	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93	
S=	3	0	FLAENZ? OR FLUMIST?	
	4	11	LAIV OR LIVE ATTENUATED INFLAENZA# # VACCIN?	
-	5	3494	FLU? OR INFLAENZA? OR H1N1 OR H3N2	
-	6	22	(VACCIN? AND ?NASAL?)/SAME SENT	
-	7	17	5 AND 6	
	8	21	3 OR 4 OR 7	
	9	21	8	HTA- und Cochrane-Berichte
C=	10	62572598	CCTR93; CC00; AR96; GA03; MK77; ME00; ED93; CV72; AZ72; CB85; EM00; BA00; EA08; IS00; IN00	
S=	11	30664	CT=FLU	
	12	83001	CT=INFLAENZA	
	13	39081	H1N1/(CT;IT;UT)	
	14	7199	H3N2/(CT;IT;UT)	
	15	31791	FLU/(TI;AB)	
	16	188343	INFLAENZA/(TI;AB)	
	17	10032	(GRIPP? OR VIRUSGRIPP?)/(TI;AB)	
-	18	233738	11 TO 17	A: Zielkrankheit

19	61	FLAENZ?/(TI;AB;CT;IT;UT)	
20	296	FLUMIST?/(TI;AB;CT;IT;UT)	
21	1084	LAIV?/(TI;AB;CT;IT;UT)	
22	1927	LIVE ATTENUATED INFLAENZA# # VACCIN?/(TI;AB;CT;IT;UT)	
23	11404	(VACCIN? AND INTRANASAL?)/SAME SENT	
24	4609	(VACCIN? AND NASAL?)/SAME SENT	
25	4	(VAKZIN? AND INTRANASAL?)/SAME SENT	
26	1	(VAKZIN? AND NASAL?)/SAME SENT	
27	15744	19 TO 26	B: primäre Intervention
28	18279	CT=FLU VACCINE	
29	11109	CT=FLU VACCINES	
30	8639	CT=INFLAENZA VACCINATION	
31	31975	CT=INFLAENZA VACCINE	
32	29378	CT=INFLAENZA VACCINES	
33	8169	CT=INFLAENZA IMMUNIZATION	
34	4702	FLU ?, VACCIN?/(TI;AB)	
35	63273	INFLAENZA# ?, VACCIN?/(TI;AB)	
36	416	FLU ?, IMMUNI#ATION# ?/(TI;AB)	
37	10428	INFLAENZA# ?, IMMUNI#ATION# ?/(TI;AB)	
38	381	(GRIPPEIMPf? OR INFLAENZAIMPf?)/(TI;AB)	
39	256	GRIPPE? ?, IMPF?/(TI;AB)	
40	373	INFLAENZA# ?, IMPF?/(TI;AB)	
41	80015	28 TO 40	C: sekundäre Intervention
42	1624735	CT D CHILD	

43	1582466	CT D CHILDREN	
44	494125	CT=PRESCHOOL CHILD	
45	305933	CT=PRESCHOOL CHILDREN	
46	173483	CT=SCHOOL CHILD	
47	173540	CT=SCHOOL CHILDREN	
48	1615981	CT=ADOLESCENT	
49	772723	CT=ADOLESCENTS	
50	545426	CT=INFANT	
51	322407	CT=INFANTS	
52	1274	CT=TODDLER	
53	1193	CT=TODDLERS	
54	29962	CT=PAEDIATRICS	
55	601393	CT=PEDIATRICS	
56	3953647	(CHILD### OR PRESCHOOL? OR SCHOOL? OR YOUNG OR ADOLESCENT? OR INFANT# OR TODDLER# OR P#EDIATRIC#)/(TI;AB)	
57	676655	(KIND? OR SCHULKIND? OR KLEINKIND? OR HERANWACHSENDE? OR JUGENDLICHE? OR TEENAGER? OR PA#DIATR?)/(TI;AB)	
58	5765944	42 TO 57	I: Einschränkung auf Kinder
59	1025622	DT=CONFERENCE ABSTRACT	
60	1040989	DT=CONFERENCE PAPER	
61	653766	DT=EDITORIAL	
62	1032603	DT=EDITORIAL MATERIAL	
63	2168555	DT=MEETING	
64	4425253	DT=MEETING ABSTRACT	
65	623966	DT=MEETING POSTER	
66	1519382	DT=LETTER	
67	361682	DT=NOTE	

68	187486	DT=SHORT SURVEY	
69	10813587	59 TO 68	
70	1648	18 AND 27 AND 58	A UND B UND I:
71	1566	70 AND PY>=2000	Einschränkung auf Einträge seit 2000
72	1497	71 AND LA=(ENGL;GERM)	Einschränkung auf Englisch / Deutsch
73	1355	72 NOT 69	Ausschluss der Dokumenttypen Conference Abstract, Conference Paper, Editorial, Editorial Material, Meeting, Meeting Abstract, Meeting Poster, Letter, Note, Short Survey
-	74	1355 73	Zielkrankheit: primäre Intervention
75	17351	18 AND 41 AND 58	A UND C UND I:
76	16827	75 AND PY>=2000	Einschränkung auf Einträge seit 2000
77	15537	76 AND LA=(ENGL;GERM)	Einschränkung auf Englisch / Deutsch
78	13795	77 NOT 69	Ausschluss der Dokumenttypen Conference Abstract, Conference Paper, Editorial, Editorial Material, Meeting, Meeting Abstract, Meeting Poster, Letter, Note, Short Survey
-	79	13795 78	Zielkrankheit: sekundäre Intervention

80	34	CT=HTA
81	160	CT=HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
82	12476	CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
83	12434	CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
84	5532	HTA/(TI;AB)
85	6113	HEALTH TECHNOLOGY, ASSESS?/(TI;AB)
86	0	BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?/(TI;AB)
87	121	MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?/(TI;AB)
88	42	HEALTH TECHNOLOGY, EVALUAT?/(TI;AB)
89	53	HEALTH CARI, TECHNOLOGY ASSESS?/(TI;AB)
90	2	HEALTH CARI, TECHNOLOGY EVALUAT?/(TI;AB)
91	95	BIOMEDICAL?, EVALUATION#/(TI;AB)
92	4988	MEDICAL?, EVALUATION#/(TI;AB)
93	314	HEALTH CARI, EVALUATION#/(TI;AB)
94	35836	DT=META-ANALYSIS
95	17	DT=META ANALYSIS
96	59486	CT=META ANALYSIS
97	8160	CT="META ANALYSIS (TOPIC)"
98	9699	CT=META ANALYSIS AS TOPIC
99	220973	(META#ANALY? OR META ANALY?)/(TI;AB)
100	2992534	DT=REVIEW
101	22	DT=REVIEW ACADEMIC
102	1028025	DT=REVIEW LITERATURE
103	20378	CT=REVIEW LITERATURE
104	24193	CT=REVIEW LITERATURE AS TOPIC

-	105	62431	CT=REVIEW, SYSTEMATIC
	106	41	CT=LITERATURE REVIEW
	107	7553	CT=LITERATURE REVIEWS
	108	61935	CT=SYSTEMATIC REVIEW
	109	4172	CT="SYSTEMATIC REVIEW (TOPIC)"
	110	11992	CT=SYSTEMATIC REVIEWS
	111	325922	(REVIEW?, LITERATUR? OR REVIEW?, SYSTEMATIC? OR REVIEW?, ACADEMIC)/(TI;AB)
-	112	682543	REVIEW?/TI
	113	552	U#BERSICHTSARBEIT##/(TI;AB)
	114	180490	DT=RCT
	115	534921	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	116	111316	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	117	860247	DT=COMPARATIVE STUDY
	118	180311	DT=EVALUATION STUDIES
	119	173599	DT=MULTICENTER STUDY
	120	63040	DT=VALIDATION STUDIES
	121	257476	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	122	34146	CT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (TOPIC)"
-	123	61770	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
	124	109399	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC
-	125	105191	CT=RANDOMIZATION
	126	164647	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED
	127	3579	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC
-	128	75243	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED
	129	170158	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	130	1828	CT="CONTROLLED CLINICAL TRIAL (TOPIC)"

-	131	1836	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS
	132	5414	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC
-	133	75337	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED
-	134	3013631	CT=CONTROLLED STUDY
	135	321536	CT=COMPARATIVE STUDIES
	136	327554	CT=COMPARATIVE STUDY
	137	119891	CT=EVALUATION STUDIES
	138	132799	CT=EVALUATION STUDIES AS TOPIC
-	139	8655	CT=MULTICENTER STUDIES
	140	15582	CT=MULTICENTER STUDIES AS TOPIC
-	141	81539	CT=MULTICENTER STUDY
	142	4699	CT="MULTICENTER STUDY (TOPIC)"
	143	36580	CT=VALIDATION STUDIES
	144	37806	CT=VALIDATION STUDIES AS TOPIC
-	145	36595	CT=VALIDATION STUDY
	146	68334	CT=DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL
-	147	68328	CT=DOUBLE BLIND COMPARISON
	148	26088	CT=DOUBLE BLIND CROSSOVER STUDY
-	149	159873	CT=DOUBLE BLIND METHOD
	150	68328	CT=DOUBLE BLIND PROCEDURE
	151	68328	CT=DOUBLE BLIND STUDIES
	152	227543	CT=DOUBLE BLIND STUDY
	153	68330	CT=DOUBLE BLIND TRIAL
	154	3953543	(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)/(TI;AB)
	155	10962	(KONTROLL? OR PLAZEBO? OR DOPPELBLIND? OR DOPPEL? BLIND? OR DOPPEL?BLIND?)/(TI;AB)
	156	297673	(COMPARATIV?, STUD? OR EVALUATION?, STUD? OR MULTICENTER?, STUD? OR VALIDATION?,

		STUD?)/(TI;AB)	
-	157	36320 (COMPARATIV?, TRIAL? OR EVALUATION?, TRIAL? OR MULTICENTER?, TRIAL? OR VALIDATION?, TRIAL?)/(TI;AB)	
-	158	51 (U#BERSICHTSSTUDIE# OR VERTRA#GLICHKEITSSTUDIE# OR WIRKSAMKEITSSTUDIE#)/(TI;AB)	
	159	275093 CT=EFFICACY	
	160	559200 CT=EFFICACY, TREATMENT	
	161	158739 CT=EFFICACY,THERAPEUTIC	
	162	1627130 (EFFICAC### OR WIRKSAMKEIT?)/(TI;AB)	
-	163	56781 CT=CLINICAL TRIAL? AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/(TI;AB)	
-	164	239949 TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	
-	165	250794 STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	
-	166	3953543 (RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)/(TI;AB)	
	167	109397 (163 TO 165) AND 166	
	168	12826541 80 TO 162 OR 167	D: Medizin:
	169	948 74 AND 168	primäre Intervention (A UND B UND I UND D)
	170	6529 79 AND 168	sekundäre Intervention (A UND C UND I UND D)
	171	6540 169 OR 170	primäre oder sekundäre Intervention

172	948	169		medizinischer Teil
				(spezielle Intervention)
177	306724	CT=INCIDENCE		
178	154880	CT=INCIDENCE RATE		
179	126259	CT=INCIDENCE STUDIES		
180	126259	CT=INCIDENCE STUDY		
181	115243	CT=INCIDENCES		
188	423439	CT=PREVALENCE		
193	223573	CT=SURVIVAL		
194	186697	CT=SURVIVAL RATE		
200	3	CT=VACCINATION RATE		
201	4320957	(FATAL### OR IMPACT# OR INCIDEN### OR LETHAL OR POPULATION LEVEL# OR LEVEL# # POPULATION#)/(TI;AB)		
-	202	3787961	(PREVALEN### OR PUBLIC HEALTH OR SEQAELA# OR SURVIVAL OR SURVIVOR# OR VACCINATION RATE# OR RATE# # VACCINATION#)/(TI;AB)	
-	203	6052	(AUSBREITUNG OR DURCHIMPfung## OR DURCHIMPfungSRATE# OR FOLGEKOMPLIKATION## OR HA#UFIGKEIT OR HERDENIMMUNITA#T OR INZIDENT## OR INZIDENZ##)/(TI;AB)	
	204	14796	(LETAL## OR MORBIDITA#T## OR MORTALITA#T## OR PRA#VALENT## OR PRA#VALENZ## OR U#BERLEBENSZEIT## OR U#BERLEBENSRATE##)/(TI;AB)	
-	205	7749766	177 TO 204	E1:Epidemiologie Schätzer
	206	199769	CT=CASE-CONTROL STUDIES	
	207	197295	CT=CASE-CONTROL STUDY	
	208	126253	CT=COHORT ANALYSES	

209	257409	CT=COHORT ANALYSIS
210	257258	CT=COHORT STUDY
211	126352	CT=CROSS-SECTIONAL ANALYSES
212	126962	CT=CROSS-SECTIONAL ANALYSIS
213	207481	CT=CROSS-SECTIONAL STUDY
220	44977	CT=EPIDEMIOLOGY MODEL
223	41776	CT=OBSERVATIONAL STUDIES
224	41814	CT=OBSERVATIONAL STUDY
225	126360	CT=PREVALENCE STUDIES
226	411644	CT=PREVALENCE STUDY
229	43493	CT=REGISTER
230	34258	CT=REGISTER, POPULATION
236	62431	CT=REVIEW, SYSTEMATIC
237	61967	CT=SYSTEMATIC REVIEW
238	4172	CT="SYSTEMATIC REVIEW (TOPIC)"
239	11992	CT=SYSTEMATIC REVIEWS
240	55042	CT=SEROEPIDEMIOLOGIC STUDIES
241	10071	CT=SEROEPIDEMIOLOGIC STUDY
242	10066	CT=SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDIES
243	10073	CT=SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDY
244	18530	CT=SEROEPIDEMIOLOGY
245	45977	CT=SURVEY
246	110937	CT=SURVEYS
247	1632068	(CASE-CONTROL OR COHORT OR CROSS-SECTIONAL)/(TI;AB)
248	595993	(EPIDEMIOLOGY OR EPIDEMIOLOG#### ? METHOD# OR EPIDEMIOLOG#### ? STUD### OR EPIDEMIOLOG#### ? MODEL# OR EPIDEMIOLOG#### ? MONITORING#)/(TI;AB)
249	1897549	(NON-INTERVENTIONAL OR OBSERVATIONAL OR PREVALENCE ? STUD### OR PROSPECTIVE ?

250	83623	(EPIDEMIOLOG#### ? REPORT# OR EPIDEMIOLOG#### ? REGISTER# OR EPIDEMIOLOG#### ? REGISTRATION# OR EPIDEMIOLOG#### ? REVIEW#)/(TI;AB)	
251	1499978	(SEROEPIDEMIOLOG#### OR SURVEILLANCE# OR SURVEY)/(TI;AB)	
252	524625	(BEFRAGUNG## OR BEFRAGUNGSSTUDIE## OR BEOBACHTUNG## OR BEOBACHTUNGSSTUDIE# OR BERICHT# OR EPIDEMIOLOGI#### OR FALLKONTROLLE# OR FALLKONTROLLE# OR KOHORTENDESIGN OR KOHORTEN-STUDIE# OR KOHORTENSTUDIE#)/(TI;AB)	
253	28856	(MODELL# OR MODELLIERUNG## OR PRA#VALENZSTUDIE# OR PROSPEKTIV# OR QAERSCHNITTSDESIGN OR QAERSCHNITTSSTUDIE# OR REGISTRIERUNG## OR RETROSPEKTIVE OR SEROEPIDEMIOLOGI####)/(TI;AB)	
254	5326740	206 TO 253	E2: Epidemiologie Studenttyp
255	2181359	205 AND 254	E: Epidemiologie:
256	96	74 AND 255	primäre Intervention (A UND B UND I UND E)
257	2609	79 AND 255	sekundäre Intervention (A UND C UND I UND E)
258	2609	256 OR 257	primäre oder sekundäre Intervention A UND (B ODER C) UND I UND E
259	2609	258	epidemiologischer Teil (spezielle oder allgemeine Intervention)
260	67	259 AND 172	Überschneidungen im medizinischen und

261	36444	CT="BENEFITS AND COSTS"
262	1	CT=BUDGET IMPACT
263	33	CT=BUDGET IMPACT ANALYSIS
264	33245	CT=COST
265	57792	CT=COSTS
266	13463	CT=COST ANALYSES
267	59937	CT=COST ANALYSIS
268	13462	CT=COST, COST ANALYSIS
269	13465	CT="COSTS AND COST ANALYSES"
-	270	33242 CT="COSTS AND COST ANALYSIS"
-	271	32646 CT=COST CONTROL
272	6336	CT=COST CONTROLS
273	108250	CT=COST EFFECTIVENESS
274	19	CT=COST EFFICIENCY
275	71423	CT=COST EFFICIENCY ANALYSIS
276	76550	CT=COST BENEFIT
277	36444	CT=COST BENEFIT ANALYSES
278	94853	CT=COST BENEFIT ANALYSIS
279	4530	CT=COST UTILITY
280	4567	CT=COST-UTILITY ANALYSIS
281	17652	CT=ECONOMIC ANALYSIS
282	183070	CT=ECONOMICS
283	31379	CT=ECONOMY
284	13960	CT=ECONOMICS, MEDICAL
285	84276	CT=MODELS, ECONOMIC
286	1836	CT=EFFECTIVENESS
287	36444	CT=EFFECTIVENESS, COST

288	38026	CT=EFFICIENCY		
289	9823	CT=EXPENDITURE		
290	164	CT=ICER		
291	4851	CT=PHARMACOECONOMIC ANALYSIS		
292	6577	CT=PHARMACOECONOMICS		
293	9860	CT=QUALITY ADJUSTED LIFE YEAR		
-	294	15688	CT=QUALITY ADJUSTED LIFE YEARS	
-	295	5826	CT=QUALITY-ADJUSTED LIFE YEAR	
-	296	15688	CT=QUALITY-ADJUSTED LIFE YEARS	
-	297	49	CT=QOL	
-	298	11651	(BENEFIT-COST? OR BUDGET-IMPACT?)/(TI;AB)	
-	299	581855	(COST? ? ANALYS? OR COST? ? BENEFIT? OR COST? ? CONTROL? OR COST? ? EFFECTIVENESS? OR COST? ? EFFICIENC? OR COST? ? EVALUATION? OR COST? ? UTILIT?)/(TI;AB)	
-	300	1119150	(ECONOM? OR PHARMACOECONOM? OR QALY)/(TI;AB)	
-	301	22491	(GESUNDHEITSO#KONOM? OR KOSTEN? OR LEBENSQUALITA#T? OR O#KONOM? OR PHARMAKOO#KONOM?)/(TI;AB)	
-	302	1953518	261 TO 301	G: Gesundheitsökonomie:
	303	133	74 AND 302	primäre Intervention (A UND B UND I UND G)
	304	1161	79 AND 302	sekundäre Intervention (A UND C UND I UND G)
	305	1162	303 OR 304	primäre oder sekundäre Intervention A UND (B ODER C) UND I UND G

306	1162	305	gesundheitsökonomischer Teil (spezielle oder allgemeine Intervention)
307	34632	CT="ACCESS TO HEALTH CARI"	
308	7182	CT=ALTRUISM	
309	41233	CT=AWARINESS	
310	195024	CT D ETHICS	
311	2925	CT=FREEDOM	
312	20694	CT=HEALTH CARI ACCEPTABILITY	
313	30701	CT=HEALTH CARI ACCESS	
314	111296	CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY	
315	19472	CT=HUMAN RIGHTS	
316	8408	CT=JUSTICE	
317	10105	CT=SOCIAL JUSTICE	
318	18806	CT=MORALITY	
319	30549	CT D MORALS	
320	112	CT=PREFERENCE	
321	2272	CT=PREFERENCE, PATIENT	
322	11	CT=PREFERENCES	
323	2272	CT=PREFERENCES, PATIENT	
324	1977	CT=SOCIAL MEDICINE	
325	386110	(ACCESS # HEALTH CARI OR AWARINESS OR BIO-ETHIC# OR ETHIC# OR HEALTH CARI ACCESS)/(TI;AB)	
326	118691	(HUMAN RIGHTS OR JUSTICE OR MORAL#)/(TI;AB)	
327	38137	(AKZEPT? OR ETHIK OR ETHISCH## OR IMPFBEREITSCHAFT OR JURA OR JURIS? OR MEDIZINETHI?)/(TI;AB)	
328	21676	(MENSCHENRECHTE OR PATIENTENPRA#FERENZ? OR PRA#FERENZ? OR RECHT? OR SOZIALMEDIZIN?)/(TI;AB)	

	329	859564	307 TO 328	H: Ethik, Soziales, Recht:
	330	24	74 AND 329	primäre Intervention (A UND B UND I UND H)
	331	661	79 AND 329	sekundäre Intervention (A UND C UND I UND H)
	332	661	330 OR 331	primäre oder sekundäre Intervention A UND (B ODER C) UND I UND H
	333	661	332	ethisch-sozialer-juristischer Teil (spezielle oder allgemeine Intervention)
C=	334	62629787	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; CCTR93; CC00; AR96; GA03; MK77; ME00; ED93; CV72; AZ72; CB85; EM00; BA00; EA08; IS00; IN00	
S=	335	4767	9 OR 172 OR 259 OR 306 OR 333	
	336	4461	335 NOT (BASE=EMBASE AND SU=MEDLINE)	
-	337	2196	check duplicates: unique in s=336	Duplikatentfernung: 4461 records processed 2265 duplicates removed
	338	21	9 AND 337	HTA- und Cochrane-Berichte
	339	375	172 AND 337	medizinischer Teil

340	1228	259 AND 337	epidemiologischer Teil
341	474	306 AND 337	gesundheitsökonomischer Teil
342	411	333 AND 337	ethisch-sozialer-juristischer Teil
343	2196	F 338 TO 342	Dokumente gesamt

11.3 Ausgeschlossene Publikationen

Tabelle 109: Ausgeschlossene medizinische Publikationen

Titel	Ausschlussgrund
Ambrose, C.S., Wu, X., & Belshe, R.B. 2010. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 29, (9) 806-811	keine relevanten Endpunkte berichtet
Ambrose, C.S., Wu, X., Jones, T., & Mallory, R.M. 2012. The role of nasal IgA in children vaccinated with live attenuated influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 30, (48) 6794-6801	keine relevanten Endpunkte berichtet
Ambrose, C.S., Yi, T., & Falloon, J. 2011. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. <i>Influenza and other respiratory viruses</i> , 5, (6) 389-397	Intervention / Komparator nicht passend <i>Kommentar: Gepoolte Analyse von LAIV vs. Placebo/TIV bzgl. Sicherheitsendpunkte. Eingeschlossene Studien nicht spezifiziert; offenbar wurden nicht HTA-relevante Studien eingeschlossen (z.B. Dosierung nicht passend; monovalentes oder bivalentes LAIV). Daher kein Einschluss in HTA.</i>
Ambrose, C.S., Yi, T., Walker, R.E., & Connor, E.M. 2008. Duration of protection provided by live attenuated influenza vaccine in children. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 27, (8) 744-748	Keine relevanten Endpunkte berichtet
Belshe, R.B., Coelingh, K., Ambrose, C.S., Woo, J.C., & Wu, X. 2010. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. <i>Vaccine</i> , 28, (9) 2149-2156	Studientyp nicht passend
Belshe, R.B. & Gruber, W.C. 2001. Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live, attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children. <i>Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences</i> , 356, (1416) 1947-1951	Studientyp nicht passend
Belshe, R.B., Gruber, W.C., Mendelman, P.M., Mehta, H.B., Mahmood, K., Reisinger, K., Treanor, J., Zangwill, K., Hayden, F.G., Bernstein, D.I., Kotloff, K., King, J., Piedra, P.A., Block, S.L., Yan, L., & Wolff, M. 2000. Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. <i>The Journal of infectious diseases</i> , 181, (3) 1133-1137	Studientyp nicht passend
Belshe, R.B., Mendelman, P.M., Belshe, R.B., & Mendelman, P.M. 2001. Live attenuated, intranasal influenza vaccine in adults and children: A new tool to prevent influenza and its complications. <i>Today's Therapeutic Trends</i> , 19, (3) 179-189	keine relevanten Endpunkte berichtet
Beyer, W.E., Palache, A.M., de Jong, J.C., & Osterhaus, A.D. 2002. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. <i>Vaccine</i> , 20, (9-10) 1340-1353	Population nicht passend <i>Kommentar: Meta-Analyse von LAIV vs. TIV Head-to-Head Studien. Ausgeschlossen, da keine altersstratifizierten Analysen für die relevante Population (Kinder) vorliegen (Meta-Analysen erfolgten ohne Berücksichtigung des Alters)</i>
Carr, S., Allison, K.J., Van De Velde, L.A., Zhang, K., English, E.Y., Iverson, A., Daw, N.C., Howard, S.C., Navid, F., Rodriguez-Galindo, C., Yang, J., Adderson, E.E., McCullers, J.A., & Flynn, P.M. 2011. Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. <i>The Journal of infectious diseases</i> , 204, (10) 1475-1482	Population nicht passend <i>Kommentar: Altersrange 2-21 Jahre; keine Subgruppenanalyse für Kinder <18 vorliegend.</i>

Titel	Ausschlussgrund
Ambrose, C.S., Wu, X., & Belshe, R.B. 2010. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 29, (9) 806-811	keine relevanten Endpunkte berichtet
Cates, C.J., Jefferson, T.O., Rowe, B.H., Cates, C.J., Jefferson, T.O., & Rowe, B.H. 2008. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2) available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000364/pdf_fs.html	Aktuellere Version der wissenschaftlichen Arbeit vorhanden
Cates, C.J. & Rowe, B.H. 2013. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (N2) available from: Article CD000364	Syst. Review ohne relevante Meta-Analysen <i>Kommentar: aktueller HTA; keine relevanten Meta-Analysen vorhanden. Genutzt zum Abgleich der identifizierten Primärstudien.</i>
Dharmaraj, P., Smyth, R.L., Dharmaraj, P., & Smyth, R.L. 2009. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4) available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001753/pdf_fs.html	Syst. Review ohne relevante Meta-Analysen <i>Kommentar: aktueller HTA; keine relevanten Meta-Analysen vorhanden. Genutzt zum Abgleich der identifizierten Primärstudien.</i>
DiazGranados, C.A., Denis, M., & Plotkin, S. 2012. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials., 31, 49-57	Syst. Review ohne relevante Meta-Analysen <i>Kommentar: Syst. Review und Meta-Analyse. Meta-Analysen nicht relevant, da nicht auf LAIV / Kinder fokussiert bzw. unter Einschluss von Studien, die gemäß dieses HTAs nicht relevant sind. Genutzt zum Ableich der identifizierten Literatur.</i>
Esposito, S., Marchisio, P., Cavagna, R., Gironi, S., Bosis, S., Lambertini, L., Droghetti, R., & Principi, N. 2003. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. <i>Vaccine</i> , 21, (23) 3162-3168	Intervention / Komparator nicht passend
Goldstein, L.G.B. & Goldstein, L.G.B. 2003. Safety and Efficacy of Influenza Vaccine in Children. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 37, (11) 1712-1715	Studientyp nicht passend
Greenbaum, E., Furst, A., Kiderman, A., Stewart, B., Levy, R., Schlesinger, M., Morag, A., & Zakay-Rones, Z. 2002. Mucosal [SIgA] and serum [IgG] immunologic responses in the community after a single intra-nasal immunization with a new inactivated trivalent influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 20, (7-8) 1232-1239	Intervention / Komparator nicht passend
Jefferson, T., Rivetti, A., Harnden, A., Di Pietrantonj, C., Demicheli, V., Jefferson, T., Rivetti, A., Harnden, A., Di Pietrantonj, C., & Demicheli, V. 2008. Vaccines for preventing influenza in healthy children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2) available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004879/pdf_fs.html	Aktuellere Version der wissenschaftlichen Arbeit vorhanden
Jefferson, T., Smith, S., Demicheli, V., Harnden, A., Rivetti, A., & Di Pietrantonj, C. 2005. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. <i>Lancet</i> , 365, (9461) 773-780	Aktuellere Version der wissenschaftlichen Arbeit vorhanden

Titel	Ausschlussgrund
Ambrose, C.S., Wu, X., & Belshe, R.B. 2010. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 29, (9) 806-811	keine relevanten Endpunkte berichtet
Kiderman, A., Furst, A., Stewart, B., Greenbaum, E., Morag, A., & Zakay-Rones, Z. 2001. A double-blind trial of a new inactivated, trivalent, intra-nasal anti-influenza vaccine in general practice: relationship between immunogenicity and respiratory morbidity over the winter of 1997-98. <i>Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology</i> , 20, (3) 155-161	Syst. Review ohne relevante Meta-Analysen <i>Kommentar: aktueller HTA. Meta-Analysen nicht relevant, da die spezifisch auf LAIV und Kinder fokussierte Analysen auch Studien eingeschlossen haben, die i.R. des vorliegenden HTAs nicht relevant waren (LAIV russischer Herkunft; bivalentes LAIV). Genutzt daher nur zum Abgleich der identifizierten Literatur.</i>
Marchisio, P., Cavagna, R., Maspes, B., Gironi, S., Esposito, S., Lambertini, L., Massimini, A., Herzog, C., & Principi, N. 2002. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> , 35, (2) 168-174	Intervention / Komparator nicht passend
McCarthy, M.W. & Kockler, D.R. 2004. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> , 38, (12) 2086-2093	Intervention / Komparator nicht passend
Mendelman, P.M., Cordova, J., & Cho, I. 2001. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. <i>Vaccine</i> , 19, (17-19) 2221-2226	Studientyp nicht passend
Mendelman, P.M., Rappaport, R., Cho, I., Block, S., Gruber, W., August, M., Dawson, D., Cordova, J., Kemble, G., Mahmood, K., Palladino, G., Lee, M.S., Razmpour, A., Stoddard, J., & Forrest, B.D. 2004. Live attenuated influenza vaccine induces cross-reactive antibody responses in children against an a/Fujian/411/2002-like H3N2 antigenic variant strain. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 23, (11) 1053-1055	Studientyp nicht passend
Miller, E.K., Dumitrescu, L., Cupp, C., Dorris, S., Taylor, S., Sparks, R., Fawkes, D., Frontiero, V., Rezendes, A.M., Marchant, C., Edwards, K.M., & Crawford, D.C. 2011. Atopy history and the genomics of wheezing after influenza vaccination in children 6-59 months of age. <i>Vaccine</i> , 29, (18) 3431-3437	Keine relevanten Endpunkte berichtet
Nolan, T., Lee, M.S., Cordova, J.M., Cho, I., Walker, R.E., August, M.J., Larson, S., Coelingh, K.L., & Mendelman, P.M. 2003. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza vaccine blended and filled at two manufacturing facilities. <i>Vaccine</i> , 21, (11-12) 1224-1231	Studientyp nicht passend
Ohmit, S.E., Gross, J., Victor, J.C., & Monto, A.S. 2009. Reduced reaction frequencies with repeated inactivated or live-attenuated influenza vaccination. <i>Vaccine</i> , 27, (7) 1050-1054	Intervention / Komparator nicht passend
Petrie, J.G., Ohmit, S.E., Johnson, E., Cross, R.T., & Monto, A.S. 2011. Efficacy studies of influenza vaccines: effect of end points used and characteristics of vaccine failures. <i>The Journal of infectious diseases</i> , 203, (9) 1309-1315	Population nicht passend
Rudenko, L., van den Bosch, H., Kiseleva, I., Mironov, A., Naikhin, A., Larionova, N., & Bushmenkov, D. 2011. Live attenuated pandemic influenza vaccine: Clinical studies on A/17/California/2009/38 (H1N1) and licensing of the Russian-developed technology to WHO for pandemic influenza preparedness in developing countries. <i>Vaccine</i> , 29, (Suppl. 1)	Population nicht passend

Titel	Ausschlussgrund
Ambrose, C.S., Wu, X., & Belshe, R.B. 2010. The efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children as a function of time postvaccination. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 29, (9) 806-811 40-44	keine relevanten Endpunkte berichtet
Tan, A., Bhalla, P., & Smyth, R. 2000. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> (2) CD001753	Intervention / Komparator nicht passend
vanr Wouden, J.C., Bueving, H.J., Poole, P., vanr Wouden, J.C., Bueving, H.J., & Poole, P. 2005. Preventing influenza: An overview of systematic reviews. <i>Respiratory Medicine</i> , 99, (11) 1341-1349	Aktuellere Version der wissenschaftlichen Arbeit vorhanden
Weinberg, A., Song, L.Y., Fenton, T., Nachman, S.A., Read, J.S., Patterson-Bartlett, J., & Levin, M.J. 2010a. T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines. <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> , 26, (1) 51-59	Studientyp nicht passend
Weinberg, A., Song, L.Y., Walker, R., Allende, M., Fenton, T., Patterson-Bartlett, J., Nachman, S., Kemble, G., Yi, T.T., Defechereux, P., Wara, D., Read, J.S., Levin, M., & IMPAACT, P. 2010b. Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. <i>Journal of acquired immune deficiency syndromes</i> (1999), 55, (2) 189-196	Keine relevanten Endpunkte berichtet
Weinberg, G. A., King Jr, J. C., Zangwill, K., Fast, P. E., Wolff, M., & Yan, L. Safety and immunogenicity of cold-adapted, live attenuated, influenza vaccine, trivalent (LAIV) in HIV-infected children. <i>Pediatric Research</i> 49[4], 242. 2001.	Keine relevanten Endpunkte berichtet
Ref Type: Generic	Studientyp nicht passend
Yang, C.F., Belshe, R.B., Kemble, G., Song, E., Ye, D., Liang, B., Yi, T., Ambrose, C.S., Coelingh, K., & Walker, R.E. 2010. Genetic sequence analysis of influenza viruses and illness severity in ill children previously vaccinated with live attenuated or inactivated influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 28, (31) 5128-5134	Keine relevanten Endpunkte berichtet
Zhu, W., Higgs, B.W., Morehouse, C., Streicher, K., Ambrose, C.S., Woo, J., Kemble, G.W., Jallal, B., & Yao, Y. 2010. A whole genome transcriptional analysis of the early immune response induced by live attenuated and inactivated influenza vaccines in young children. <i>Vaccine</i> , 28, (16) 2865-2876	Keine relevanten Endpunkte berichtet

Tabelle 110: Ausgeschlossene epidemiologische Publikationen

Titel	Ausschlussgrund
Cintra, O.A. & Rey, L.C. 2006. Safety, immunogenicity and efficacy of influenza vaccine in children. <i>Jornal de pediatria</i> , 82, (3 Suppl) 83-90	Kein systematisches Review
Grijalva, C.G., Nuorti, J.P., & Griffin, M.R. 2009. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. <i>JAMA</i> , 302, (7) 758-766	Keine klinischen Parameter
Jefferson, T., Rivetti, A., Harnden, A., Di Pietrantonj, C., & Demicheli, V. 2008. Vaccines for preventing influenza in healthy children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004879/pdf_fs.html Accessed 6 February 2014.	In berücksichtigter Studie enthalten (in Jefferson <i>et al.</i> (2012))
Jefferson, T., Smith, S., Demicheli, V., Harnden, A., Rivetti, A., & Di Pietrantonj, C. 2005. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. <i>Lancet</i> , 365, (9461) 773-780	In berücksichtigter Studie enthalten (in Jefferson <i>et al.</i> (2012))
Kelly, H., Jacoby, P., Dixon, G.A., Carcione, D., Williams, S., Moore, H.C., Smith, D.W., Keil, A.D., Van, B.P., & Richmond, P.C. 2011. Vaccine Effectiveness Against Laboratory-confirmed Influenza in Healthy Young Children: A Case-Control Study. <i>Pediatr.Infect.Dis.J.</i> , 30, (2) 107-111	nur TIV, bzw. kein LAIV
Ohmit, S.E., Gross, J., Victor, J.C., & Monto, A.S. 2009. Reduced reaction frequencies with repeated inactivated or live-attenuated influenza vaccination. <i>Vaccine</i> , 27, (7) 1050-1054	Berücksichtigt keine Kinder
Yih, W.K., Lee, G.M., Lieu, T.A., Ball, R., Kulldorff, M., Rett, M., Wahl, P.M., McMahonill-Walraven, C.N., Platt, R., & Salmon, D.A. 2012. Surveillance for adverse events following receipt of pandemic 2009 H1N1 vaccine in the Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System, 2009-2010. <i>Am J Epidemiol</i> , 175, (11) 1129-1132	Nur monovalente Impfung

Tabelle 111: Ausgeschlossene ökonomische Publikationen

Titel	Ausschlussgrund
Alexander, M.E., Bowman, C., Moghadas, S.M., Summers, R., Gumel, A.B., & Sahai, B.M. 2004. A vaccination model for transmission dynamics of influenza. <i>SIAM JOURNAL ON APPLIED DYNAMICAL SYSTEMS</i> , 3, (N4) 503-524	Keine gesundheitsökonomische Evaluation.
Clements, K.M., Chancellor, J., Nichol, K., DeLong, K., & Thompson, D. 2011. Cost-effectiveness of a recommendation of universal mass vaccination for seasonal influenza in the United States. <i>Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> , 14, (6) 800-811	Keine Analyse für die Impfung von Kindern.
de Waure, C., Veneziano, M.A., Cadeddu, C., Capizzi, S., Specchia, M.L., Capri, S., & Ricciardi, W. 2012. Economic value of influenza vaccination. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 8, (1) 119-129	Übersichtsarbeit.
Fleming, D.M. & Elliot, A.J. 2008. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination in children. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 27, (11 Suppl) 154-158	Übersichtsarbeit.
Jit, M., Newall, A.T., Beutels, P., Jit, M., Newall, A.T., & Beutels, P. 2013. Key issues for estimating the impact and cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination strategies. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> , 9, (4) 834-840 available from: http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/23637/2012HV0169R.pdf?nocache=1738793331	Übersichtsarbeit.

Titel	Ausschlussgrund
Jordan, R., Connock, M., Albon, E., Fry-Smith, A., Olowokure, B., Hawker, J., & Burls, A. 2006. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. <i>Vaccine</i> , 24, (8) 1047-1062	Übersichtsarbeit.
Lee, B.Y., Tai, J.H., Bailey, R.R., Smith, K.J., & Nowalk, A.J. 2010. Economics of influenza vaccine administration timing for children. <i>Am J Manag Care</i> , 16, (3) e75-e85	Ökonomische Analyse zu den Auswirkungen unterschiedlicher Impfzeitpunkte.
Lee, B.Y., Bacon, K.M., Donohue, J.M., Wiringa, A.E., Bailey, R.R., & Zimmerman, R.K. 2011. From the patient perspective: the economic value of seasonal and H1N1 influenza vaccination. <i>Vaccine</i> , 29, (11) 2149-2158	Keine Analyse für die Impfung von Kindern.
Lee, B.Y., Bartsch, S.M., & Willig, A.M. 2012. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. <i>Vaccine</i> , 30, (52) 7443-7446	Keine Analyse für die Impfung von Kindern.
Newall, A.T., Jit, M., & Beutels, P. 2012. Economic evaluations of childhood influenza vaccination: a critical review. <i>PharmacoEconomics</i> , 30, (8) 647-660	Übersichtsarbeit.
Nichol, K.L. 2003. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. <i>Vaccine</i> , 21, (16) 1769-1775	Übersichtsarbeit.
Nichol, K.L. 2011. Cost-effectiveness and socio-economic aspects of childhood influenza vaccination. <i>Vaccine</i> , 29, (43) 7554-7558	Übersichtsarbeit.
Ortega-Sanchez, I.R., Lee, G.M., Jacobs, R.J., Prosser, L.A., Molinari, N.-A., Zhang, X., Baine, W.B., McCauley, M.M., Miller, T., Jacobs, R.J., Ortega-Sanchez, I.R., Lee, G.M., Prosser, L.A., Molinari, N.-A., Zhang, X., Baine, W.B., McCauley, M.M., & Miller, T. 2008. Projected cost-effectiveness of new vaccines for adolescents in the United States. <i>Pediatrics</i> , 121, (SUPPL. 1) 63-78 available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/121/Supplement_1/S63	Übersichtsarbeit.
Pisu, M., Meltzer, M.I., Hurwitz, E.S., & Haber, M. 2005. Household-based costs and benefits of vaccinating healthy children in daycare against influenza virus: results from a pilot study. <i>PharmacoEconomics</i> , 23, (1) 55-67	Kostenanalyse ohne Berücksichtigung von Impfkosten.
Salleras, L., Navas, E., Torner, N., Prat, A.A., Garrido, P., Soldevila, N., & Dominguez, A. 2013. Economic benefits of inactivated influenza vaccines in the prevention of seasonal influenza in children. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 9, (3, Sp. Iss. SI) 707-711 available from: http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/	Übersichtsarbeit
Savidan, E., Chevat, C., & Marsh, G. 2008. Economic evidence of influenza vaccination in children. <i>Health policy (Amsterdam, Netherlands)</i> , 86, (2-3) 142-152	Übersichtsarbeit
Teufel, R.J., Basco WT, J., & Simpson, K.N. 2008. Cost effectiveness of an inpatient influenza immunization assessment and delivery program for children with asthma. <i>Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine</i> , 3, (2) 134-141	Beschränkung auf hospitalisierte Kinder
Vlaenderen, I.v., Bellinghen, L.v., Meier, G., & Nautrup, B.P. 2013. An approximation of herd effect due to vaccinating children against seasonal influenza - a potential solution to the incorporation of indirect effects into static models. <i>BMC infectious diseases</i> , 13, (25) 22	Übersichtsarbeit
Walsh, J. A., Maher, C., Walsh, J. A., & Maher, C. 2011, "Economic implications of influenza and influenza vaccine," Switzerland: Springer Basel, pp. 425-440	Übersichtsarbeit

Tabelle 112: Ausgeschlossene ethische / soziale / juristische Publikationen

Titel	Ausschlussgrund
Allison, M.A., Reyes, M., Young, P., Calame, L., Sheng, X., Weng, H.Y., & Byington, C.L. 2010. Parental attitudes about influenza immunization and school-based immunization for school-aged children. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 29, (8) 751-755	Studienort
Bhat-Schelbert, K., Lin, C.J., Matambanadzo, A., Hannibal, K., Nowalk, M.P., Zimmerman, R.K., Bhat-Schelbert, K., Lin, C.J., Matambanadzo, A., Hannibal, K., Nowalk, M.P., & Zimmerman, R.K. 2012. Barriers to and facilitators of child influenza vaccine - Perspectives from parents, teens, marketing and healthcare professionals. <i>Vaccine</i> , 30, (14) 2448-2452	Studienort
Bhatt, P., Block, S.L., Toback, S.L., & Ambrose, C.S. 2011. Timing of the availability and administration of influenza vaccine through the vaccines for children program. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 30, (2) 100-106	Lieferzeiten
Brien, S., Kwong, J.C., & Buckeridge, D.L. 2012. The determinants of 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccination: a systematic review. <i>Vaccine</i> , 30, (7) 1255-1264	Pandemie
Carpenter, L.R., Lott, J., Lawson, B.M., Hall, S., Craig, A.S., Schaffner, W., & Jones, T.F. 2007. Mass distribution of free, intranasally administered influenza vaccine in a public school system. <i>Pediatrics</i> , 120, (1) e172-e178	Studienort
Davis, M.M., King, J.C., Jr., Moag, L., Cummings, G., & Magder, L.S. 2008. Countywide school-based influenza immunization: direct and indirect impact on student absenteeism. <i>Pediatrics</i> , 122, (1) e260-e265	Studienort
deSante, J.E., Caplan, A., Shofer, F., & Behrman, A.J. 2010. Physician attitudes towards influenza immunization and vaccine mandates. <i>Vaccine</i> , 28, (13) 2517-2521	Studienort
Esposito, S., Tremolati, E., Bellasio, M., Chiarelli, G., Marchisio, P., Tiso, B., Mosca, F., Pardi, G., Principi, N., Esposito, S., Tremolati, E., Bellasio, M., Chiarelli, G., Marchisio, P., Tiso, B., Mosca, F., Pardi, G., & Principi, N. 2007. Attitudes and knowledge regarding influenza vaccination among hospital health workers caring for women and children. <i>Vaccine</i> , 25, (29) 5283-5289	Studienort
Flood, E.M., Block, S.L., Hall, M.C., Rousculp, M.D., Divino, V.M., Toback, S.L., & Mahadevia, P.J. 2011. Children's perceptions of influenza illness and preferences for influenza vaccine. <i>Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners</i> , 25, (3) 171-179	Studienort
Frew, P.M., Hixson, B., del Rio, C., Esteves-Jaramillo, A., & Omer, S.B. 2011. Acceptance of pandemic 2009 influenza A (H1N1) vaccine in a minority population: determinants and potential points of intervention. <i>Pediatrics</i> , 127 Suppl 1, 113-119	Studienort
Gnanasekaran, S.K., Finkelstein, J.A., Hohman, K., O'Brien, M., Kruskal, B., & Lieu, T. 2006. Parental perspectives on influenza vaccination among children with asthma. <i>Public health reports (Washington, D.C. : 1974)</i> , 121, (2) 181-188	Studienort
Heikkinen, T. 2006. Influenza in children. <i>Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)</i> , 95, (7) 778-784	Klinischer Fokus
Keane, V.A., Hudson, A.R., & King JC, J. 2012. Pediatrician attitudes concerning school-located vaccination clinics for seasonal influenza.	Minderheiten

Titel	Ausschlussgrund
Pediatrics, 129 Suppl 2, 96-100	
King, J.C., Jr., Cummings, G.E., Stoddard, J., Readmond, B.X., Magder, L.S., Stong, M., Hoffmaster, M., Rubin, J., Tsai, T., & Ruff, E. 2005. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. Pediatrics, 116, (6) e868-e873	Studienort
Mayo, A.M. & Cobler, S. 2004. Flu vaccines and patient decision making: what we need to know. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 16, (9) 402-410	Studienort
Mears, C.J., Lawler, E.N., Sanders, L.D., III, & Katz, B.Z. 2009. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. J Adolesc.Health, 45, (1) 91-94	Erwachsene
Middleman, A.B., Short, M.B., & Doak, J.S. 2012. School-located influenza immunization programs: factors important to parents and students. Vaccine, 30, (33) 4993-4999	Studienort
Middleman, A.B. & Tung, J.S. 2010. Urban middle school parent perspectives: the vaccines they are willing to have their children receive using school-based immunization programs. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine, 47, (3) 249-253	Studienort
Nettleman, M.D., White, T., Lavoie, S., & Chafin, C. 2001. School absenteeism, parental work loss, and acceptance of childhood influenza vaccination. The American journal of the medical sciences, 321, (3) 178-180	Studienort
O'Leary, S.T., Stokley, S., Crane, L.A., Allison, M.A., Hurley, L.P., Wortley, P., Babbel, C.I., Beaty, B.L., Gahm, C., & Kempe, A. 2012. Influenza vaccination in the 2009-2010 pandemic season: the experience of primary care physicians. Preventive medicine, 55, (1) 68-71	Studienort
Pabst, L.J., Chaves, S.S., Weinbaum, C., Pabst, L.J., Chaves, S.S., & Weinbaum, C. 2013. Trends in compliance with two-dose influenza vaccine recommendations among children aged 6 months through 8 years. Vaccine, 31, (31) 3116-3120	Pandemie
Painter, J.E., Sales, J.M., Pazol, K., Grimes, T., Wingood, G.M., & DiClemente, R.J. 2010. Development, theoretical framework, and lessons learned from implementation of a school-based influenza vaccination intervention. Health promotion practice, 11, (3 Suppl) 42	Klinischer Fokus
Painter, J.E., Sales, J.M., Pazol, K., Wingood, G.M., Windle, M., Orenstein, W.A., & DiClemente, R.J. 2011. Adolescent attitudes toward influenza vaccination and vaccine uptake in a school-based influenza vaccination intervention: a mediation analysis. The Journal of school health, 81, (6) 304-312	Studienort
Ramsey, M.A. & Marczynski, C.A. 2011. College students' perceptions of H1N1 flu risk and attitudes toward vaccination. Vaccine, 29, (44) 7599-7601	Studienort
Reygrobellet, C., Viala-Danten, M., Meunier, J., Weber, F., & Nguyen, V.H. 2010. Perception and acceptance of intradermal influenza vaccination: Patient reported outcomes from phase 3 clinical trials. Human vaccines, 6, (4) 336-345	Erwachsene
Sampson, R., Wong, L., & Macvicar, R. 2011. Parental reasons for non-uptake of influenza vaccination in young at-risk groups: a qualitative study. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 61, (588) 386-391	Erwachsene

Titel	Ausschlussgrund
<p>Straetemans, M., Buchholz, U., Reiter, S., Haas, W., Krause, G., Straetemans, M., Buchholz, U., Reiter, S., Haas, W., & Krause, G. 2007. Prioritization strategies for pandemic influenza vaccine in 27 countries of the European Union and the Global Health Security Action Group: A review. BMC public health, 7, (236) 1-12</p>	<p>Studienort</p>
<p>Walter, D., Bohmer, M., Reiter, S., Krause, G., & Wichmann, O. 2012. Risk perception and information-seeking behaviour during the 2009/10 influenza A(H1N1)pdm09 pandemic in Germany. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 17, (13) 1-8</p>	<p>Pandemie</p>
<p>Wiggs-Stayner, K.S., Purdy, T.R., Go, G.N., McLaughlin, N.C., Tryzynka, P.S., Sines, J.R., & Hlaing, T. 2006. The impact of mass school immunization on school attendance. J Sch Nurs., 22, (4) 219-222</p>	<p>Erwachsene</p>
<p>Yoo, B.K., Berry, A., Kasajima, M., & Szilagyi, P.G. 2010. Association between Medicaid reimbursement and child influenza vaccination rates. Pediatrics, 126, (5) 998-1010</p>	<p>Studienort</p>
<p>Zambon, M.C. 2004. Ethics versus evidence in influenza vaccination. Lancet, 364, (9452) 2161-2163</p>	<p>Kinder unter 24 Monaten</p>
<p>Zimmerman, R.K. 2007. Rationing of influenza vaccine during a pandemic: ethical analyses. Vaccine, 25, (11) 2019-2026</p>	<p>Editorial</p>
<p>Allison, M.A., Reyes, M., Young, P., Calame, L., Sheng, X., Weng, H.Y., & Byington, C.L. 2010. Parental attitudes about influenza immunization and school-based immunization for school-aged children. The Pediatric infectious disease journal, 29, (8) 751-755</p>	<p>Pandemie</p>

11.5 Checklisten

11.5.1 Checkliste für systematische Reviews und Meta-Analysen

Checkliste: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Bericht-Nr.:			
Referenz-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>			
		ja	nein ?
Klas	A Fragestellung		
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	B Informationsgewinnung		
	1. Dokumentation der Literaturrecherche		
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen		
	1. Dokumentation der Studienbewertung		
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von verschiedenen Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese		
	1. Quantitative Informationssynthesen		
QA	a) Wurde das Meta-Analyseverfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Homogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf ihre Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen		
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen		
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	7. Ist ein Update des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/ des	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>			

11.5.2 Checkliste medizinische Primärstudien

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)			
Bericht-Nr.:			
Titel:			
Autoren:			
Quelle:			
Dokumenttyp	RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
		ja	nein ?
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer		
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB I	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankungen beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standartnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme		
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	C Intervention/Exposition		
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppe Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	D Studienadministration		
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppen wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	E Outcome-Messung		
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome-Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	F Drop Outs		
QA	1. War die Response-Rate bei interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend grosser Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes von Drop Outs beschrieben und in der Auswerten berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Sind die Ergebnisse in grafischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird		berücksichtigt	<input type="checkbox"/>	ausgeschlossen	<input type="checkbox"/>

11.6 Übersicht zu Regelungen über Influenzaimpfstoffe in den KV-Regionen

Tabelle 113: Regelungen zu Influenzaimpfstoffen der Kassenärztlichen-Vereinigungen (KV) in den Bundesländern

Bundesland/ Gebiet			Standard in der KV (GKV) für die Verordnung von Fluenz [®]	Selbstzahler Leistung (GOÄ) für die Verordnung von Fluenz [®]
Baden- Württemberg	Impfstoffe	Mutagrip [®] / Vaxigrip [®] (Sanofi Pasteur MSD GmbH) Influvac [®] / Xanaflu [®] (Abbott Arzneimittel GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner Vaxigrip [®] : Nordbaden Influvac [®] : alle anderen Lose	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Bayern	Impfstoffe	Vaxigrip [®] (Sanofi Pasteur MSD GmbH) Xanaflu [®] (Abbott Arzneimittel GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner Vaxigrip [®] : Oberfranken / Unterfranken; Oberpfalz/ Niederbayern Xanaflu [®] : München / Oberbayern; Mittelfranken / Schwaben	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Einzelverordnung auf den Namen des Patienten	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Berlin	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarte Höchstpreis		
	Rechtlicher Rahmen	Vereinbarungen zwischen der AOK – Nordost stellvertretend für die Kassenverbände mit dem Berliner Apothekerverein Erstattungshöchstgrenze 7,75 EUR	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Brandenburg	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarte Höchstpreis		

Bundesland/ Gebiet			Standard in der KV (GKV) für die Verordnung von Fluenz®	Selbstzahler Leistung (GOÄ) für die Verordnung von Fluenz®
	Rechtlicher Rahmen	Vereinbarungen zwischen der AOK – Nordost stellvertretend für die Kas- senverbände mit dem Branden- burger Apotheker- verein Erstattungs- höchstgrenze 7,75 EUR	Primärkasse Empfehlung eines An- trags auf Kostenüber- nahme durch den Pati- enten an die entspre- chende Krankenkasse Ersatzkasse Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privat Rezept
	Vorausset- zungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Zu impfendes Kind ist über die Eltern bei einer Primär- Ersatzkasse familienversichert. Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuel- len Leistungskataloges der privaten Krankenver- sicherung oder privaten Kostenübernahme
Bremen	Impfstoffe	Begripal® (Novartis Vaccines Vertriebs GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungs- gewinner	Im medizinisch begrün- deten Einzelfall: Ver- ordnung über Sprech- stundenbedarf	Per Privat Rezept
	Vorausset- zungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuel- len Leistungskataloges der privaten Krankenver- sicherung oder privaten Kostenübernahme
Hamburg	Impfstoffe	Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungs- gewinner	Indikationsimpfung bei Kindern von zwei bis 6 Jahren: Verordnung über Sprechstundenbe- darf	Per Privat Rezept
	Vorausset- zungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Zwei- bis Sechsjährige: Indikationsimpfung gemäß STIKO- Empfehlung; Sieben- bis 17-Jährige: Indikationsimpfung im medizinisch begründe- ten Einzelfall	Bestandteil des individuel- len Leistungskataloges der privaten Krankenver- sicherung oder privaten Kostenübernahme
Hessen	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarten Höchstpreis		
	Rechtlicher Rahmen	Liefervertrag zwi- schen dem Hessi- schen Apotheker- verband e.V. und der AOK Hes- sen 8,30 EUR für nicht adjuvantierte Impfstoffe 9,30 EUR für ad- juvantierte Impfstof- fe	Indikationsimpfung: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privat Rezept
	Voraus- setzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuel- len Leistungskataloges der privaten Krankenver- sicherung oder privaten

Bundesland/ Gebiet			Standard in der KV (GKV) für die Verordnung von Fluenz®	Selbstzahler Leistung (GOÄ) für die Verordnung von Fluenz®
				Kostenübernahme
Mecklenburg- Vorpommern	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarten Höchstpreis		
	Rechtlicher Rahmen	Vereinbarungen zwischen der AOK – Nordost stellvertretend für die Kassenverbände mit dem Berliner Apothekerverein Erstattungshöchstgrenze 7,75 EUR	Indikationsimpfung bei Kindern von zwei bis sechs Jahren*: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Niedersachsen	Impfstoffe	Influsplit® (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG) Influenzaimpfstoff ratiopharm® (ratiopharm GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner Influsplit®: Hannover, Braunschweig, Göttingen/ Hildesheim Influenzaimpfstoff ratiopharm®: Stade/Lüneburg, Aurich/Wilhelms-haven, Osnabrück, Oldenburg, Verden	Keine Abrechnungsziffer, daher nach Absprache mit jeweiliger Kasse oder Verordnung auf Privatrezept	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Nordrhein	Impfstoffe	Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner	Indikationsimpfung bei Kindern von zwei bis sechs Jahren: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Rheinland-Pfalz	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarten Höchstpreis		

Bundesland/ Gebiet			Standard in der KV (GKV) für die Verordnung von Fluenz®	Selbstzahler Leistung (GOÄ) für die Verordnung von Fluenz®
	Rechtlicher Rahmen	Liefervertrag zwischen dem Apothekerverband Rheinland-Pfalz e.V. und der AOK Rheinland-Pfalz 8,30 EUR für nicht adjuvantierte Impfstoffe 9,30 EUR für adjuvantierte Impfstoffe	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Saarland	Impfstoffe	Alle Impfstoffe unter dem vereinbarten Höchstpreis		
	Rechtlicher Rahmen	Vereinbarungen zwischen der AOK - Rheinland-Pfalz/Saarland stellvertretend für die Kassenverbände mit dem Saarländischen Apothekerverein 8,30 EUR für nicht adjuvantierte Impfstoffe 9,30 EUR für adjuvantierte Impfstoffe	Indikationsimpfung: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Sachsen	Impfstoffe	Begripal® (Novartis Vaccines Vertriebs GmbH) Sanofi Pasteur MSD GmbH (Sanofi-Impfstoff bitte aktuell erfragen)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner Novartis Vaccines Vertriebs GmbH: Dresden & Chemnitz Sanofi Pasteur MSD GmbH: Leipzig	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privatrezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Sachsen-Anhalt	Impfstoffe	Vaxigrip® (Sanofi Pasteur MSD) Influvac® (Abbott Arzneimittel)		

Bundesland/ Gebiet			Standard in der KV (GKV) für die Verordnung von Fluenz [®]	Selbstzahler Leistung (GOÄ) für die Verordnung von Fluenz [®]
		Viroflu [®] (Janssen-Cilag)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner Vaxigrip [®] : Halle und Dessau-Roßlau Influvac [®] : Magdeburg Viroflu [®] : Dessau-Roßlau	Im medizinisch begründeten Einzelfall: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privat Rezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Schleswig-Holstein	Impfstoffe	Vaxigrip [®] (Sanofi Pasteur MSD GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner	Im medizinisch begründeten Einzelfall*: Verordnung Sprechstundenbedarf (gilt für Kinder von zwei bis sechs Jahren)	Per Privat Rezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Thüringen	Impfstoffe	Begripal [®] / Optaflu [®] (Novartis Vaccines Vertriebs GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner	Im medizinisch begründeten Einzelfall*: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privat Rezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
Westfalen-Lippe	Impfstoffe	Vaxigrip [®] (Sanofi Pasteur MSD GmbH)		
	Rechtlicher Rahmen	Ausschreibungsgewinner	Indikationsimpfung bei Kindern von zwei bis sechs Jahren: Verordnung über Sprechstundenbedarf	Per Privat Rezept
	Voraussetzungen	Standardimpfung oder Indikationsimpfung	Indikationsimpfung bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren	Bestandteil des individuellen Leistungskataloges der privaten Krankenversicherung oder privaten Kostenübernahme
GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ, Gebührenordnung für Ärzte; KV, Kassenärztliche Vereinigung; STIKO, Ständige Impfkommission Anmerkung: Diese Tabelle zeigt die je Bundesland unterschiedlichen Kostenerstattungsmöglichkeiten des LAIV-Präparates Fluenz [®] über die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) zum 31. Oktober 2013.				