



# Influenza

## Epidemiologie und neue Impfkonzeppte

Von der Influenza sind alle Altersgruppen betroffen [1]. Insbesondere (Klein-) Kinder weisen jedoch eine hohe Morbidität auf und tragen entscheidend zur Ausbreitung der Infektion bei. Kleinkinder müssen ebenso häufig wie ältere Menschen wegen Influenza hospitalisiert werden. Nicht zuletzt deshalb hat die WHO im April 2012 die Erweiterung der nationalen Impfpfehlungen auf Kinder im Alter von 6 bis 59 Monaten ausgesprochen. Für diese Kinder werden zum Aufbau einer belastbaren Basisimmunität Impfstoffe mit spezifischer Wirksamkeit benötigt.

### Erreger, Antigen-Drift und -Shift

Aufgrund der Oberflächenglykoproteine *Hämagglutinin (H)* und *Neuraminidase (N)* werden Influzaviren in Subtypen unterteilt [2, 3]. Durch Fehler bei der RNA-Replikation können Virusvarianten (Antigen-Drift) entstehen. Solche *Drift-Varianten* verursachen die jährlichen Influenzaausbrüche. Durch Austausch von Gensegmenten für Hämagglutinin und/oder Neuraminidase bei der simultanen Infektion einer Wirtszelle mit unterschiedlichen Influzaviren (Antigen-Shift) kann ein völlig neuer Subtyp des Influenza-A-Virus entstehen. Antigen-Shifts sind Voraussetzung für Influenzapandemien. Durch mehrere „reassortments“ über einen längeren Zeitraum (Jahre) entstand 2009 das pandemische Influzavirus A/H1N1. Es handelt sich bei dem Virus um eine Vermischung und Neuverteilung genetischer Information von aviären, eurasischen Schweine-, nordamerikanischen Schweine- und menschlichen Influzaviren [1, 2].

Das Influenza-B-Virus liegt ohne Subtypen vor; es existieren jedoch 2 genetisch unterschiedliche Linien (B/Victoria-Linie und B/Yamagata-Linie). Seit 2009 zirkulieren die für Menschen relevanten Influenza-A-Subtypen A/H1N1 pdm09, A/H3N2 und Influenza-B-Viren. Das vor der Influenzapandemie 2009 zirkulierende Influenza-A/H1N1-Virus wurde seitdem vom A/H1N1 pdm09-Virus vollständig verdrängt [2].

### Krankheitslast im Kindes- und Jugendalter und Rationale für Impfung

Kinder mit Influzainfektionen weisen v. a. schwere respiratorische Symptome auf. Seroprävalenzstudien in Deutschland und den Niederlanden haben gezeigt, dass bis zum 6. Lebensjahr 75–99 % der Kinder bereits eine Influenza-A-Infektion durchgemacht haben [4, 5]. Je nach Stärke der Influzawelle werden 9–30 % der ambulant vorgestellten Kinder im Alter unter 5 Jahren wegen einer Influenza behandelt [6–10]. In Kindertagesstätten können bis zu 50 % der Kinder betroffen sein [11]. Jedes Jahr suchen ca. 5–10 % der Kinder wegen influenza bedingten akuten Atemwegserkrankungen (ARE) einen Arzt auf, und in vielen Fällen werden Antibiotika verordnet [12–14].

Als Maß für die ambulante Vorstellung wegen ARE wird der sog. Konsultationsindex gewählt [15]. Hierbei handelt es sich um die geschätzte wöchentliche Anzahl von ARE-Erstkonsultationen, bezogen auf die Gesamtbevölkerung.

Die altersspezifische Konsultationsinzidenz für die Influzasaison 2014/2015 gibt **Abb. 1** wieder. Säuglinge und

Kleinkinder bis zu 4 Jahren zeigten in der Saison 2014/2015 (wie auch zuvor) die höchste Konsultationsinzidenz wegen ARE. Die Positivrate der eingesandten Proben von Patienten mit ARE ist in **Abb. 2** ersichtlich. Die hohe Konsultationsinzidenz in den Wochen 3 bis 12 (2015) korrespondiert mit einer hohen Influzanachweisrate. Es werden also besonders viele Kleinkinder ambulant wegen einer Influenza vorgestellt.

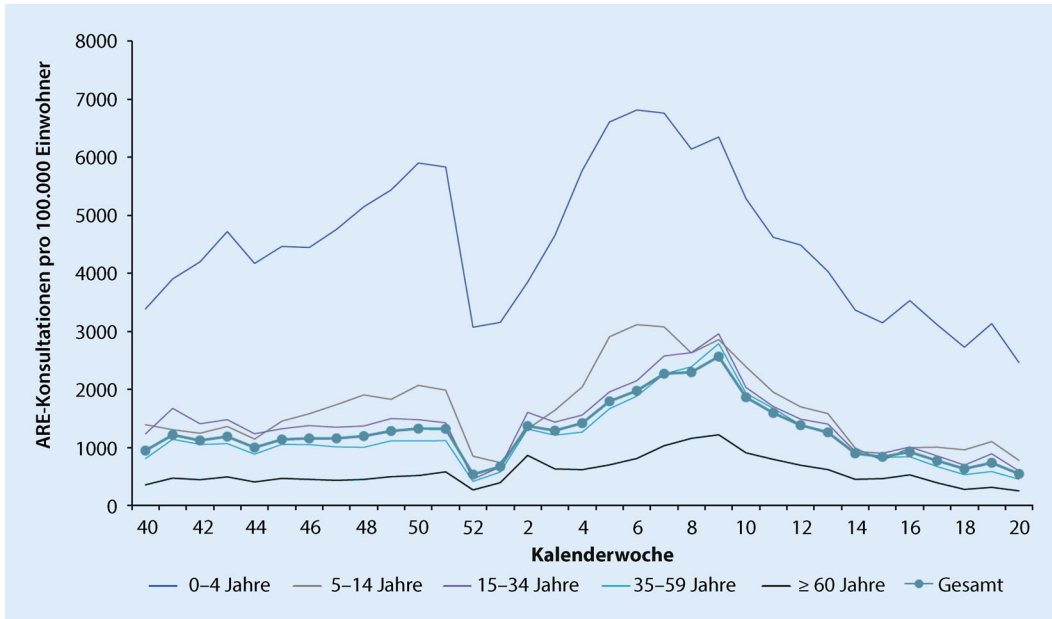
Etwa 120–160/100.000 Kinder unter 5 Jahren und 240/100.000 Kinder unter einem Jahr müssen während der Influzasaison stationär behandelt werden [16, 17]. Insbesondere Kleinkinder weisen hohe Hospitalisierungsraten (HR, [10]) auf.

In den USA wurde zwischen 2003 und 2012 jährlich 6514 bis 12.501 Säuglinge wegen einer Influenza hospitalisiert [18]. Die HR von sehr jungen Säuglingen (<3 Monate) waren substanziiell höher als von Älteren. Diese Daten stehen im Gegensatz zu einer Untersuchung aus Nicaragua [19]: Hier wiesen 6 bis 11 Monate alte Säuglinge eine höhere Influzainzidenz auf im Vergleich zu 0 bis 5 Monate alten Kindern. Der Schutz von sehr jungen Säuglingen in dieser Studie könnte durch diaplazentar übertragene maternale Antikörper erklärt werden.

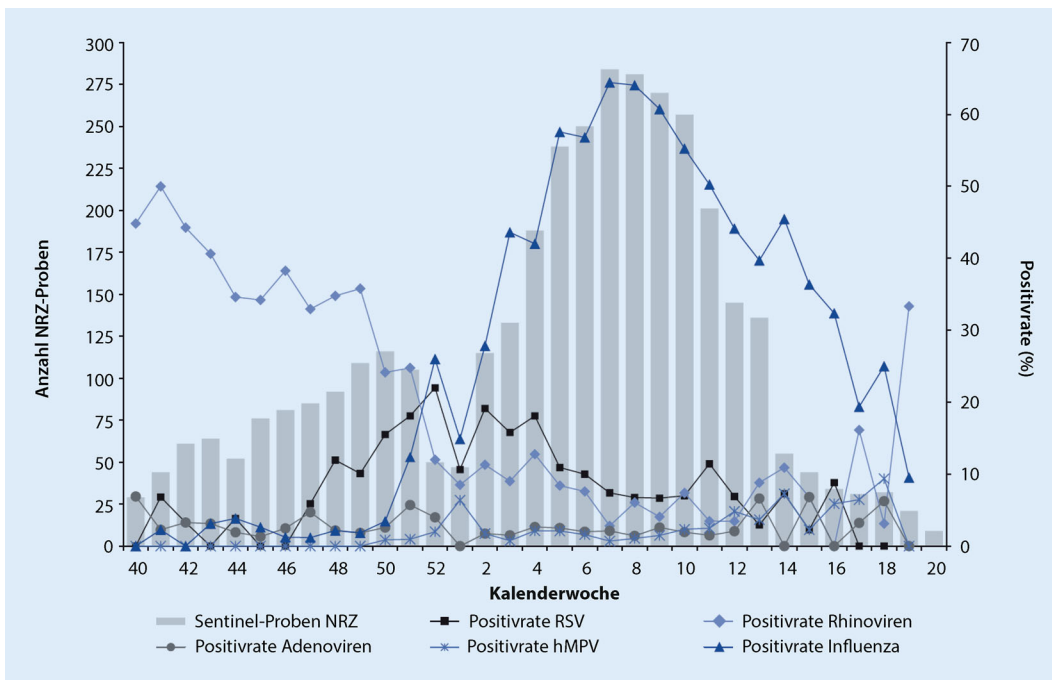
Von den influenzaassoziierten Krankenhausaufenthalten bei Säuglingen in den USA entfielen 75 % auf sonst gesunde Kinder [18]. Bis zu 10 % hiervon mussten intensivmedizinisch behandelt werden, und 4 % entwickelten ein Lungenversagen. Das Risiko für eine Intensivbehandlung war 2- bis 3-fach erhöht, wenn zusätzlich folgende Krankheitsbilder vorlagen: Lungenerkrankungen (adjustierte „odds ratio“ [aOR]

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Konsultationsinzidenz aufgrund influenzabedingter akuter Atemwegserkrankungen (ARE) in Deutschland in 5 Altersgruppen und gesamt nach Kalenderwoche, Saison 2014/2015. (mod. nach Robert Koch-Institut [15])



**Abb. 2** ◀ Anzahl der beim Robert Koch-Institut (Nationale Referenzzentren, NRZ) eingesandten Sentinel-Proben und Positivraten der 5 untersuchten viralen Atemwegserreger in der Saison 2014/2015. (mod. nach Robert Koch-Institut [15])

1,80; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,22–2,67), kardiovaskuläre Erkrankungen (aOR 4,16; 95 %-KI 2,65–6,53) und neuromuskuläre Krankheiten (aOR 2,99; 95 %-KI 1,87–4,78). Eine Untersuchung in den USA analysierte die Daten von 1551 Kindern, die wegen einer Influenza hospitalisiert werden mussten. In der Gruppe litten 293 Kinder [20] unter einer neurologischen Grundkrankheit und hatten ein signifikant höheres Risiko, intensivmedizinisch behandelt (20,9 %

vs. 11,8 %;  $p = 0,02$ ) oder mechanisch beatmet zu werden (14,8 % vs. 4,5 %;  $p < 0,001$ ).

In einer deutschlandweiten Studie (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, ESPED) von 2005 bis 2008 waren unter intensivtherapiepflichtigen Influenzaerkrankungen in 50 % der Fälle primär gesunde Kinder betroffen [21]. Bei diesen können auch schwerwiegende neurologische Komplikationen durch

die Influenzainfektion an sich auftreten (z. B. Enzephalitis; [22]).

Die Mortalität der saisonalen Grippe gilt bei Kindern als niedrig (0,2–0,8/100.000 Personenjahre; [23]). Allerdings ist von einer Untererfassung der grippebedingten Todesfälle im Kindesalter auszugehen.

Eine aktuelle finnische Studie untersuchte das klinische Spektrum der Influenza A/H1N1, A/H3N2 und B im Hinblick auf unterschiedliche Ver-

läufe. In die Studie wurden 358 Kinder eingeschlossen: Es erkrankten 203 (57 %) an Influenza A/H1N1, 96 (27 %) an Influenza A/H3N2 und 59 (16 %) an Influenza B. Kinder mit Influenza A/H3N2 waren signifikant jünger (Median: 3,2 Jahre alt) als solche mit A/H1N1 (Median: 4,8 Jahre alt) oder B (Median: 5,1 Jahre alt;  $p < 0,0001$ ). Unterschiede im klinischen Verlauf ließen sich jedoch nicht feststellen [24]. Ältere Menschen hingegen weisen offenbar eine Vulnerabilität gegenüber Yamagata-Stämmen auf [25].

Wegen der hohen Krankheitslast, dem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung von (gesunden) Säuglingen, Kleinkindern und auch Kindern mit Grundkrankheiten sowie der Rolle der Kinder als Virusüberträger hat die Expertengruppe für Impfstrategien der WHO im April 2012 die Erweiterung der nationalen Impfempfehlungen auf Säuglinge und Kleinkinder empfohlen.

### » Influenzaimpfempfehlung gilt in Deutschland primär für gesundheitsgefährdete Kinder und Jugendliche

In Deutschland wird bisher von der STIKO die Influenzaimpfung primär für Kinder und Jugendliche mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung empfohlen. Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenzalebendimpfstoff („live attenuated influenza vaccine“, LAIV) geimpft werden. Für Kinder im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren wurde bis 2016 die bevorzugte Nutzung des LAIV vorgeschlagen [26]. Für Säuglinge ist der LAIV nicht zugelassen, sodass für diese Altersgruppe lediglich „trivalent inactivated influenza vaccine“ (TIV) zur Verfügung steht.

### Epidemiologie

Die saisonale Influenza führt nahezu jährlich zu Ausbrüchen oder Epidemien, die bis zu 25 % der Bevölkerung betreffen können. Verantwortlich hier-

Monatsschr Kinderheilkd 2016 · 164:1004–1011 DOI 10.1007/s00112-016-0182-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M. Knuf · A. Kunze

## Influenza. Epidemiologie und neue Impfkonzepte

### Zusammenfassung

Influenza ist eine vielschichtige Infektionskrankheit, hervorgerufen durch hochvariable Viren. Säuglinge und Kleinkinder erkranken häufig und relevant (Hospitalisationen, Komplikationen) an der saisonalen Influenza. Kinder und Jugendliche mit einer Grundkrankheit haben ein Risiko für einen komplizierten Verlauf der Influenza und müssen u. U. eine Verschlechterung ihrer Erkrankung hinnehmen. Die saisonale Influenza führt jährlich zu Ausbrüchen oder Epidemien mit hoher Morbidität. Zuletzt wurden v. a. Influenza-A-Virus-Subtypen A/H3N2 und A/H1N1 sowie die Influenza-B-Viren der Linien Victoria und Yamagata nachgewiesen. H3N2 ist als Drift-Variante

aufgetreten. Inaktivierte Influenzaimpfstoffe sind bei Kleinkindern mäßig wirksam. Trivalente, attenuierte Lebendimpfstoffe waren gut wirksam und wurden bis vor kurzem von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Kinder bis zum Schulalter präferiert. „Quadrivalent live attenuated influenza vaccine“ (Q/LAIV) hat sich wiederholt als deutlich schlechter wirksam erwiesen. Eine allgemeine Impfempfehlung gegen Influenza dürfte auf sich warten lassen.

### Schlüsselwörter

Krankheitslast · Influenza-A-Subtypen · „Influenza-B-Mismatch“ · Quadrivalente Impfstoffe · Empfehlungen, Gesundheitsplanung

## Influenza. Epidemiology and new vaccination concepts

### Abstract

Influenza is a complex infectious disease caused by highly variable viruses. Infants and children show a relevant burden of seasonal influenza (e.g. hospitalization and complications). Children and adolescents with an underlying disease have a specific risk for a complicated course of influenza, which under some circumstances can lead to a deterioration of the disease. Seasonal influenza annually leads to outbreaks and epidemics with a high morbidity. Recently, the influenza A subtypes A/H1N1 and A/H3N2 as well as the influenza B variants Victoria and Yamagata were predominant. The H3N2 subtype occurred as a drift variant. Inactivated influenza vaccines are only moderately

effective in young infants. Trivalent live attenuated influenza vaccines were highly effective and were preferred by the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) for children up to school age. The alternative quadrivalent live attenuated influenza vaccine (Q-LAIV) has proven to be less effective against influenza in several studies. Due to this fact, a universal recommendation for influenza vaccination in the near future seems to be unrealistic.

### Keywords

Burden of disease · Influenza A subtypes · Influenza B mismatch · Quadrivalent vaccines · Recommendations, health planning

für waren in den letzten Jahren v. a. die Influenza-A-Virus-Subtypen A/H3N2 und A/H1N1 sowie die Influenza-B-Viren der Linien Victoria und Yamagata. Global betrachtet variierte zwischen 2000 und 2013 der jährliche Influenza-A-Anteil zwischen 60 und 95 %. In einigen Ländern kamen bis zu 40 % Influenza-B-Fälle vor [27]. In Deutschland begann 2015 die Grippewelle in der 2. Kalenderwoche (KW) und endete mit der 16. KW. Bereits zu Beginn und auch im Verlauf der Saison dominierten in den untersuchten Sentinel-Proben (Nationale Referenzzentren, NRZ) Influenza-

A/H3N2-Viren (62 %), mit einer geringeren Kozirkulation von Influenza-A/H1N1-pdm09-Viren (15 %). Der Anteil an Influenza-B-Viren stieg erst im Verlauf der Saison an und erreichte insgesamt 23 % [15].

Influenza-B-Viren (Victoria-, Yamagata-Linie) zirkulieren von Jahr zu Jahr zuweilen mit sehr unterschiedlichen relativen Anteilen, sodass der in trivalenten Impfstoffen enthaltene B-Impfstamm oftmals die epidemiologische Situation nicht widerspiegelt („mismatch“). In Deutschland wurden 2016 fast nur Influenza-B-Viren der B/Victoria-Linie

**Tab. 1** Phylogenetische Differenzierung der zirkulierenden Influenzaviren. (KW 40/2015 bis KW 19/2016; [29])

Phylogenetische Differenzierung	Anzahl (n) der Isolate
A/H1N1-pdm09 A/South Africa/3626/2013	1432
A/H3N2 A/Hong Kong/4801/2014	205
A/H3N2 A/Samara/73/2013	2
A/H3N2 A/Stockholm/28/2014	2
A/H3N2 A/Schweiz/9715293/2013	60
B/Phuket/3073/2013 („Yamagata lineage clade 3“)	50
B/Brisbane/60/2008 („Victoria lineage clade 1A“)	367

KW Kalenderwoche

**Tab. 2** Relatives Missverhältnis zwischen zirkulierenden Influenza-B-Impfstämmen im Vergleich zu den im Impfstoff enthaltenen („Mismatch“-)B-Stämmen. (Finnland, 1999–2012; Heikkinen et al. [30])

Saison	Impfstoff-B-Stamm	Zirkulierender-B-Stamm	Impfstoff trifft zu	„Mismatch“
1999–2000	Yamagata	Yamagata (100 %)	100	0
2000–2001	Yamagata	Yamagata (100 %)	100	0
2001–2002	Yamagata	Yamagata (100 %)	100	0
2002–2003	Victoria	Victoria (90 %) Yamagata (10 %)	90	10
2003–2004	Victoria	Yamagata (60 %) Victoria (49 %)	40	60
2004–2005	Yamagata	Yamagata (100 %)	100	0
2005–2006	Yamagata	Victoria (95 %) Yamagata (5 %)	5	95
2006–2007	Victoria	Yamagata (100 %)	0	100
2007–2008	Victoria	Yamagata (100 %)	0	100
2008–2009	Yamagata	Victoria (100 %)	0	100
2010–2011	Victoria	Victoria (90 %) Yamagata (10 %)	90	10
2011–2012	Victoria	Victoria (100 %)	100	0

nachgewiesen [28]. Somit kam es in der Saison 2015/2016 zum abrupten Wechsel der dominant zirkulierenden Influenza-B-Linie, denn in der vorangegangenen Saison 2014/2015 war die B/Victoria-Linie nur zu 2 % vertreten. Die Influenza-B-Victoria-Viren reagieren gut mit dem im tetravalenten Impfstoff enthaltenen Stamm B/Brisbane/60/2008. Die Influenza-B-Viren der Yamagata-Linie weisen große Ähnlichkeit mit dem in aktuellen Impfstoffen enthaltenen B/Yamagata-Impfstamm B/Phuket/3073/2013 auf. Die europaweite Situation anhand eines WHO-Surveillance-Systems gibt **Tab. 1** wieder [29].

Dass 2015/2016 auch europaweit der B-Stamm Victoria dominierte, ist **Tab. 2** zu entnehmen. Dies hat Bedeu-

tung für die Entwicklung quadrivalenter Influenzaimpfstoffe.

» In 7 von 12 beobachteten Saisons lag ein deutliches (100 %) „Influenza-B-Mismatch“ vor

Das relative Missverhältnis zwischen zirkulierenden Influenza-B-Impfstämmen im Vergleich zu den im Impfstoff enthaltenen („Mismatch“-)B-Stämmen zwischen 1999 und 2012 in Finnland stellt **Tab. 2** dar [30]. In 7 von 12 beobachteten Saisons lag ein deutliches (100 %) „Influenza-B-Mismatch“ vor. Die Vorhersage der epidemiologischen Situation für eine zukünftige Saison ist mithin schwierig und folgt keiner Gesetzmäßigkeit. Kozirkulation und „mismatch“

von Influenza-B-Stämmen wurde auch in anderen europäischen Ländern und den USA dokumentiert [31, 32].

## Influenzaimpfstoffe

Aus der von Saison zu Saison unterschiedlichen Epidemiologie, der differierenden Kozirkulation von Influenza-B-Viren und phylogenetischen Veränderungen bei Influenza-A-Viren folgt, dass praktisch keine „allgemeine Effektivität“, sondern immer die auf eine Saison bezogene Effektivität von Impfstoffen angegeben werden kann.

## Konventionelle, zugelassene inaktivierte Influenzaimpfstoffe

Trivalente, inaktivierte Influenzaimpfstoffe sind seit vielen Jahren verfügbar und haben sich in umfangreichen Studien bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten als sicher erwiesen. Nach mehreren Metaanalysen beträgt ihre Wirksamkeit gemessen an der Verhinderung einer durch Laboruntersuchungen bestätigten Influenza bei gesunden Kindern und Jugendlichen 59–63 % [33]. Für Kinder unter 2 Jahren ergab eine Cochrane-Metaanalyse hingegen keinen Unterschied zwischen Impfstoff und Placebo [34]. Eine effektive Grundimmunisierung mit den hoch gereinigten Impfantigenen der TIV nicht zuverlässig erreicht werden.

Die TIV enthalten derzeit neben den Influenza-A-Subtypen H3N2 und H1N1 regelhaft eine der beiden B-Linien. Vonseiten der WHO wird im Frühjahr abgeschätzt, ob B/Viktoria oder B/Yamagata in der kommenden Saison zirkulieren wird.

» Seit der Influenzasaison 2012–2013 werden QIV als bevorzugte Präventionsmaßnahme empfohlen

Wie vorangehend illustriert (**Tab. 2**), hat dieses Vorgehen wiederholt zu einem „mismatch“ und saisonal unzureichenden Impfschutz geführt. Daher war

**Tab. 3** Wirksamkeit der quadrivalenten inaktivierten Influenzavakzine Q/IIV bei Kindern. („Per-protocol“-Analyse; Jain et al. [35])

rt-PCR bestätigte Influenza	Q/IIV-Wirksamkeit (%)
<b>Alle Schweregrade</b>	
Kinder, 3–4 Jahre	35,3 (95% Konfidenzintervall –1,3–58,6)
Kinder, 5–8 Jahre	67,7 (95% Konfidenzintervall 49,7–79,2)
<b>Moderat bis schwer</b>	
Kinder, 3–4 Jahre	67,5 (95% Konfidenzintervall 18–87,1)
Kinder, 5–8 Jahre	76,2 (95% Konfidenzintervall 48,5–89)
<b>Moderat bis schwer</b>	
A/H1N1	79,9 (95% Konfidenzintervall 57,1–90,6)
A/H3N2	82,4 (95% Konfidenzintervall 49,1–93,9)
B/Victoria	42,1 (95% Konfidenzintervall 47,1–77,2)
B/Yamagata	100 (95% Konfidenzintervall ––100)

rt-PCR „reverse transcription polymerase chain reaction“ (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)

**Tab. 4** Zusammenfassung von Wirksamkeitsdaten für Q/LAIV vs. IIV. (AstraZeneca [43])

Studie	Alter des Impflings	Wirksamkeit (%)	
		Q/LAIV	IIV
<b>ICICLE</b>			
Insgesamt	2–17 Jahre	46 (95% Konfidenzintervall 7–69) <sup>a</sup>	65 (95% Konfidenzintervall 48–76) <sup>a</sup>
H1N1		50 (95% Konfidenzintervall –5–70) <sup>a</sup>	71 (95% Konfidenzintervall 50–82) <sup>a</sup>
B		47 (95% Konfidenzintervall –18–77) <sup>a</sup>	56 (95% Konfidenzintervall 20–72) <sup>a</sup>
<b>England – Public Health, 2015/2016</b>			
Insgesamt	2–17 Jahre	57,6 (95% Konfidenzintervall 25,1–76)	–
<b>Finnland – National Institute for Health and Welfare, 2015/2016</b>			
Insgesamt	24–35 Monate	46,2 (95% Konfidenzintervall 22–63)	59,7 (95% Konfidenzintervall 27–78)
Influenza A (hauptsächlich H1N1)		46,7 (95% Konfidenzintervall 20–65)	77,7 (95% Konfidenzintervall 46–91)
Influenza B		35 (95% Konfidenzintervall –56–73)	–20,2 (95% Konfidenzintervall –179–48)
<b>Department of Defense (USA), 2015/2016</b>			
Insgesamt	2–17 Jahre	53 (95% Konfidenzintervall 25–70) <sup>a</sup>	66 (95% Konfidenzintervall 50–78) <sup>a</sup>
H1N1pdm09		15 (95% Konfidenzintervall –22–50) <sup>a</sup>	68 (95% Konfidenzintervall 42–82) <sup>a</sup>
H3N2		47 (95% Konfidenzintervall –22–82) <sup>a</sup>	82 (95% Konfidenzintervall 38–97) <sup>a</sup>
B		84 (95% Konfidenzintervall 60–95) <sup>a</sup>	63 (95% Konfidenzintervall 38–78) <sup>a</sup>

ICICLE Influenza Clinical Investigation for Children

<sup>a</sup>95 %-Konfidenzintervall ist Grafiken aus [43] entnommen, geringe Abweichung infolge Messungenauigkeit möglich

es naheliegend, Vierfachimpfstoffe zu entwickeln, die beide B-Linien enthalten. Seit der Influenzasaison 2012–2013 empfehlen die WHO sowie die regionalen Zulassungsbehörden quadrivalente Grippeimpfstoffe (QIV) als bevorzugte Präventionsmaßnahme. Im März 2013 erhielt eine erste quadrivalente inaktivierte Influenzavakzine (Q/IIV) für Personen ab 3 Jahren ihre Zulassung in Deutschland. Für diese Vakzine liegen Immunogenitäts- und Reaktogenitätsdaten von Kleinkindern und auch Erwachsenen vor [35–39]. Die mit ermittelten Q/IIV Wirksamkeitsdaten sind in **Tab. 3** zusammengefasst [35].

Im Juli 2016 wurde ein weiterer quadrivalenter inaktivierter Influenzaimpfstoff zugelassen [40], der ebenfalls für Kinder ab 36 Monaten verfügbar ist.

### Lebend-attenuierte Influenza-impfstoffe

In den USA wurde 2003 die erste trivalente attenuierte Lebendvakzine (LAIV) für Personen im Alter von 5 bis 49 Jahren zugelassen. Seit 2007 kann dieser Impfstoff auch für Kinder ab 2 Jahren angewandt werden.

Die Wirksamkeit der trivalenten LAIV bei Kindern ist durch mehrere klinische Studien gut belegt [1] worden. Im Dezember 2013 wurde der trivalente LAIV für Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren entsprechend den WHO-Empfehlungen durch eine Vierfachformulierung (Q/LAIV) ersetzt.

Die für England und Wales zuständige Impfkommision hat LAIV für das geplante Immunisierungsprogramm für Kinder empfohlen.

Die Wirksamkeitsdaten für die Saison 2014/2015 fielen in Großbritannien allerdings ernüchternd aus [41]. Die Effektivität gegen jede Form der Influenza betrug insgesamt 34,3 % (95 %-KI 17,8–47,5). Für die jeweiligen Influenzaimpfantigene waren folgende Wirksamkeitsdaten zu ermitteln: A/H3N2 29,3 % (95 %-KI: 8,6–45,3) und B 46,3 % (95 %-KI: 13,9–66,5). Die Schutzrate für unter 18-Jährige betrug für Influenza A/H3N2 35 % (95 %-KI–29,9–67,5) und 100 % für Influenza B (95 %-KI: 17,0–100,0). Auch in den USA war wiederholt eine

schlechtere Wirksamkeit von Q/LAIV zu beobachten.

Das US-amerikanische Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) empfiehlt daher, für die kommende Saison 2016/2017 LAIV nicht mehr einzusetzen [43]. Dieser Entscheidung gingen 3 Influenzasaisons voraus, in denen LAIV im „Flu VE Network“ keinen oder einen schlechteren Effekt hatte als inaktivierter Influenzaimpfstoff (IIV – beinhaltet tri- und quadrivalente Vakzine). Im Einzelnen wurden folgende, wesentliche Daten ermittelt:

- Saison 2013/2014:
  - IIV: 60 % signifikante mittlere Effektivität gegen H1N1 bei Kindern im Alter von 2 bis 8 Jahren
  - LAIV: keine Effektivität messbar
- Saison 2014/2015:
  - IIV: 15 % mittlere Effektivität gegen H3N2 bei Kindern im Alter von 2 bis 8 Jahren
  - LAIV: –23 % mittlere Effektivität gegen H3N2 bei Kindern im Alter von 2 bis 8 Jahren
- Saison 2015/2016:
  - IIV: 63 % vorläufig gemessene Effektivität gegen jegliches Influenzavirus bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren
  - LAIV: 3 % vorläufig gemessene Effektivität gegen jegliches Influenzavirus bei Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren

Weitere Daten, die während einer Konferenz der Centers for Disease Control and Prevention (CDC, [42]) dargestellt wurden, fasst **Tab. 4** zusammen. Es wurde 2015/2016 insgesamt eine variable, mäßige Wirksamkeit von Q/LAIV gegen Influenza gefunden. In einer Untersuchung ließ sich praktisch keine Wirksamkeit gegen H1N1pdm09 ermitteln. Problematisch ist die erhebliche Aufspreizung der Vertrauensintervalle. Inaktivierte Impfstoffe waren in Finnland gegen Influenza B nicht wirksam.

Die Ursache der doch deutlich abgesunkenen Effektivität „über alles“ (gegen alle im Impfstoff enthaltenen Antigene) ist unklar. Herstellungsspezifische Besonderheiten (Wechsel von tri- zu quadrivalent), H3N2-Drift-Varianten und Influenza-B-Mismatch stellen mögliche

Erklärungsansätze dar. Die Heterogenität der vielfältigen Ergebnisse ist mit diesen Faktoren dennoch nicht ausreichend erklärt. Die veränderte Epidemiologie zusammen mit der doch deutlich abzusenkenden Erwartung an die Wirksamkeit von Q/LAIV zeigt aber auch, dass Influenza eine komplexe Infektionskrankheit ist und die Impfprävention sich „naturgemäß“ kompliziert gestaltet. Die aktuellen Resultate unterstützen nicht die Einführung einer „allgemeinen Impfpflicht“ für Kinder- und Jugendliche. Alle verfügbaren Impfstoffe variieren in ihrer Wirksamkeit von Saison zu Saison sehr stark, und viele Effekte gerade im Kindesalter sind noch nicht gut verstanden. Neben tri- und quadrivalenten, inaktivierten Impfstoffen ist Q/LAIV in Deutschland für die Saison 2015/2016 verfügbar. Der Wirksamkeitsvorteil bei Kleinkindern dürfte entfallen. Deshalb empfiehlt die STIKO aktuell eine bevorzugte Anwendung von LAIV bei 2 bis 6-jährigen Kindern auch nicht mehr [44]. Einfache Anwendbarkeit und Induktionen einer mukosalen Immunität bleiben jedoch erhalten.

### » Alle verfügbaren Impfstoffe variieren in ihrer Wirksamkeit von Saison zu Saison sehr stark

Bis zur Entwicklung besser wirksamer Influenzaimpfstoffe bleibt die aktuelle STIKO-Indikationsimpfpflicht für Kinder und Jugendliche mit erhöhten Erkrankungsrisiken die wohl sinnvollste Maßnahme.

### Fazit für die Praxis

- Säuglinge, Kleinkinder und Personen mit einem Risiko erkranken häufig und relevant an der saisonalen Influenza.
- Seit 2009 zirkulieren A/H1N1-pdm09, A/H3N2 und beide Influenza-B-Viren.
- Mit LAIV stehen leicht anwendbare und in der Vergangenheit hoch wirksame Lebendimpfstoffe zur Verfügung.
- Neuere Daten (wesentlich nach Umstellung auf Q/LAIV erhoben)

heben den Wirksamkeitsvorteil gegenüber IIV auf.

- Die Ursache(n) für die verminderte Wirksamkeit von Q/LAIV ist bislang nicht plausibel gefunden worden.
- Inaktivierte quadrivalente Impfstoffe stehen für Kinder zur Verfügung.
- Kozyklulation von 2 B-Stämmen lassen quadrivalente Influenzaimpfstoffe sinnvoll erscheinen.
- Personen mit gesundheitlichem Risiko sollten geimpft werden. Auch die Umsetzung der maternalen Immunisierung ist ein Instrument zur Verminderung der Morbidität im Säuglingsalter.

### Korrespondenzadresse



**Univ.-Prof. Dr. M. Knuf**  
 Pädiatrische Infektiologie,  
 Klinik für Kinder und  
 Jugendliche, HELIOS Dr.  
 Horst-Schmidt-Kliniken,  
 Universitätsmedizin Mainz  
 Ludwig-Ehrhard-Str. 100,  
 65199 Wiesbaden,  
 Deutschland  
 markus.knuf@helios-  
 kliniken.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Knuf gibt folgende mögliche Interessenkonflikte an: Leiter der klinischen Prüfung und Principal Investigator bei Impfstudien, Beratertätigkeit für GSK, Baxter, Novartis, AstraZeneca, SPMSD. Präsentationen während Industriesymposien. Die oben genannten Tätigkeiten werden als Dienstaufgabe wahrgenommen. Der Autor erhält persönlich keine Honorare von Firmen. Es besteht diesbezüglich auch keine Zielvereinbarung. A. Kunze gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Wutzler P, Knuf M (2013) Influenza und Influenzaimpfstoffe für Kinder. Monatsschr Kinderheilkd 161:749–760
2. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Influenza\\_saisonal.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html)
3. Wutzler P (2009) Virologische Grundlagen. In: Zepp F, Ruf BR (Hrsg) H1N1 Update 2009 – Kompendium Influenza 2009. Springer, Ärzte Zeitung Verlags-GmbH, Heidelberg, Neu-Isenburg, S 2–16
4. Paget WJ, Balderston C, Casas I, Donker G et al (2010) Assessing the burden of paediatric influenza in Europe: the European Paediatric

- Influenza Analysis (EPIA) project. *Eur J Pediatr* 169:997–1008
5. Sauerbrei A, Schmidt-Ott R, Hoyer H, Wutzler P (2009) Seroprevalence of influenza A and B in German infants and adolescents. *Med Microbiol Immunol* 198:93–101
  6. Bodewes R, de Mutsert G, van der Klis FR et al (2011) Prevalence of antibodies against seasonal influenza A and B viruses in children in Netherlands. *Clin Vaccine Immunol* 18:469–476
  7. Glezen WP, Couch RB (1978) Interpandemic influenza in the Houston area, 1974–76. *N Engl J Med* 298:58–92
  8. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, Wright PF (2002) Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 185:147–152
  9. Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane MK et al (2013) The burden of influenza in young children, 2004–2009. *Pediatrics* 131:207–216
  10. Ruf BR, Knuf M (2014) The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Pediatr* 276:173–265
  11. Hurwitz ES, Haber M, Chang A, Shope T, Teo ST, Giesick JS, Ginsberg MM, Cox NJ (2000) Studies of the 1996–1997 inactivated influenza vaccine among children attending day care: immunologic response, protection against infection, and clinical effectiveness. *J Infect Dis* 182:1218–1221
  12. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR (2000) The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 342:225–231
  13. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK et al (2004) Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 113:585–593
  14. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al (2006) The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 355(1):31–40
  15. Robert Koch-Institut. AGI: Saisonbericht für 2014/2015 <http://influenza.rki.de/Saisonberichte>
  16. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ (2002) The incidence of influenza-associated hospitalizations in children in Germany. *Epidemiol Infect* 129:525–533
  17. Benser J, Streng A, Liese J (2011) Bedeutung der Influenza im Kindesalter. *Kinderarzt Prax* 82(Sonderheft „Impfen“):28–30
  18. Chaves SC, Perez A, Farley MM, Miller L, Schaffner W, Lindegren ML et al (2014) The burden of Influenza hospitalizations in infants from 2003 to 2012, United States. *Pediatr Infect Dis J* 33:912–919
  19. Gresh L, Kuan G, Sanchez N, Baumgartner EA, Ojeda S, Melendez M et al (2016) Burden of Influenza and Influenza-associated pneumonia in the first year of life in a prospective cohort study in Managua, Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J* 35:152–156
  20. Burton C, Vaudry W, Moore D, Bettinger JA, Tran D, Halperin SA, Scheifele DW (2014) Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Pediatr Infect Dis J* 33:710–714
  21. Streng A, Grote V, Liese JG (2011) Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis* 11:233
  22. Welk A, Schmeh I, Knuf M, Groendahl B, Goebel J, Staat G et al (2016) Acute encephalopathy in children associated with influenza A: a retrospective case series. *Klin Padiatr*. doi:10.1055/s-0042-111686
  23. Heikkinen T, Booy R, Campins M et al (2006) Should healthy children be vaccinated against influenza? A consensus report of the summit of independent European vaccination experts. *Eur J Pediatr* 165(4):223–238
  24. Silvennoinen H, Huusko T, Vuorinen T, Heikkinen T (2015) Comparative burden of Influenza A/H1N1, A/H3N2 and B infections in children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J* 34:1081–1085
  25. Sharabi S, Drori Y, Micheli M, Friedman N, Orzitzer S, Bassal R et al (2016) Epidemiological and virological characterization of influenza B virus infections. *PLOS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0161195
  26. RKI (2015) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. *Epidemiol Bull*. doi:10.17886/EpiBull-2015-001.2
  27. Caini S, Huang S, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S et al (2015) Epidemiological and virological characteristic of influenza B: results of the global Influenza B study. *Influenza Other Respir Viruses* 9(Suppl 1):3–12
  28. <https://influenza.rki.de/CirculatingViruses.aspx>
  29. Flu News Europe Joint ECDC – WHO/Europe weekly influenza update
  30. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T (2014) Impact of Influenza b lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating vaccines, 1999–2012. *Clin Infect Dis* 59:1519–1524
  31. Tafalla M, Buijssen M, Geets R, Noordegraaf-Schouten MV (2016) A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother* 4:993–1002
  32. Ambrose CS, Levin MJ (2012) The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 8:81–88
  33. Usonis V, Anca I, André F, Chlibek R, Ivaskeviciene I, Mangarov A et al (2010) Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for influenza vaccination in children. *BMC Infect Dis* 10:168
  34. Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V (2008) Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004879. doi:10.1002/14651858.cd004879.pub3
  35. Jain VK, Rivera L, Zaman K, Espos RA, Sirivichayakul C, Quiambao BP et al (2013) Vaccine for prevention of mild and moderate-to-severe influenza in children. *N Engl J Med* 369:2481–2491
  36. Rodriguez Weber MA, Claeys C, Doniz CA, Feng Y, Innis BL, Jain VK et al (2014) Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent and trivalent vaccines in children 18–47 month of age. *Pediatr Infect Dis J* 33:1262–1269
  37. Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Doniz CA, Chandrasekaran V, Dewe W et al (2014) Immunogenicity, reactogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: A phase III randomized trial. *Vaccine* 32:1480–1487
  38. Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS et al (2013) Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 208:544–553
  39. Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ, Bayas JM, Gabor JJ, Esen M et al (2013) Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis* 13:343
  40. <http://www.spmsd.de/presse/pressemittelungen/detail/artikel/neuer-quadrivalenter-influenza-impfstoff-zugelassen/>
  41. Pebody R, Warburton F, Andrews N, Ellis J, von Wissmann BB, Robertson C et al (2015) Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 end of season results. *Euro Surveill* 20(36):30013. doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.36.30013
  42. [www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html](http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html)
  43. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2016-06/influenza-06-ambrose.pdf>
  44. n.n. (2016) *Epi Bull* 39:442. (Online 22. September 2016)