

Impfungen im Fokus – ein Literatur- service von Sanofi

INHALTSVERZEICHNIS

MENINGOKOKKEN

- 1) DISEASE TRANSMISSION AND MASS GATHERINGS: A CASE STUDY ON MENINGOCOCCAL INFECTION DURING HAJJ
- 2) EPIDEMIOLOGY AND ECONOMIC BURDEN OF MENINGOCOCCAL DISEASE IN GERMANY: A SYSTEMATIC REVIEW
- 3) COMPARING THE MENINGOCOCCAL SEROGROUP C IMMUNE RESPONSE ELICITED BY A TETANUS TOXOID CONJUGATE QUADRIVALENT MENINGOCOCCAL VACCINE (MENACYW-TT) VERSUS A QUADRIVALENT OR MONOVALENT C TETANUS TOXOID CONJUGATE MENINGOCOCCAL VACCINE IN HEALTHY MENINGOCOCCAL VACCINE-NAÏVE TODDLERS: A RANDOMISED, CONTROLLED TRIAL

INFLUENZA

- 1) EFFICACY OF HIGH-DOSE VERSUS STANDARD-DOSE INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS
- 2) IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A QUADRIVALENT HIGH-DOSE INACTIVATED INFLUENZA VACCINE COMPARED WITH A STANDARD-DOSE QUADRIVALENT INFLUENZA VACCINE IN HEALTHY PEOPLE AGED 60 YEARS OR OLDER: A RANDOMIZED PHASE III TRIAL
- 3) EFFICACY AND EFFECTIVENESS OF HIGH-DOSE INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS BY CIRCULATING STRAIN AND ANTIGENIC MATCH: AN UPDATED SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS



MENINGOKOKKEN

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

DISEASE TRANSMISSION AND MASS GATHERINGS: A CASE STUDY ON MENINGOCOCCAL INFECTION DURING HAJJ

Coudeville L, Amiche A, Rahman A, Arino J, Tang B, Jollivet O, Dogu A, Thommes E und Wu J.
BMC Infect Dis. 2022 Mar 22;22(1):275



Hintergrund

- Massenveranstaltungen können vor Ort größere Infektionsausbrüche verursachen und erleichtern die globale Verbreitung von Infektionserregern
- Zwei Aspekte sind besonders relevant:
 1. Teilnehmende stammen oft aus verschiedenen Orten mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen und unterschiedlicher Anfälligkeit und Immunität gegenüber Krankheitserregern
 2. Es besteht ein hohes Risiko, dass die Teilnehmenden nach einem Ausbruch die Infektionserreger in bisher nicht betroffene Regionen verbreiten
- Der Haddsch ist eine der größten Massenveranstaltungen weltweit mit jährlich mehr als zwei Millionen Menschen aus aller Welt, viele davon aus dem Meningitis-Gürtel in Afrika
- Während der Pilgerzeit 2000 und 2001 kam es zu Ausbrüchen von invasiven Meningokokken-erkrankungen (IME), die zu einer weltweiten Verbreitung des Erregers *Neisseria meningitidis* führten
- Als Reaktion auf die Ausbrüche wurde u. a. im Jahr 2002 eine Pflichtimpfung mit einem tetravalenten Meningokokkenimpfstoff gegen die Serotypen A, C, W und Y (MenACWY) durch die *Hadji Monitoring Authority* (HMA) eingeführt



Studienziel

Ziel der Studie ist es, ein besseres Verständnis der Übertragungsmechanismen während des Haddsch und Erkenntnisse über die Wirksamkeit der MenACWY-Impfung für die einheimische Bevölkerung in Mekka sowie für das restliche Saudi-Arabien und die Pilgernden zu gewinnen.



Methoden

- Kompartimentäres, metapopuläres und altersstrukturiertes Modell, um die Übertragungsdynamik von *Neisseria meningitidis* darzustellen
- Historische IME-Daten aus den Jahren 1995 – 2011
- Die Pilgernden stammen aus >180 Ländern mit unterschiedlich hohen Meningitis-Endemiegraden
- Die Analyse wurde für die drei Gruppen (i) Pilgernde, (ii) nicht Pilgernde in Mekka und (iii) nicht Pilgernde im restlichen Saudi-Arabien (ohne Mekka) durchgeführt



Ergebnisse

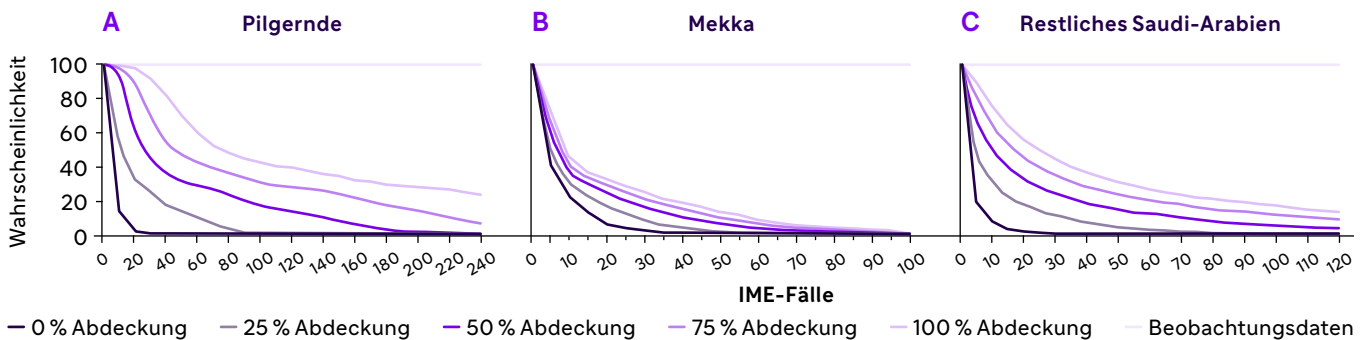
- Während der Haddsch-Periode (20 Tage) im Vergleich zum Zeitraum außerhalb der Haddsch-Periode wurde ein erheblicher Anstieg um das 78-Fache der IME-Fälle beobachtet

Mögliche Auswirkungen unterschiedlicher Durchimpfungsraten der Pilgernden

- Wird eine Impfabdeckung von 0% unter den Pilgernden angenommen, ergibt eine Schätzung mit 50%iger Wahrscheinlichkeit, dass mindestens 80 IME-Fälle unter den Pilgernden, 10 unter den nicht Pilgernden in Mekka und 20 unter den nicht Pilgernden im restlichen Saudi-Arabien pro Jahr auftreten (siehe Abbildung)
- Bei einer angenommenen Durchimpfungsrate von 75% bleibt das Risiko eines Ausbruchs mit mehr als 30 IME-Fällen unter den Pilgernden signifikant (Wahrscheinlichkeit 25%; siehe Abbildung)
- Bei einer Impfquote von 100% wäre das Risiko, dass mehr als 20 IME-Fälle unter den Pilgernden in einem Jahr auftreten, sehr gering (Wahrscheinlichkeit <1%; siehe Abbildung)

Auswirkungen der MenACWY-Pflichtimpfung

- Ohne eine MenACWY-Impfung besteht ein erhebliches Risiko (17%ige Wahrscheinlichkeit für >100 IME-Fälle) eines großen Ausbruchs während des Haddsch; bei 100%iger Impfabdeckung der Pilgernden sind jedoch weniger als 10 IME-Fälle wahrscheinlich
- Ein Vergleich der geschätzten IME-Fälle bei geimpften und ungeimpften Pilgernden zeigte einen linearen Anstieg der Fallzahlen bei Impfung und einen exponentiellen Anstieg ohne Impfung
- Durch die 2002 eingeführte Impfung von Pilgernden wird auch die einheimische Bevölkerung vor lokalen Ausbrüchen geschützt; eine Einstellung des Impfprogrammes hätte zwar keine sofortigen Folgen, allerdings würden die Fallzahlen Berechnungen zufolge allmählich ansteigen und sich innerhalb von 40 Jahren vervierfachen



Umgekehrte kumulative Verteilung der jährlichen IME-Fälle nach der Durchimpfung der Pilgernden. (A) Pilgernde, (B) Einheimische Bevölkerung von Mekka, (C) Restliche Bevölkerung von Saudi-Arabien (ohne Mekka).



Fazit

Die quantitativen Schätzungen auf Grundlage historischer Daten unterstreichen die verstärkende Wirkung von Massenansammlungen auf Krankheitsübertragungen und bestätigen eine Impfung als sehr wirksame Präventionsmaßnahme. In dieser Fallstudie zeigte sich, dass ohne eine Impfung mit einem tetravalenten MenACWY-Impfstoff ein erhebliches Risiko für einen großen Ausbruch während der Haddsch-Periode besteht. Bei 100%iger Impfabdeckung sinkt das Risiko zwar deutlich, es bleibt jedoch aufgrund verschiedener unvorhersehbarer Faktoren, wie z. B. neuer Erreger oder eines verringerten Impfschutzes, weiter bestehen. Die Fortsetzung der bestehenden Impfpolitik ist daher essenziell für den Schutz von Pilgernden und Einheimischen.



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).



MENINGOKOKKEN

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

EPIDEMIOLOGY AND ECONOMIC BURDEN OF MENINGOCOCCAL DISEASE IN GERMANY: A SYSTEMATIC REVIEW

Gruhn S, Witte J, Greiner W, Damm O, Dietzsch M, Kramer R und Knuf M. *Vaccine*. 2022;40:1932 – 47



Hintergrund

Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) sind mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert und gehen bei den Überlebenden mit einem erhöhten Risiko für Langzeitfolgen einher. Daher ist die Prävention von IME trotz geringer Fallzahlen in der Bevölkerung von großer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit.



Studienziel

Ziel der vorliegenden Studie ist die Beschreibung wichtiger epidemiologischer Parameter der IME in Deutschland, um so nationale Entscheidungsprozesse für die Umsetzung verbesserter Präventionsmaßnahmen zu unterstützen.



Methoden

- Systematische Literaturrecherche (PubMed und EMBASE) zu relevanten Artikeln, die im Zeitraum 01.01.1990 – 03.05.2020 publiziert wurden
- Es wurden englisch- und deutschsprachige Originalartikel berücksichtigt, die Daten über die Epidemiologie und die wirtschaftliche Belastung durch IME in Deutschland enthalten
- Zusätzlich wurden Meldedaten (SurvStat-Webseite des RKI) verwendet, um die jährlichen Fallzahlen und die Inzidenz der IME in Deutschland bis Ende 2019 zu ermitteln



Ergebnisse

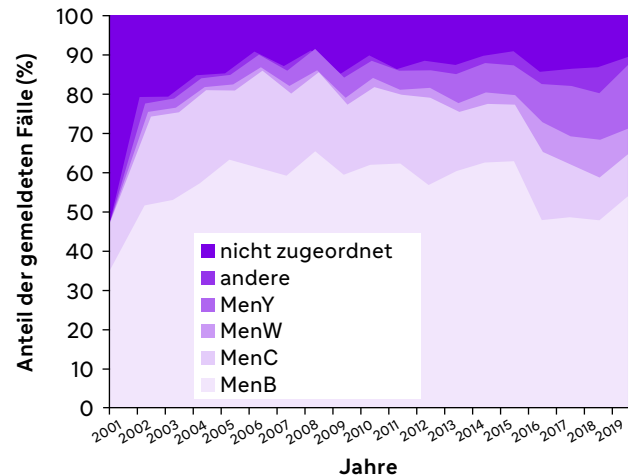
Analyse der Studiendaten

- Insgesamt wurden 36 Studien in das Review eingeschlossen, von denen 35 Studien Daten zur epidemiologischen Krankheitslast und drei Studien Daten zu den wirtschaftlichen Auswirkungen der IME enthielten
- **Klinische Präsentation:** Zwei Studien berichteten über den Anteil der IME-Patienten, die mit klinischen Symptomen hospitalisiert wurden; in beiden Studien wiesen die meisten Patienten Meningitis auf, gefolgt von Sepsis und Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS)
- **Hospitalisierung:** In einer Studie wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts von IME-Patienten analysiert; die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 13,1 Tage, wobei das Vorhandensein von IME-assoziierten Komplikationen die Aufenthaltsdauer um 50 % verlängerte
- **Mortalität:** Die Mortalität wurde am häufigsten als Todesfallrate angegeben und lag in den Studien zwischen 8,8 % und 15,8 %
- **Wirtschaftliche Belastung:** IMD verursachen hohe direkte und indirekte Kosten und belasten damit das öffentliche Gesundheitssystem; IMD-bedingte Hospitalisierungen sind dabei mit durchschnittlich 9.600 Euro pro Fall die höchsten direkten Kosten

Analyse der Meldedaten

- **Fallzahlen:** Zwischen 2001 und 2019 ist die Zahl der jährlich gemeldeten Fälle um 67% zurückgegangen, von 783 Fällen im Jahr 2001 auf 257 Fälle im Jahr 2019; der Rückgang ist seit dem Jahr 2004 zu beobachten
- **Serogruppen-Verteilung:** Die meisten der gemeldeten Fälle im Jahr 2019 wurden durch MenB (ca. 53%) und deutlich seltener durch MenC, MenW und MenY (jeweils ca. 10 bis 15%) verursacht; während der Gesamtrückgang der IME-Fälle hauptsächlich auf MenB zurückzuführen ist, stieg die Anzahl der durch MenY und MenW ausgelösten IME-Fälle in den letzten Jahren leicht an (hauptsächlich bei Personen über fünf Jahren; siehe Abbildung). Der Anteil der durch MenC verursachten IME-Fälle in Deutschland ist in den letzten 19 Jahren um 66% zurückgegangen, was vermutlich auf die für Kinder im Alter von zwölf Monaten empfohlene Impfung mit dem monovalenten MenC-Konjugatimpfstoff zurückzuführen ist; die Impfquote lag im Jahr 2018 für Kinder im Alter von vier bis sieben Jahren bei 90%

- **Inzidenz:** Die Inzidenz der IME pro 100.000 Personen, unabhängig von Alter oder Serogruppe, lag im Jahr 2019 bei 0,31 und damit deutlich unter der Inzidenz von 0,95 im Jahr 2001; bei Kindern im Alter von einem, zwei, drei und vier Jahren ist ein deutlicher Rückgang der Inzidenz gegenüber 2001 zu beobachten, während die Inzidenz von erwachsenen Menschen (≥ 20 Jahre) in den letzten 20 Jahren relativ konstant geblieben ist



Anteil IME-Fälle basierend auf Serogruppen nach SurvStat@RKI2.0.



Fazit

Die IME ist eine seltene Erkrankung, die jedoch mit hohen Kosten einhergeht. Künftige Forschungsarbeiten sollten sich auf die Quantifizierung der langfristigen wirtschaftlichen Belastung und der indirekten Kosten von Meningokokken-Erkrankungen konzentrieren.



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).



MENINGOKOKKEN

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

COMPARING THE MENINGOCOCCAL SEROGROUP C IMMUNE RESPONSE ELICITED BY A TETANUS TOXOID CONJUGATE QUADRIVALENT MENINGOCOCCAL VACCINE (MENACYW-TT) VERSUS A QUADRIVALENT OR MONOVALENT C TETANUS TOXOID CONJUGATE MENINGOCOCCAL VACCINE IN HEALTHY MENINGOCOCCAL VACCINE-NAÏVE TODDLERS: A RANDOMISED, CONTROLLED TRIAL

Knuf M, Rämét M, Stærke NB, Bertrand-Gerentes I, Thollot Y, B'Chir S, Arroum H und Oster P. Hum Vaccin Immunother. 2022 Apr 21;2052657



Hintergrund

- Die Inzidenz für invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) in Europa lag im Jahr 2018 bei 0,62 Fällen pro 100.000 Einwohnern, wobei die höchste Inzidenz bei Säuglingen und Kleinkindern zu verzeichnen war
- Die meisten Fälle werden in Europa durch die Meningokokken-Serotypen B und C ausgelöst, jedoch wurde in den letzten Jahren eine steigende Anzahl der durch MenW und MenY verursachten Fälle beobachtet
- Durch die Zunahme der Serogruppe W in Europa wurden tetravalente Meningokokken-Konjugatimpfstoffe (MCV4) eingeführt, die in einigen europäischen Ländern bereits die monovalenten MenC-Impfstoffe ersetzen



Studienziel

Ziel der Studie war es, die Immunantwort gegen die Serogruppe C einer Einzeldosis des Meningokokken-ACWY-Impfstoffs MenACWY-TT (MenQuadfi[®], Sanofi) mit einem anderen zugelassenen Meningokokken-ACWY-Impfstoff MCV4-TT (Nimenrix[®], Pfizer) und einem monovalenten MenC-Impfstoff MenC-TT (NeisVac-C[®], Pfizer) zu vergleichen sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu untersuchen.



Methoden

- Multizentrische, modifizierte, doppelblinde Phase-III-Studie; 29 Zentren in Dänemark, Deutschland und Finnland
- 701 gesunde, Meningokokken-Impfstoff-naive Kleinkinder im Alter von 12 – 23 Monaten

- **Studienzeitraum:** September 2019 bis Oktober 2020
- Randomisierung 1:1:1, jeweils Impfung mit einer Einzeldosis MenACWY-TT, MCV4-TT oder MenC-TT, intramuskulär an Tag 0
- Blutproben zur Bewertung der Immunogenität der Serogruppe C wurden vor (Tag 0) und 30 Tage (Tag 30 + bis zu 14 Tage) nach der Impfung entnommen und mittels serum-bakterizidem Assay (SBA) mit humanem Komplement (hSBA) und Kaninchen-Komplement (rSBA) gemessen
- Unerwünschte Lokalreaktionen (Empfindlichkeit, Rötung und Schwellung) sowie unerwünschte systemische Reaktionen (Fieber, Erbrechen, abnormales Weinen, Appetitverlust, Reizbarkeit und Schläfrigkeit) wurden in den ersten 30 Minuten nach der Impfung und bis zu sieben Tage danach festgehalten
- Spontan berichtete unerwünschte Ereignisse wurden von Tag 0 bis Tag 30 erfasst



Ergebnisse

Immunogenität – Primäre Endpunkte

- Für den primären Endpunkt, der die Seroprotektionsraten und GMT (geometrisches Mittel der gemessenen Antikörpertiter) für die Serogruppe C an Tag 30 zwischen MenACWY-TT und MCV4-TT verglich, konnte eine Überlegenheit für MenACWY-TT festgestellt werden (hSBA-Seroprotektionsraten: 99,5 % vs. 89,1%; 97,5%-KI: 5,68 – 16,20; hSBA-GMT: 515 vs. 31,6; Ratio: 16,3; 97,5%-KI: 12,7 – 21,0; siehe Abbildung)

- Für den Vergleich zwischen MenACWY-TT und MenC-TT wurde eine Nicht-Unterlegenheit von MenACWY-TT anhand der Seroprotektionsraten an Tag 30 und eine Überlegenheit in GMT gezeigt (rSBA-Seroprotektionsraten: 100 % vs. 100 %; 97,5%-KI: -2,30 – 2,28; rSBA-GMT: 2.143 vs. 1.624; Ratio: 1,32; 97,5%-KI: 1,06 – 1,64; siehe Abbildung)

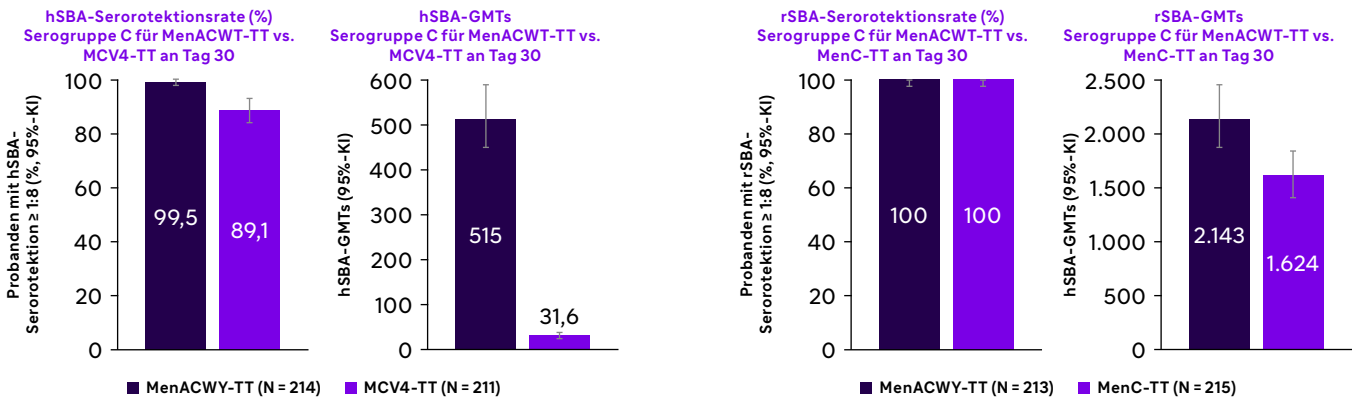
Immunogenität – Sekundäre Endpunkte

- MenACWY-TT war im Vergleich der Seroprotektionsraten MCV4-TT nicht unterlegen und im Vergleich der GMT überlegen (rSBA-Seroprotektionsraten: 100 % vs. 94,8 %; 97,5%-KI: 1,83 – 9,85; rSBA-GMT: 2.143 vs. 315; Ratio: 6,80; 97,5%-KI: 5,04 – 9,18)
- MenACWY-TT war im Vergleich der Seroprotektionsraten MenC-TT nicht unterlegen und im Vergleich der GMT überlegen (hSBA-Seroprotektionsraten: 99,5 % vs. 99,5 %; 97,5%-KI: -2,71 – 2,67; hSBA-GMT: 515 vs. 227; Ratio: 2,27; 97,5%-KI: 1,82 – 2,84)



Ergebnisse zur Sicherheit

- Innerhalb von 30 Minuten nach der Impfung traten keine unmittelbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auf; in allen drei Studiengruppen traten die UAW hauptsächlich zwischen Tag 0 und Tag 3 auf und klangen nach einem bis drei Tagen wieder ab
- Es gab keine statistischen Unterschiede im Auftreten der Lokalreaktionen (Empfindlichkeit, Rötung und Schwellung)
- Der Anteil an Kindern mit UAW lag bei 80,4 % (MenACWY-TT), 78,8 % (MCV4-TT) und 74,9 % (MenC-TT)
- Alle gemeldeten schwerwiegenden UAW (MenACWY-Gruppe: 1, MCV4-TT-Gruppe: 1, MenC-TT-Gruppe: 4) wurden nicht als impfstoffbedingt eingestuft



Primäre Endpunkte – Seroprotektionsraten der Serogruppe C und GMT nach einer einmaligen Gabe von MenACWY-TT, MCV4-TT oder MenC-TT an Tag 30.



Fazit

MenACWY-TT ruft eine robuste Immunantwort gegen Meningokokken der Serogruppe C hervor. Die überlegene Immunreaktion gegen Serogruppe C im Vergleich zu MCV4-TT (hSBA-Seroprotektionsrate und hSBA-GMT) und MenC-TT (rSBA-GMT) bei Verabreichung einer Einzeldosis an Meningokokken-Impfstoff-naive Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten und das vergleichbare Sicherheitsprofil aller drei Impfstoffe unterstützen die mögliche Umstellung von der monovalenten MenC- auf die tetravalente MenACWY-Impfung.



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).



INFLUENZA

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

EFFICACY OF HIGH-DOSE VERSUS STANDARD-DOSE INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS

Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, Pollak R, Christoff J, Earl J, Landolfi V, Martin E, Gurunathan S, Nathan R, Greenberg DP, Tornieporth NG, Decker MD und Talbot HK.
N Engl J Med. 2014 Aug 14;371(7):635 – 645.



Hintergrund

- Erwachsene ab 65 Jahren sind besonders anfällig für Influenza-bedingte Komplikationen und zeigen die höchste Rate an Hospitalisierungen und Todesfällen
- Der hochdosierte trivalente inaktivierte Influenza-Impfstoff (IIV3-HD) enthält die vierfache Menge an Hämagglutinin (HA) im Vergleich zum trivalenten inaktivierten Impfstoff in Standarddosis (IIV3-SD) und wurde entwickelt, um den klinischen Schutz für diese Bevölkerungsgruppe zu verbessern



Studienziel

Evaluation der Wirksamkeit von IIV3-HD gegen laborbestätigte Influenza im Vergleich zu IIV3-SD bei Erwachsenen ≥ 65 Jahre



Methoden

- Multizentrische, randomisierte (1:1), kontrollierte Phase-IIIb/IV-Studie
- 31.989 Teilnehmer*innen ≥ 65 Jahre
- 126 Zentren in den USA und Kanada
- **Studienzeitraum:** Saison 2011/12 bis Saison 2012/13

Wirksamkeit

- **Primärer Endpunkt:** Laborbestätigte Influenza mindestens 14 Tage nach Impfung, verursacht durch einen beliebigen Virustyp, in Verbindung mit einer Protokoll-definierten Influenza-ähnlichen Erkrankung
- **Überlegenheitskriterien:** Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für die relative Wirksamkeit des Impfstoffes muss 9,1 betragen

- Mehrere sekundäre Wirksamkeits- und Beobachtungsendpunkte wurden ebenfalls hinsichtlich verschiedener klinischer Krankheitsdefinitionen, Nachweismethoden und dem Grad der Ähnlichkeit der Impfstoffe ausgewertet

Sicherheit

- Die Sicherheit von IIV3-HD wurde zuvor in einer Phase-III-Studie untersucht; Fokus dieser Studie waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)

Immunogenität

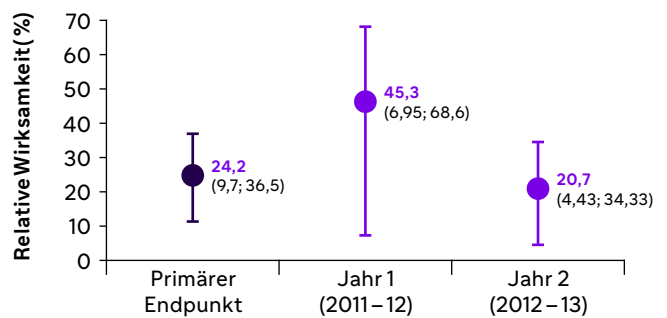
- Bestimmung der Hämagglutinations-Hemmtest-(HHT-)Titer als geometrische mittlere Titer (GMT) sowie Ermittlung der Seroprotektionsraten (prozentualer Anteil der Probanden mit einem HHT-Titer $\geq 1:40$) 28 Tage nach Impfung



Ergebnisse

Wirksamkeit

- **Primärer Endpunkt:** Die relative Wirksamkeit von IIV3-HD im Vergleich zu IIV3-SD betrug 24,2% mit einer unteren Grenze des 95%-KI von 9,7, womit das definierte Kriterium der Überlegenheit erfüllt wurde (siehe Abbildung)



Relative Wirksamkeit des Hochdosis-Impfstoffes im Vergleich zum Impfstoff in Standarddosis gegen laborbestätigte Influenza, verursacht durch beliebige Influenzavirustypen.

- Darüber hinaus war die Punktschätzung der relativen Impfstoffwirksamkeit für alle Influenza-Typen, klinischen Krankheitsdefinitionen, Nachweismethoden und Studienjahre durchgängig positiv; trotz *Mismatch* des Impfstoffes in Jahr 2
- IIV3-HD war im Vergleich zu IIV3-SD mit niedrigeren Raten schwerwiegender Ereignisse assoziiert: Pneumonien (Risikoreduktion: 39,8% [95%-KI 19,3 – 55,1]), kardiorespiratorische Erkrankungen (Risikoreduktion: 17,7% [95%-KI 6,6 – 27,4]) und Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache (Risikoreduktion: 6,9% [95%-KI 0,5 – 12,8])
- 8,3% der Proband*innen der IIV3-HD-Gruppe und 9% der IIV3-SD-Gruppe zeigten ≥ 1 SAE mit einem relativen Risiko von 0,92 (95%-KI: 0,85 – 0,99) für IIV3-HD
- Drei SAE standen im Zusammenhang mit der Impfung mit IIV3-HD. Alle SAE konnten vor Studienende behoben werden und keines führte zum Studienabbruch

Limitationen

- Einige der Schätzungen zur Wirksamkeit nach Influenza-Typ, Definitionen von Folgeerkrankungen und Nachweismethoden basieren auf einer begrenzten Anzahl von Fällen und sind daher möglicherweise nicht ausreichend genau
- Nur eine Minderheit der in der Studie identifizierten Influenzaviren wurde mit dem Impfstoff als vergleichbar eingestuft. In Saisons, in denen die Impfstoffviren weniger gut mit den zirkulierenden Viren übereinstimmen als in der Untersuchung, könnten andere Ergebnisse beobachtet werden
- Zwar umfassten die Einschlusskriterien auch Hochrisiko-Patient*innen, jedoch wurden Patient*innen ausgeschlossen, wenn mittelschwere oder schwere akute Erkrankungen vorlagen oder sie als unfähig erachtet wurden, die Studienbedingungen einzuhalten. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf solche Personen sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen

Immunogenität

- GMT und Seroprotektionsraten für alle drei Impfstoffstämme waren 28 Tage nach der Impfung mit IIV3-HD signifikant höher als mit IIV3-SD

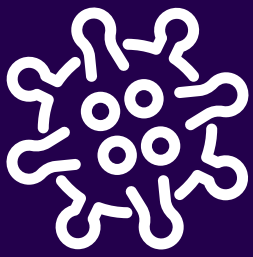


Fazit

- Die Studie bestätigt, dass der hochdosierte trivalente inaktivierte Influenza-Impfstoff (IIV3-HD) bei Erwachsenen ab 65 Jahren einen besseren Schutz gegen laborbestätigte Influenza bietet als der trivalente inaktivierte Impfstoff in Standarddosis (IIV3-SD)
- Die relative Wirksamkeit von 24,2% bzgl. des primären Endpunktes bedeutet, dass etwa ein Viertel aller Influenza-Impfdurchbrüche zusätzlich verhindert werden könnte, wenn IIV3-HD anstelle von IIV3-SD verwendet würde



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).



INFLUENZA

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF A QUADRIVALENT HIGH-DOSE INACTIVATED INFLUENZA VACCINE COMPARED WITH A STANDARD-DOSE QUADRIVALENT INFLUENZA VACCINE IN HEALTHY PEOPLE AGED 60 YEARS OR OLDER: A RANDOMIZED PHASE III TRIAL

Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, Leroux-Roels I, Schaum T, Bonten M, Icardi G, Shrestha A und Tabar C für die QHD00011-Studiengruppe. Hum Vaccin Immunother. 2021 Dec 2;17(12):5475–5486.



Hintergrund

- Eine Impfung gegen Influenza schützt in jedem Alter, jedoch zeigen Personen ab einem Alter von 65 Jahren eine suboptimale Immunantwort auf Influenza-Impfstoffe in Standarddosierung (SD) im Vergleich zu jungen Erwachsenen
- Um einen besseren Schutz für ältere Erwachsene zu gewährleisten, wurden ein trivalenter (IIV3-HD) und später ein quadrivalenter hochdosierter Influenza-Impfstoff (IIV4-HD) entwickelt
- IIV4-HD ist für Erwachsene ab 65 Jahren basierend auf Immunogenitäts- und Wirksamkeitsstudien zugelassen. Bei Erwachsenen im Alter von 60 bis 64 Jahren wurde IIV4-HD bislang nicht untersucht



Studienziel

Nachweis, dass die Impfung mit IIV4-HD bei Menschen im Alter von 60 bis 64 und ab 65 Jahren nach 28 Tagen eine bessere Immunantwort gegen alle vier Virusstämme hervorruft als IIV4-SD und gleichzeitig sicher und verträglich ist



Methoden

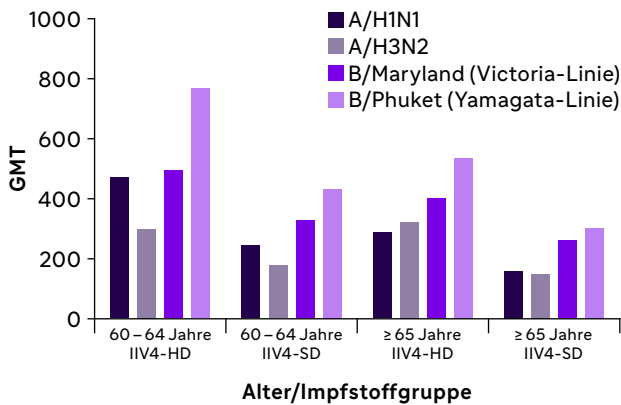
- Randomisierte (1:1), doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie
- 1.539 Proband*innen ab 60 Jahren; in der Studien-Saison noch nicht gegen Influenza geimpft
- 17 Studienzentren in Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen und den Niederlanden
- Studiendauer ca. sechs Monate, inklusive Follow-Up
- **Primärer Endpunkt:** Geometrische mittlere Titer (GMT) von Influenza-Antikörpern, gemessen mittels Hämagglutinations-Hemm-Test (HHT), zum Nachweis der überlegenen Immunogenität von IIV4-HD vs. IIV4-SD gegen alle vier Influenza-Stämme 28 Tage nach Impfung
- **Sekundäre Endpunkte:** Sicherheit 180 Tage nach Impfung, Serokonversionsraten u. a.



Ergebnisse

Immunogenität

- An Tag 28 nach Impfung waren die GMT für alle vier Influenza-Stämme gegenüber Baseline erhöht und in der IIV4-HD-Gruppe höher als in der IIV4-SD-Gruppe (siehe Abbildung)
- IIV4-HD induzierte höhere GMT bei Personen im Alter von 60 bis 64 Jahren als bei Personen ab 65 Jahren (siehe Abbildung)
- Der prozentuale Anteil der Proband*innen, die einen Titer $\geq 1:40$ erreichten, war in beiden Altersgruppen ähnlich, jedoch mit IIV4-HD höher als mit IIV4-SD



GMT für jeden Virusstamm und alle Analysegruppen an Tag 28 nach Impfung.



Ergebnisse zur Sicherheit

- Die Impfung mit IIV4-HD erwies sich als sicher und gut verträglich
- Die Rate an unerwünschten Ereignissen war für IIV4-HD und IIV4-SD in beiden Altersgruppen ähnlich, jedoch war die Anzahl der spezifisch abgefragten Impfreaktionen unter IIV4-HD höher. Die häufigsten abgefragten unerwünschten Ereignisse in den ersten sieben Tagen nach Impfung waren Schmerzen an der Injektionsstelle gefolgt von Myalgie und Kopfschmerzen als systemische Ereignisse in beiden Impfstoffgruppen. Die meisten der gemeldeten Reaktionen waren von milder bis moderater Intensität und klangen schnell wieder ab
- Die Inzidenz von unerwarteten unerwünschten Ereignissen innerhalb von 28 Tagen nach Impfung war in beiden Impfstoffgruppen vergleichbar. Es traten keine Impfstoffbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Todesfälle auf
- Alle unerwünschten Ereignisse wurden von beiden Altersgruppen als akzeptabel eingestuft



Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit früheren Phase-III-Studien und zeigen, dass IIV4-HD eine bessere Immunogenität als ein Impfstoff in Standarddosierung hervorruft und auch bei Erwachsenen im Alter von ≥ 60 Jahren gut verträglich ist. Da vorherige Studien zeigten, dass eine verbesserte Immunogenität von IIV3-HD im Vergleich zu IIV3-SD mit einer besseren klinischen Wirksamkeit korreliert, wird erwartet, dass IIV4-HD Personen ab 60 Jahren ebenfalls einen besseren Schutz gegen Influenza bietet als IIV4-SD – wie auch bei Personen ab 65 Jahren.



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).



INFLUENZA

Deutsche Kurzzusammenfassung der englischen Publikation

EFFICACY AND EFFECTIVENESS OF HIGH-DOSE INFLUENZA VACCINE IN OLDER ADULTS BY CIRCULATING STRAIN AND ANTIGENIC MATCH: AN UPDATED SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP und Chit A. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A24 – A35



Hintergrund

- Ältere Erwachsene (≥ 65 Jahre) sind die Hauptzielgruppe für jährliche Influenza-Impfungen aufgrund ihres höheren Risikos für Influenza-assoziierte Komplikationen. Verschiedene Impfstoffe stehen zur Auswahl, um die Immunantwort und den Schutz für diese Population zu erhöhen
- Der hochdosierte, inaktivierte, trivalente Influenza-Impfstoff (HD-IIV3) wurde 2009 von der amerikanischen *Food and Drug Administration* zugelassen und beinhaltet viermal mehr Antigen ($60 \mu\text{g}$ Hämagglutinin) im Vergleich zu Standarddosis-Influenza-Impfstoffen (SD-IIV). HD-IIV3 wurde speziell für eine verbesserte Immunantwort und einen höheren klinischen Schutz von älteren Menschen entwickelt



Studienziel

Erstellt wurde ein aktualisierter systematischer Review und eine Metaanalyse von randomisierten Studien und Beobachtungsstudien, um die relative Wirksamkeit von HD-IIV3 im Vergleich zu SD-IIV bei Erwachsenen ab 65 Jahren zu evaluieren

- Der primäre Endpunkt war die Schätzung der gepoolten relativen Wirksamkeit von HD-IIV3 versus SD-IIV über alle Influenza-Saisonen gegen klinische Outcomes in Bezug auf die Influenza
- Der sekundäre Endpunkt der Studie war die Schätzung der relativen Wirksamkeit gegen die selben Outcomes während einer A/H3N2- oder A/H1N1-dominierenden Saison (*Match*- oder *Mismatch*-Saison)



Methoden

Systematischer Review und Metaanalyse

- 15 Publikationen wurden in die Metaanalyse einbezogen, 4 Publikationen von randomisierten Studien und 11 Publikationen von Beobachtungsstudien
- 34 Millionen Probanden ≥ 65 Jahre
- **Saisonen:** 10 aufeinanderfolgende Influenza-Saisonen von 2009/10 bis 2018/19
- Literaturrecherche am 31. Mai 2020



Ergebnisse

- Die Daten zeigen, dass HD-IIV3 konsistent eine höhere Effektivität besitzt, Influenza-Fälle und Influenza-bedingte Komplikationen zu reduzieren als SD-IIV, unabhängig vom zirkulierenden Stamm und Antigen-Match (siehe Tabelle, Seite 2)
- Die Autoren stellen außerdem die relative Wirksamkeit von HD-IIV3 und Standarddosis-Impfstoffen nach Studientyp (randomisierte, klinische Studie versus Beobachtungsstudie) dar. Statistisch signifikante Werte ergaben sich in 10 von 14 Endpunkten (einige Vergleiche ausgenommen wie „Mortalität jedweder Ursache“ aufgrund kleiner Stichprobengröße)

Limitationen

- Erhebliche Heterogenität zwischen einigen Vergleichsgruppen
- Unbeachtete Confounder in Beobachtungsstudien möglich
- Laborbestätigung der Influenza-Infektion nicht bei jedem Endpunkt gegeben

Geschätzte, gepoolte relative Wirksamkeit (rVE) von HD-IIV3 versus SD-IIV über alle Influenza-Saisonen gegen klinische Outcomes in Bezug auf Influenza.

| Ergebnisse | alle Saisonen | | Impfstoff passend zum dominierenden zirkulierenden Stamm ^a | | | | |
|--|-------------------------------|--------|---|--------|----------|------------------------------|--------|
| | | | Match | | Mismatch | | |
| | rVE ^b (95% KI) | p-Wert | rVE (95% KI) | p-Wert | n | rVE (95% KI) | p-Wert |
| Influenza-ähnliche Erkrankungen ^c | 15,9% (4,1-26,3%) | 0,01 | 27,0% (-6,8-50,1%) | 0,105 | 4 | 14,3% (-3,4-29,0%) | 0,107 |
| Influenza-bedingte Hospitalisierungen ^d | 11,7% (7,0-16,1%) | <0,001 | 10,9% (2,1-18,9%) | 0,016 | 7 | 12,1% (6,3-17,6%) | <0,001 |
| Pneumonie-bedingte Hospitalisierungen ^e | 27,3% (15,3-37,6%) | <0,001 | 28,9% (10,1-43,8%) | 0,004 | 1 | - | - |
| Pneumonie- oder Influenza-bedingte Hospitalisierungen ^f | 13,4% (7,3-19,2%) | <0,001 | 13,5% (5,0-21,3%) | 0,002 | 2 | 13,3% (4,1-21,6%) | 0,005 |
| Kardiorespiratorische Hospitalisierungen | 17,9% (15,0-20,8%) | <0,001 | 17,4% (13,5-21,1%) | <0,001 | 3 | 18,6% (14,1-22,9%) | <0,001 |
| Hospitalisierungen jedweder Ursache | 8,4% (5,7-11,0%) | <0,001 | 6,4% (4,1-8,6%) | <0,001 | 4 | 12,6% (7,8-17,2%) | <0,001 |
| Post-Influenza Mortalität | 22,2% (-18,2-48,8%) | 0,240 | - | - | 1 | - | - |
| Pneumonie- oder Influenza-bedingte Mortalität | 39,9% (18,6-55,6%) | <0,001 | - | - | 2 | 43,2% (18,1-60,6%) | 0,002 |
| Kardiorespiratorische Mortalität | 27,7% (13,2-32,0%) | <0,001 | - | - | 2 | 27,3% (20,3-33,6%) | <0,001 |
| Mortalität jedweder Ursache | 2,5% (-5,1-9,5%) | 0,514 | 0,7% (-4,3-5,6%) | 0,768 | 2 | 17,3% (0,2-31,5%) | 0,048 |

^aBasierend auf CDC-Daten zur Virusantigencharakterisierung, die die Referenz-Impfstämme mit den zirkulierenden Viren vergleichen; inklusive Saisonen mit *Mismatch* (2009-10, 2014-15, 2018-19) sowie Saisonen in denen Ei-basierte Impfstämme eventuell die Impfwirksamkeit beeinflusst haben (2012-13, 2016-17, 2017-18). ^bEin Zufallseffekt-Modell mit DerSimonian-Laird-Annahmen wurde genutzt, um die gepoolten Odds Ratios über verschiedene Influenza-Saisonen und Studien zu bestimmen. ^cWahrscheinliche/laborbestätigte Influenza-ähnliche Erkrankungen. ^dICD-9-CM487 kodierte Spitalsaufenthalte. ^eICD-9-CM480-486 kodierte Spitalsaufenthalte. ^fICD-9-CM480-488 kodierte Spitalsaufenthalte.



Fazit

Die Daten von 10 aufeinanderfolgenden Influenza-Saisonen mit mehr als 34 Millionen Probanden über 65 Jahre zeigen, dass HD-IIV3 konsistent wirksamer ist, Influenza-Fälle und Influenza-bedingte Komplikationen zu reduzieren als SD-IIV (unabhängig vom zirkulierenden Stamm und Antigenmatch unter kontrollierten sowie *Real-World*-Bedingungen).



Die Publikation zum Beitrag finden Sie [HIER](#).

IMPRESSUM

Redaktion: Dr. Juliane Röper

Layout: Stefanie Blindert

KWMEDIP[©]INT

Ein Service von

sanofi