

Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Christoph Härtel

**Systematischer Review nach PRISMA-Statement zu Nutzen und Risiken der  
FSME-Impfung bei besonderen Patientenpopulationen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Dörte Unseld  
aus Erbach

Würzburg, Juli 2021



Referentin: Prof. Dr. med. Martina Prelog  
Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Carsten Scheller  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2022

Die Promovendin ist Frauenärztin

Meiner Familie in Liebe gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Einleitung

1.1	Evidenzbasierte Medizin . . . . .	1
1.2	Der systematische Review . . . . .	1
1.3	Die Frühsommer-Meningoenzephalitis . . . . .	3
1.3.1	Erreger und Krankheitsverlauf . . . . .	3
1.3.2	Verbreitung und Inzidenz . . . . .	4
1.3.3	Therapie und Prävention . . . . .	5
1.3.4	FSME-Impfung . . . . .	5
1.4	Spezielle Populationen . . . . .	6
1.4.1	Ältere Menschen . . . . .	7
1.4.2	Kinder nach Thyrektomie . . . . .	8
1.4.3	Schwangere . . . . .	9
1.4.4	Transplantierte . . . . .	10
1.4.5	Menschen mit angeborenen Immundefekten . . . . .	11
1.4.6	Menschen mit erworbenen Immundefekten . . . . .	12
1.4.7	Menschen mit Autoimmunerkrankungen . . . . .	12
1.5	Hintergrund und Rationale . . . . .	13
1.6	Ziele . . . . .	14

## 2 Material und Methoden

2.1	Das PRISMA-Statement . . . . .	16
2.2	Auswahlkriterien . . . . .	19
2.3	Formulierung der Fragestellung . . . . .	20
2.4	Informationsquellen und Suchstrategie . . . . .	21
2.5	Prozess der Auswahl der Studien . . . . .	25
2.6	Prozess der Datengewinnung . . . . .	26
2.7	Datendetails . . . . .	27
2.8	Methoden zur Risikobeurteilung der Verzerrung in den einzelnen Studien	29
2.8.1	Methode zur Bewertung der Studienqualität . . . . .	30
2.8.2	Methode zur Bewertung der Qualität von Fallberichten . . . . .	34
2.9	Beschreibung der Effektschätzer . . . . .	34
2.10	Methoden zur Synthese der Ergebnisse . . . . .	37
2.11	Beurteilung des Risikos der Verzerrung über die Studien hinweg . . . . .	39

## 3 Ergebnisse

3.1	Auswahl der Studien . . . . .	40
3.2	Studienmerkmale . . . . .	45
3.2.1	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	45
3.2.2	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thy- mektomie . . . . .	54
3.2.3	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Schwangeren . . . . .	55
3.2.4	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten nach Trans- plantation . . . . .	55
3.2.5	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit Au- toimmunerkrankungen . . . . .	55
3.2.6	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit an- geborenen Immundefekten . . . . .	56
3.2.7	Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit er- worbenen Immundefekten . . . . .	57
3.3	Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien . . . . .	58
3.4	Bewertung der Qualität von Fallberichten und Fallsammlungen . . . . .	69
3.5	Ergebnisse der einzelnen Studien . . . . .	72
3.5.1	Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	72
3.5.2	Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie . . . . .	82
3.5.3	Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Trans- plantierten . . . . .	82
3.5.4	Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Autoim- munerkrankungen . . . . .	82
3.5.5	Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei ange- borenen und erworbenen Immundefekten . . . . .	82
3.6	Ergebnissynthese . . . . .	86
3.6.1	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	86
3.6.2	Ergebnissynthese der Studien zur Effizienz der FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	87
3.6.3	Ergebnissynthese der Studien zur Effektivität der FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	87
3.6.4	Ergebnissynthese der Studien zur Wirksamkeit der FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	90
3.6.5	Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME- Impfung vier Wochen nach letzter Impfung bei Älteren . . . . .	97

3.6.6	Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung zwei bis drei Jahre nach letzter Impfung bei Älteren . . .	98
3.6.7	Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung im Langzeit-Follow-up bei Älteren . . . . .	99
3.6.8	Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung nach irregulärem Impfschema bei Älteren . . . . .	102
3.6.9	Ergebnissynthese der Studien mit abweichenden Testverfahren zur Immunogenität der FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	105
3.6.10	Ergebnissynthese der Querschnittsstudien zu FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	107
3.6.11	Ergebnissynthese der Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit der FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	109
3.6.12	Ergebnissynthese der Studien ohne Unterscheidung der Alterssubgruppen zur FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	112
3.6.13	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie . . . . .	114
3.6.14	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Transplantierten . . . . .	115
3.6.15	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Autoimmunerkrankungen . . . . .	116
3.6.16	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei angeborenen Immundefekten . . . . .	118
3.6.17	Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei erworbenen Immundefekten . . . . .	121
3.7	Metaanalyse der Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	124
3.8	Risiko von Verzerrung über die Studien hinweg . . . . .	130
3.8.1	Beurteilung des Publikationsbias . . . . .	130
3.8.2	Beurteilung des Sprachbias . . . . .	133
3.8.3	Beurteilung des Mehrfachpublikationsbias . . . . .	135
3.8.4	Beurteilung des Reviewerbias . . . . .	135
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1	Zusammenfassung der Evidenz . . . . .	138
4.1.1	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	138
4.1.2	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern . . . . .	144

4.1.3	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Transplantierten . . . . .	144
4.1.4	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen . . . . .	145
4.1.5	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit angeborenen Immundefekten . . . . .	145
4.1.6	Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit erworbenen Immundefekten . . . . .	146
4.2	Einflüsse und Einschränkungen des Studiendesigns . . . . .	147
4.2.1	Einflüsse und Einschränkungen der einzelnen Studien . . . . .	147
4.2.2	Einschränkungen und Verzerrungen auf Ebene der Zielkriterien .	149
4.2.3	Einflüsse und Einschränkungen der Übersichtsarbeit, methodische Limitationen . . . . .	152
4.3	Einflüsse und Einschränkungen der speziellen Populationen . . . . .	154
4.4	Schlussfolgerungen . . . . .	155
4.4.1	Ältere . . . . .	157
4.4.2	Kinder nach Thymektomie . . . . .	158
4.4.3	Transplantierte, Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten . . . . .	158
4.5	Ausblick zur FSME-Impfung in speziellen Populationen . . . . .	159
4.6	Finanzielle Unterstützung . . . . .	165
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	
5.1	Einleitung, Methoden . . . . .	166
5.2	Ergebnisse, Zusammenfassung . . . . .	166
5.3	Einschränkungen und finanzielle Unterstützung . . . . .	168
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>169</b>
<b>Appendix</b>		
I	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	189
II	Abbildungsverzeichnis . . . . .	192
III	Tabellenverzeichnis . . . . .	194
IV	Danksagung . . . . .	196
V	Anlagen . . . . .	197

# 1. Einleitung

## 1.1. Evidenzbasierte Medizin

Geht man auf die Suche nach der Frage, was evidenzbasierte Medizin ist, stößt man in Deutschland schnell auf zwei Organisationen, die darauf Antwort geben: „Das deutsche Netzwerk evidenzbasierte Medizin e.v. (= DNEbM)“ und die „Cochrane Collaboration“. Die „Cochrane Collaboration“ wurde 1993 gegründet und versteht sich als „weltweites unabhängiges Netzwerk ... das sich für bessere Gesundheit durch bessere Informationsmöglichkeiten einsetzt“, indem es „verlässliche und zugängliche Gesundheitsinformationen erstellt, die frei sind von kommerzieller Förderung oder anderen Interessenkonflikten“ [1]. Das „DNEbM“ stellt einen im Jahr 2000 gegründeten Verein dar und versteht sich als das „deutschsprachige Kompetenz- und Referenzzentrum für alle Aspekte der Evidenzbasierten Medizin“ [2].

Der Verein zitiert als Leitartikel die Arbeit von David Sackett aus dem Jahr 1996, in welcher er darstellt, was evidenzbasierte Medizin ist und welche Grenzen und Limitationen diese hat und damit auch aufkommende Kritik mit einbezieht [3]. Auch die Cochrane Collaboration übernimmt die Definition für evidenzbasierte Medizin von David Sackett: „Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren externen Evidenz aus systematischer Forschung.“

Somit geben beide Quellen eine Antwort auf die Frage, warum evidenzbasierte Medizin aus dem heutigen klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken ist und welchen Nutzen sie von der Leitlinienerstellung hin zur individuellen Therapieentscheidung für Arzt, Patient und alle am Gesundheitswesen beteiligten Berufsgruppen bringt.

## 1.2. Der systematische Review

Um evidenzbasierte Medizin umsetzen zu können, müsste ein Jeder zu jeglicher Fragestellung eine umfassende Recherche der aktuellen Studiendaten durchführen. Dies ist aus Geld-, Zeit- und Praktikabilitätsgründen kaum umsetzbar. Daher werden systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu gezielten Fragestellungen von Wissenschaftlern und Reviewern angefertigt, welche diese Aufgabe größtenteils übernehmen und auf welche dann einfacher zugegriffen werden kann.



Eine Definition des systematischen Reviews liefern Kunz/Khan/Kleijnen/Antes in ihrem Buch von 2009 [4]: „Ein systematischer Review ist ein wissenschaftlicher Artikel, in dem relevante Studien identifiziert, ihre Qualität bewertet und ihre Ergebnisse nach wissenschaftlichen Methoden zusammengefasst werden.“ Dabei gehen die Autoren auf die Wichtigkeit der systematischen Arbeit ein: konventionell erstellte Reviews - sogenannte narrative Reviews- können von der persönlichen Sichtweise des Autors bzw. durch Geld oder andere Beziehungen zu Dritten beeinflusst sein und daher eine einseitige Darstellung aufweisen. Systematische Arbeiten hingegen sind frei von der persönlichen Meinung des Autors, sie identifizieren durch eine ergebnisoffene Recherche relevante Studien und bewerten anhand festgelegter Kriterien die Qualität dieser. Die Zusammenfassung und Schlussfolgerungen beruhen auf wissenschaftlichen Methoden [4]. Eine Gegenüberstellung der Eigenschaften, anhand derer eine systematische von einer narrativen Arbeit unterschieden werden kann, zeigt die folgende Tabelle 1. In ihrer Publikation im Ärzteblatt von 2009 zeigen Ressing, Blettner und Klug unter anderem diese Unterschiede auf [5].

**Tabelle 1:** Gegenüberstellung der Kriterien von systematischem und narrativem Review

Kriterium	Narrativer Review	Systematischer Review
Fragestellung	oft breit angelegt	klar abgegrenzt und fokussiert
Quellen und Suche	nicht nachvollziehbar, keine Angaben	genau erläutert und nachvollziehbar
Studienauswahl	keine Angaben	anhand festgelegter Kriterien uniform angewendet
kritische Studienbeurteilung	uneinheitlich	konsequent einheitlich
Synthese der Daten	oft qualitativ	oft quantitativ
Schlussfolgerungen	manchmal nicht evidenzbasiert	meist evidenzbasiert

Daraus ergeben sich die Vorteile eines systematischen Reviews: er ist reproduzierbar, objektiv und stellt somit einen wichtigen Teil der evidenzbasierten Medizin dar. Narrative Reviews haben ihre Daseinsberechtigung noch im Bereich persönlicher Zusammenfassungen für kleinere Zielgruppen und bei rein qualitativen Übersichten. Den

aktuell besten einheitlichen Leitfaden zur Erstellung und auch zur Qualitätsbewertung eines systematischen Reviews liefert das „PRISMA-Statement“ [6], auf welches in Kapitel 2.1 genauer eingegangen wird.

### **1.3. Die Frühsommer-Meningoenzephalitis**

Im Folgenden werden diese Begriffe für die Erkrankung synonym verwendet: „FSME“ als deutsche Abkürzung für Frühsommer-Meningoenzephalitis, „Tick-borne encephalitis“ als englische Bezeichnung oder „TBE“ als Abkürzung für „Tick-borne encephalitis“. Eine sehr gute Übersicht über die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) hat das Robert-Koch-Institut als Ratgeber erstellt. Das Robert-Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit [7] und damit eine unabhängige Einrichtung, an welche Meldungen über Infektionskrankheiten aus ganz Deutschland übermittelt werden. Es dient daher als Informationsquelle für aktuelle Daten zur FSME in Deutschland.

#### **1.3.1. Erreger und Krankheitsverlauf**

Überträger der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist die Zecke *Ixodes ricinus*. Das Reservoir des Virus sind Nagetiere des Feld- und Waldes [8]. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch kommt nicht vor. Vereinzelt sind Fälle von Übertragung durch unpasteurisierte Ziegenmilch beschrieben [9]. In unpasteurisierter Kuhmilch wurde das Virus ebenfalls gefunden [10]. Die Zecke überträgt ein Flavivirus aus der Familie der Flaviviridae. Zu dieser Familie gehören auch das Dengue-, Gelblieber- und West-Nil-Virus. Es gibt verschiedene Subtypen des FSME-Virus, in Deutschland kommt der zentraleuropäische Subtyp vor. Der fernöstliche und sibirische Subtyp werden durch die Zecke *Ixodes persulcatus* übertragen und spielen bei uns keine Rolle [11].

Das FSME-Virus gelangt durch den Stich der Zecke, in deren Speichel sich das Virus befindet, in die menschliche Blutbahn. Zecken kommen fast ausschließlich im Außenbereich vor in bodennahen Höhen: in Wäldern, hohem Gras, dichtem Laub und im Gebüsch. Nicht jede Zecke ist Überträger. In den Endemiegebieten in Deutschland sind ca. 0,1-5% der Zecken mit dem Virus infiziert [11]. Da Zecken erst ab Temperaturen von ca. 6-8°C aktiv werden, erfolgen die meisten Infektionen zwischen März und November mit Gipfel in den Hochsommermonaten [8].

Der Verlauf der FSME kann unterschiedlich sein. Die Inkubationszeit beträgt 5-28 Tage, weshalb nur 68% der Patienten den Zeckenstich noch erinnern [12]. Klassischer-

weise beginnt sie mit unspezifischen, grippeähnlichen Beschwerden. Nach Symptombesserung folgt der zweite Krankheitsgipfel mit neurologischen Manifestationen. Diese sind in ca. 50% der Fälle isolierte Meningitis, bei ca. 40% zusätzliche Enzephalitis und bei ca. 10% eine Meningoenzephalomyelitis [12] mit den jeweils daraus resultierenden Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus, Ataxie, Bewusstseinsstörung und Paresen. In manchen Fällen kann das Fieber einziges klinisches Merkmal der FSME sein [13], ein Anteil an Infektionen verläuft auch asymptomatisch oder die zweite Krankheitsphase bleibt aus [11]. Obwohl es häufig zur kompletten Heilung kommt, besteht je nach Krankheitsverlauf die Gefahr von bleibenden neurologischen Ausfällen [11]. Die Enzephalomyelitis hat mit einer Letalität von 30% und einer Defizitrate von 51% die schlechteste Langzeitprognose [14].

### **1.3.2. Verbreitung und Inzidenz**

Die FSME kommt in Europa und Asien endemisch vor. Betroffene Länder in Europa sind Deutschland, Österreich, Polen, Tschechische und Slowakische Republik, die baltischen Länder, Süd- und Mittelschweden, Norwegen und Finnland sowie Teile von Dänemark. Weiterhin der europäische Teil Russlands, Ungarn, Kroatien, Slowenien und Albanien. Für Deutschland veröffentlicht das Robert-Koch-Institut jährlich die FSME-Risikogebiete in Deutschland. Diese sind hauptsächlich Bayern und Baden-Württemberg sowie das südliche Hessen und Thüringen. In Rheinland-Pfalz, dem Saarland und Sachsen sind aktuell nur einzelne Landkreise betroffen [11]. Insgesamt zeigt sich in den letzten Jahren eine Ausbreitung der Endemiegebiete und eine Zunahme der Erkrankungsfälle [15]. Mit zunehmender Globalisierung und Reiseaktivität nehmen die Erkrankungsfälle auch außerhalb der Endemiegebiete weltweit zu [16]. Europäische Länder mit der höchsten Inzidenz (2005-2009) wie Slowenien, Estland und Litauen haben mehr als 10 Erkrankungsfälle/100.000 Einwohner [17]. Im Jahr 2017 gab es nach der Referenzdefinition des Robert-Koch-Institutes deutschlandweit 485 Erkrankungsfälle. Im Vergleich zum Vorjahr bedeutet dies einen Anstieg der Fallzahlen um 40%. Die Inzidenz ist am höchsten bei den 50- bis 59-Jährigen, wobei Männer stärker betroffen sind als Frauen. Die Inzidenz ist wie in den Vorjahren in Bayern und Baden-Württemberg am höchsten. 52% der Erkrankungen laufen mit Beteiligung des zentralen Nervensystems ab. 83% der Erkrankten werden hospitalisiert. Die Mehrzahl der Erkrankten (97%) ist gar nicht oder nur unzureichend geimpft. Es gab eine Häufung (8 Erkrankte) mit alimentärer Übertragung des FSME-Virus durch unbehandelte Ziegenmilch (Landkreis Tübingen) [18].

### 1.3.3. Therapie und Prävention

Für die FSME gibt es keine kausale Therapie, die Behandlung ist rein symptomatisch und umfasst Fiebersenkung, Schmerztherapie und genaues neurologisches Monitoring für den Fall, dass eine Beatmung notwendig wird [15]. Je nach Symptomatik schließen sich im Verlauf Physio- und Ergotherapie oder auch Logopädie an [8].

Durch das Fehlen einer speziellen antiviralen Therapie und keiner sinnvollen Postexpositionsprophylaxe hat die Prävention der Erkrankung einen hohen Stellenwert. Als erstes sollten Zeckenstiche vermieden werden. Über 90% der Erkrankungen werden bei Freizeitaktivitäten erworben [12]. Daher sollte bei Aktivitäten wie Wanderungen, die durch Strauchwerk oder hohes Gras führen, Kleidung getragen werden, die möglichst viel Körperoberfläche bedeckt (z.B. lange Hosen, langärmelige Hemden und festes Schuhwerk). Repellents (wie z.B. Autan<sup>®</sup>, Antibrumm<sup>®</sup>) wirken in gewissem Umfang auch gegen Zecken; nach etwa zwei Stunden lässt ihre Wirkung allerdings nach. Außerdem wird nach Aktivität im Freien das Absuchen des Körpers auf Zecken empfohlen und bei Befall sollte die Zecke umgehend schonend mit einer Pinzette oder Zeckenzange entfernt werden [11]. Die wirksamste Prävention stellt jedoch die Impfung dar [19], auf welche im folgenden Punkt eingegangen wird.

### 1.3.4. FSME-Impfung

Eine wirksame Prävention der FSME stellt die aktive Immunisierung dar. Sie ist indiziert für alle Personen, die in Risikogebieten leben oder diese besuchen [11] [16]. Es bestehen aktuell folgende Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) für Deutschland [11]:

- Aufenthalt in einem Endemiegebiet mit Exposition gegenüber Zecken
- Durch Beruf oder Freizeitaktivität bestehende Exposition gegenüber Zecken
- Für kompletten Impfschutz sind drei Impfungen notwendig
- Erste Auffrischimpfung (Booster) nach 3 Jahren
- Danach Auffrischimpfungen in Abständen von 5 Jahren für alle unter 60- Jährigen (50- Jährigen, s.U.), alle 3 Jahr für über 60- Jährige (50- Jährigen, s.U.)

1971 startete die Entwicklung eines Impfstoffes als Gemeinschaftsprojekt vom virologischen Institut der Universität Wien ausgehend in Zusammenarbeit mit dem mikrobiologischen Forschungsinstitut in Porton Down, Großbritannien. Zur Entwicklung wurde

das Virus von Zecken aus der Region Neudörfel in Österreich isoliert und kultiviert, weshalb der Impfstoff auf den sogenannten „Neudörfel-Stamm“ zurückgeht. Nach einem Vorläufer-Impfstoff, welcher noch relativ nebenwirkungsbehaftet war, wurde nach einer Optimierung im Herstellungsprozess der viel besser verträgliche Impfstoff FSME-Immun® 1976 erstmalig von der Firma Baxter (früher Immuno AG) zugelassen [20]. Im Jahr 2000 wurde dieser Impfstoff Humanalbumin-frei hergestellt und unter dem Namen TicoVac® zugelassen. Erstaunlicherweise kam es zu einem starken Anstieg von Nebenwirkungen, vor allem hohes Fieber bei Kindern. Daraufhin wurde Humanalbumin wieder zugefügt und 2001 FSME-Immun® „new“ eingeführt. Er enthält 2,4µg des inaktivierten Antigens. Es folgte die Zulassung entsprechend für den Kinderimpfstoff FSME-Immun Junior® in halber Dosierung [20] [21]. Von der Firma Baxter ging die Lizenz auf die Firma Pfizer über, welche aktuell Inhaber ist [19].

1991 wurde ein zweiter Impfstoff von der deutschen Firma Chiron Behring unter dem Namen Encepur® zugelassen, welcher auf dem Virus-Stamm K23 beruht, ansonsten jedoch sehr ähnlich im Herstellungsprozess dem ersten Impfstoff war [20] [21]. Bei dem für Kinder zugelassenen Impfstoff Encepur-K® kam es jedoch vermehrt zu allergischen Reaktionen, so dass dieser wieder vom Markt genommen wurde. Diese Reaktionen wurden durch einen Gelatine-Stabilisator ausgelöst, so dass sowohl für Erwachsene wie auch für Kinder ein Gelatine-freier Folgeimpfstoff zugelassen wurde (Encepur adults® mit 1,5µg inaktiviertem Antigen und Encepur junior® mit 0,75µg inaktiviertem Antigen) [20]. Die Marktlizenz ging später an GlaxoSmithKline über [19]. Derzeit gibt es in Deutschland nach mehreren kleinen Modifikationen weiterhin diese zwei zugelassenen Impfstoffe: FSME-Immun® und Encepur®, jeweils in zwei Dosierungen entsprechend für Erwachsene bzw. Kinder. Diese werden mittlerweile von verschiedenen Pharmaherstellern angeboten [22]. Beide Impfstoffe werden als gleichwertig und austauschbar angesehen, so dass im Bedarfsfall auch ein Wechsel zwischen den Impfstoffen erfolgen kann [23]. Laut Fachinformationen der beiden Impfstoffe [24] [25] weichen die Impfempfehlungen leicht voneinander ab. Eine Übersicht liefert Tabelle 2.

## 1.4. Spezielle Populationen

Eine Population stellt einen bestimmten Teil der Bevölkerung dar bzw. bezeichnet in der Statistik die untersuchte Grundgesamtheit. Als spezielle Population wird ein kleiner Teil der Bevölkerung bezeichnet, der aufgrund bestimmter Merkmale zu den anderen Individuen abzugrenzen ist und wiederum ein gemeinsames Merkmal aufweist. Im me-

**Tabelle 2:** Vergleich der Impfschemata der beiden zugelassenen FSME-Erwachsenenimpfstoffe nach Fachinformation

Impfstoff	FSME-Immun®	Encepur®
<u>Grundimmunisierung</u>		
1. Gabe	Tag 0	Tag 0
2. Gabe	1-3 Monate	1-3 Monate
3. Gabe	5-12 Monate	9-12 Monate
<u>Booster</u>		
1. Booster	nach 3 Jahren	nach 3 Jahren
Weitere Booster	<60 J.: alle 5 Jahre >= 60 J.: alle 3 Jahre	<50 J.: alle 5 Jahre >= 50 J.: alle 3 Jahre
<u>Schnellimmunisierung</u>		
1. Gabe	Tag 0	Tag 0
2. Gabe	14 Tage	Tag 7
3. Gabe	5-12 Monate	Tag 21 nach Tag 0
1. Booster	3 Jahre	12-18 Monate

dizinischen Sinne sind dies Bevölkerungsgruppen, bei denen Risiko oder Nutzen einer Intervention spezieller Natur bzw. verändert sind oder welche eine andere Dosierung oder ein anderes Behandlungsschema als die Allgemeinbevölkerung benötigen [26]. In dieser Arbeit sind dies Bevölkerungsgruppen mit Beeinträchtigungen bzw. Veränderungen des Immunsystems, welche zu einer veränderten Impfantwort führen können. Daraus ergeben sich die im Folgenden beschriebenen speziellen Populationen.

#### 1.4.1. Ältere Menschen

Ältere Menschen stellen aus verschiedenen Gründen eine spezielle Population dar: sie leiden häufig an chronischen Erkrankungen, nehmen häufig eines oder mehrere Medikamente ein und können eine herabgesetzte Leber- und Nierenfunktion haben [27]. Daher ist jedes Medikament - und somit auch jeder Impfstoff - bei Älteren kritisch zu indizieren, da es zu verstärkten Neben- und Wechselwirkungen aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kommen kann [28]. Weiterhin ist belegt, dass das Immunsystem im Alter deutlich verändert bzw. herabgesetzt ist. Hierfür wurde der Begriff der „Immunoseneszenz“ geprägt: die Alterung des Immunsystems [29]. Daher ist anzunehmen, dass die Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei Älteren potentiell beeinflusst ist [30] [31] [32]. Andererseits ist ein Schutz gerade

der älteren Bevölkerung aufgrund der größeren Empfänglichkeit für viele Erkrankungen und der komplizierteren und schwerwiegenderen Verläufe, wie z.B. auch bei der FSME-Erkrankung, sehr wünschenswert [33] [34].

Schwierig ist es, eine genaue Altersgrenze für „Ältere“ zu definieren. Einerseits hängt diese aus geriatrischer Sicht von der Altersstruktur und der Lebenserwartung der betrachteten Bevölkerung ab und hat sich somit in den letzten Jahren aufgrund der besseren medizinischen und technischen Versorgung zum höheren Alter hin verschoben [27] [35]. Andererseits gibt es Untersuchungen, die klare immunologische Veränderungen schon vor dem Renteneintrittsalter ab ca. 50 Jahren zeigen [36]. Daher stützt diese Arbeit sich auf die immunologischen Veränderungen als Definition der „Älteren“ und schließt Studien mit Erwachsenen  $\geq 50$  Jahren ein. Dies wird auch dem Begriff der „Golden Agers“ gerecht. Diese Altersgruppe (etwa 50-70 Jahre) unterscheidet sich in ihrem Freizeit- und Aktivitätsverhalten von den anderen Generationen: Durch (Früh-) Rente, Teilzeitarbeit und bereits erwachsene Kinder haben die „Golden Agers“ mehr Zeit für Freizeitaktivitäten. Gleichzeitig sind sie noch nicht zu alt und weniger morbid als die sehr alten Menschen. Durch die bessere medizinische Versorgung wirken sich chronische Erkrankungen wie Arthrose, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weniger stark auf die Alltagsaktivitäten aus als noch vor einigen Jahren. Damit sind die „Golden Agers“ viel aktiver als andere Generationen und üben häufig Freizeitbeschäftigungen in der Natur aus wie z.B. Wandern, Radfahren, Camping und Reisen. [33].

#### **1.4.2. Kinder nach Thymektomie**

Im Thymus als primäres lymphatisches Organ reifen die T- Vorläuferzellen zu funktionsfähigen T-Zellen heran. Bereits im Alter von einem Jahr beginnt bei Kindern das Thymusgewebe zu schrumpfen, in der Pubertät findet schließlich die Involution des Thymus statt, bei welcher der Hauptteil des funktionellen Gewebes durch Fettgewebe ersetzt wird [37]. Der häufigste Grund für die Thymektomie in der Kindheit ist die operative Korrektur angeborener Herzfehler, da so der Zugang zum Herz und den großen Gefäßen ermöglicht wird. Bei thymektomierten Kindern zeigen sich quantitative Verschiebungen in den T-Zell-Subpopulationen: vor allem eine Abnahme von CD4+ und CD8+ T-Zellen, was hauptsächlich den naiven T-Zell-Pool betrifft [38] [39] [40] [41]. Diese veränderte bzw. herabgesetzte Immunfunktion von thymektomierten Kindern hat nachgewiesenen Einfluss auf bestimmte Erkrankungen, vor allem im Zusammenhang mit Immundefizienz und Autoimmunerkrankungen [42] [43]. Daher liegt

die Vermutung nahe, dass auch die Immunantwort von thymektomierten Kindern auf eine FSME-Impfung deutlich verändert bzw. herabgesetzt sein kann. Deshalb stellen thymektomierte Kinder eine spezielle Population dar.

### **1.4.3. Schwangere**

Aus zwei Gründen stellen Schwangere eine spezielle Population dar:

Erstens ist die Funktion des Immunsystems in der Schwangerschaft verändert [44], [45]. In den letzten Jahren wurden immer mehr komplexe immunologische Zusammenhänge und Interaktionen zwischen der Mutter, der Plazenta und des Feten beschrieben, die sich im Laufe der Schwangerschaft auch verändern. Die Schwangerschaft nur als einen Zustand herabgesetzter Immunität zu beschreiben, trifft es längst nicht mehr. Es wurde eine Verschiebung in der T-Zell -Antwort der Schwangeren zugunsten von mehr Th2 und weniger Th1 beschrieben [44], was die mögliche Besserung vieler Autoimmunerkrankungen (wie Rheumatoider Arthritis [46], Multiple Sklerose [47], Myasthenia Gravis [48]) während der Schwangerschaft erklärt. Die Einflüsse eines Virus bzw. einer Infektion auf den Fetus bzw. das Fortbestehen der Schwangerschaft ist jedoch sehr verschieden und sowohl vom Typ des Antigens, dem Infektionszeitpunkt wie auch den immunologischen Reaktionen der Mutter, der Plazenta und des Feten abhängig. Nur die wenigsten Viren bewirken Schäden beim Fetus. Insgesamt ist das Immunsystem evolutionsbiologisch daran interessiert, Mutter und Kind zu schützen um den Fortbestand der Art zu sichern. Dennoch ist es unstrittig, dass manche Erkrankungen in der Schwangerschaft schwerwiegender verlaufen und Komplikationen wie Fehl- und Frühgeburten auslösen können, wie z.B. die saisonale Grippe [49]. Es wurde bei der Recherche keine Studie oder Fallbericht zum Verlauf der FSME in der Schwangerschaft gefunden. Es existiert auch keine Beschreibung einer intrauterinen Übertragung von FSME auf den Fetus bzw. eine Übertragung durch Muttermilch. Somit dürfte die Gefahr für Mutter und Kind vor allem in der Schwere der Erkrankung und den begrenzten Möglichkeiten der symptomatischen Therapie liegen.

Zweitens können alle verabreichten Stoffe bzw. Medikamente und so auch Impfungen potentiell die Schwangerschaft, den Embryo oder den Fetus negativ beeinflussen. Da prospektive Studien zu Medikamenten in der Schwangerschaft ethisch bedenklich sind, stützen sich die meisten Erfahrungen auf retrospektive Analysen. In 2017 wurden z.B. retrospektive Studien zu HPV- und Influenzaimpfungen in der Schwangerschaft publiziert, die keinen Zusammenhang von negativen Ereignissen in der Schwangerschaft oder Fehlbildungen bei Kindern zu den Impfungen sahen [50] [51]. Auch ein sys-



tematischer Review von 2017 zu Diphtherie/Tetanus/Pertussis, verabreicht im 2. oder 3. Trimenon der Schwangerschaft, kann keinen negativen Einfluss aufdecken [52]. Dies stützt die aktuelle Impfempfehlung sowie eine Information des Paul-Ehrlich-Institutes aus Dezember 2014 über die Sicherheit von Impfstoffen während der Schwangerschaft [53] [54]. Demnach sind Totimpfstoffe als unbedenklich anzusehen. Damit Fehlgeburten, welche im ersten Trimenon häufig vorkommen, nicht fälschlicherweise mit einer Impfung in Zusammenhang gebracht werden, sollte erst im 2. oder 3. Trimenon geimpft werden. Ausnahmen stellen besondere Gefährdungssituationen für die Schwangere dar. Eine explizite Impfempfehlung besteht für die saisonale Grippe während der Schwangerschaft, hier zeigen viele Studien sogar Vorteile in Bezug auf Tot- oder Frühgeburten [49]. Aus theoretischen Überlegungen heraus gelten Lebendimpfstoffe wie Masern/Mumps/Röteln immer noch als kontraindiziert, obwohl Studien kein Gesundheitsrisiko darlegen konnten, insbesondere auch keinen Fall einer Rötelnembryopathie nach Impfung in der Schwangerschaft [54]. Daher gilt eine versehentliche Impfung in der Schwangerschaft auch nicht als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. Diese generellen Empfehlungen gelten auch für die FSME-Impfung als Totimpfstoff. Da es sich um eine Indikationsimpfung handelt, ist die Indikation im Einzelfall zu prüfen und der Impfzeitpunkt nach Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen. Leider fehlen speziellere Empfehlungen zur FSME-Impfung in der Schwangerschaft, insbesondere auch was die Wirksamkeit betrifft.

#### **1.4.4. Transplantierte**

Um eine Abstoßungsreaktion zu vermeiden, müssen Patienten nach Organ- oder Knochenmarktransplantation Immunsuppressiva einnehmen - anfangs hoch dosiert, später in geringerer, bei guter Akzeptanz des Körpers in niedriger Dosierung [55]. Leider beeinflusst dies auch die gewollten Immunreaktionen des Körpers, so dass das Immunsystem insgesamt geschwächt ist und beispielsweise diese Patienten anfälliger für Infektionskrankheiten sind. Daher liegt die Vermutung nahe, dass auch die Immunreaktion auf eine Impfung beeinflusst sein kann. 1999 gab es hierzu schon eine Veröffentlichung von Dengler et al. zur FSME-Impfung nach Herztransplantation [56], welche eine deutlich herabgesetzte Impfantwort in dieser Patientengruppe zeigt. Das dies jedoch nicht zwingend der Fall ist, widerlegen auch einige Studien. In 2015 veröffentlichten Pérez-Romero beispielsweise eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie zu Influenzaimpfung nach Organtransplantation [57]. Hierbei zeigte sich, dass auch eine Impfung innerhalb von 6 Monaten nach Transplantation genauso ef-

fektiv und sicher ist wie zu einem späteren Zeitpunkt. 2017 wurde ein systematischer Review von Croce et al. zu Lebendimpfungen unter medikamentöser Immunsuppression bei immunologisch bedingten entzündlichen Erkrankungen oder nach Organ- oder Knochenmarktransplantation veröffentlicht [58]. Im Fokus stand hierbei die Sicherheit der Impfstoffe, aber auch Daten zur Immunogenität wurden erhoben. Die Autoren sprechen von einem hohen Biasrisiko, da es zu diesem Themenfeld nur wenig randomisierte Studien gibt. Als Kernaussagen halten die Autoren fest, dass sich die Lebendimpfungen in den meisten Studien als sicher und zufriedenstellend immunogen erweisen, obgleich es einige wenige Berichte von schweren Komplikationen und Infektionen auch mit Todesfolge gibt.

Unser Review soll daher die aktuelle Datenlage zur FSME-Impfung als sonst unbedenklicher Totimpfstoff in dieser speziellen Population der Transplantierten klären.

#### **1.4.5. Menschen mit angeborenen Immundefekten**

Angeborene oder auch primäre Immundefekte (PID) sind auf genetische Defekte zurückzuführen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit bisher über dreihundert bekannten Gendefekten, die zu ganz verschiedenen immunologischen Veränderungen führen. Gemeinsam ist den PID die Störung des Immunsystems von Geburt an und die daraus resultierenden Krankheitsbilder: Empfänglichkeit für wiederkehrende und chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Allergien, Entzündungen und proliferative Störungen [59]. Eine frühe Diagnosestellung in der Kindheit wird häufig durch das generell unreife Immunsystem des Neugeborenen sowie die große Vielfalt der Störungen und gleichzeitig dem doch seltenen Vorkommen erschwert [60]. Dabei kann die Störung auch erst im Laufe des Lebens manifest werden, wie z.B. bei dem „CVID = common variable immunodeficiency“ (= variables Immundefektsyndrom) [61] [62]. Diese genetisch bedingten Erkrankungen sind derzeit nicht ursächlich heilbar, jedoch gibt es eine Reihe an symptomatischen Therapien durch z.B. Immunglobuline, die regelmäßig verabreicht werden. Aus dem Jahr 2015 gibt es eine Studie von Wolf et al. [63], welche bei Patienten mit CVID die deutlich herabgesetzte Antikörperantwort auf eine FSME-Impfung als Kriterium für eine i.v.-Immunglobulintherapie heranzieht. Durch die Veränderungen des Immunsystems und die daher nicht sicher abschätzbaren Reaktionen auf eine FSME-Impfung stellen Patienten mit diesen Immundefekten eine spezielle Population dar.

#### **1.4.6. Menschen mit erworbenen Immundefekten**

Erworbene oder auch sekundäre Immundefekte treten erst im Laufe des Lebens in Zusammenhang mit einer Erkrankung auf. Die bekannteste Ursache ist eine HIV Infektion, welche zu AIDS führt [64]. Aber auch Leukämien [65] oder andere Knochenmarkkrankungen können ursächlich sein. Seltene Ursache ist ein Thymom des Thymus, was zu T-Zell-Veränderungen führt [66]. Eine große Untergruppe stellt die iatrogene, also medikamentöse, Immunsuppression dar, z.B. im Rahmen einer Chemotherapie, bei der es zu Neutropenie kommt, oder auch bei stark symptomatischen Autoimmunerkrankungen. Ebenfalls fallen Patienten mit Diabetes Mellitus in diese spezielle Population. Es zeigt sich immer mehr, dass Fettleibigkeit und vor allem Typ 2 Diabetes mit vielfachen Veränderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems einhergeht, was zum einen die Erkrankung bedingt und verschlechtert, zum anderen Entzündungsprozesse auslöst und Infektionen begünstigt [67] [68] [69].

Es existieren Studien zu dieser Patientengruppe: Bereits 1986 untersuchten Zielinski et al. die Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie. 2003 untersuchten Panasiuk et al. [70] die FSME-Impfung in HIV-positiven Menschen und zeigt zwar die Sicherheit dieser, aber eine deutlich herabgesetzte Immunantwort.

Ob der jeweilige Immundefekt lebenslang anhaltend ist, hängt von der Heilbarkeit der Grunderkrankung ab. Häufig leiden Patienten mit erworbenen Immundefekten an atypischen oder opportunistischen Infektionen. Aufgrund dieser Beeinträchtigungen stellt diese Patientengruppe für unsere Fragestellung eine spezielle Population dar.

#### **1.4.7. Menschen mit Autoimmunerkrankungen**

Autoimmunerkrankungen liegt eine Fehlfunktion des Immunsystems zugrunde, „Selbst“ von „Fremd“ eindeutig zu unterscheiden und somit kommt es zu Immunreaktionen gegen eigenes Gewebe. Diese können lokal bzw. organspezifisch oder eher systemisch sein. Es sind ca. 100 verschiedene Erkrankungen bekannt, die ca. 3–5% der Bevölkerung betreffen. Die häufigsten sind dabei autoimmune Schilddrüsenerkrankungen und Typ 1 Diabetes Mellitus [71]. Die genauen Ursachen und Erkrankungsmechanismen sind meist nicht voll bekannt, familiäre Häufungen und das vermehrte Vorkommen auch bei dem zweiten eineiigen Zwilling, wenn einer erkrankt ist, lassen jedoch auf genetische Prädispositionen schließen, die in Zusammenhang mit Umgebungseinflüssen (wie Ernährung, Infektionen, Noxen etc.) zur Manifestation der Erkrankung führen. Die meisten Autoimmunerkrankungen zeigen ein häufigeres Auftreten bei Frauen, was

bisher unerklärt ist [71].

Auch Impfungen, bzw. deren Adjuvantien, werden als äußerer Einfluss in Zusammenhang mit der Auslösung oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung genannt. Hierfür gibt es allerdings - nach dem „ILSI HESI Vaccines and Adjuvants Safety Project Committee“, welches 2015 zu dem Thema tagte - keine hinreichende Evidenz [72]. Auch eine Studie von Baumhackl et al. aus dem Jahr 2003 [73], welche die Auswirkungen einer FSME-Impfung auf Multiple Sklerose untersucht, konnte keinen negativen Effekt auf die Erkrankung feststellen. Aufgrund dieser theoretischen Sicherheitsbedenken bei Impfungen und des veränderten Immunsystems von Patienten mit Autoimmunerkrankungen stellt diese für uns eine spezielle Population dar.

Allerdings werden viele Autoimmunerkrankungen immunsuppressiv behandelt. Somit befinden sich viele Patienten aufgrund einer Autoimmunerkrankung unter iatrogen induzierter, sekundärer Immunschwäche. Es gibt also Überschneidungen mit dieser speziellen Population (siehe Punkt 1.4.6). Daher wurden Studien, in denen Impfungen unter therapeutischer Immunsuppression durchgeführt wurden, in die spezielle Population der „erworbenen Immundefekte“ aufgenommen.

## **1.5. Hintergrund und Rationale**

Impfungen gehören zu den wichtigsten Innovationen der modernen Medizin und leisten bei geringen Risiken einen wichtigen Beitrag zur primären Krankheitsprävention [74]. So hat auch die FSME-Impfung zu einer drastischen Reduktion der Krankheitsfälle in Endemiegebieten beigetragen [75]. Allerdings ist die Verunsicherung bei impfenden Ärzten und Impflingen groß, wenn spezielle Situationen oder Erkrankungen berücksichtigt werden müssen. Hier bleiben die Impfeempfehlungen und Herstellerangaben häufig vage, systematische Untersuchungen fehlen und es wird oft auf theoretische Bedenken verwiesen.

Die Hintergründe, warum die immunologische Reaktion auf eine Impfung in den betrachteten speziellen Populationen verändert sein kann, wurden bereits in den Kapiteln 1.4.1 bis 1.4.7 genauer beleuchtet.

Daher soll dieser systematische Review in einer standardisierten und systematischen Vorgehensweise nach dem PRISMA Statement die Immunogenität und Sicherheit der FSME-Impfung bei den besonderen Populationen (Ältere, Schwangere, Kinder nach Thymektomie, Menschen mit angeborenen und erworbenen Immundefekten, Menschen mit Autoimmunerkrankungen) zusammenfassen und damit eine evidenzbasierte Grundlage für den impfenden Arzt schaffen.

## 1.6. Ziele

Bei der Beschäftigung mit den speziellen Populationen ergaben sich einfache praktische Fragestellungen: Wenn das Immunsystem verändert ist, reagiert es dann auch anders auf die etablierten Impfungen? Ergeben sich hieraus Wirkeinheiten? Wie sicher sind die Impfungen in speziellen Populationen, oder gibt es mehr Nebenwirkungen? Lohnt sich die Impfung überhaupt, wenn ein Nutzen fraglich ist?

Daher wurde es zum Ziel dieser Arbeit, eine systematische Zusammenfassung im Sinne eines systematischen Reviews, wie in Punkt 1.2 beschrieben, der aktuellen Datenlage zur FSME-Impfung in speziellen Populationen auszuarbeiten, um so evidenzbasierte medizinische Entscheidungen zu unterstützen. Dabei wurden die „PICOS“, also „participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design“ folgendermaßen gewählt:

Die Teilnehmer sind die in Punkt 1.4.1 bis 1.4.7 beschriebenen speziellen Populationen. Als Intervention muss eine Impfung mit einem der in Punkt 1.3.4 beschriebenen Impfstoffe erfolgt sein. Verglichen wird dabei mit der Normalbevölkerung bzw. Normalpopulation ohne immunologische Einschränkungen. Die Zielkriterien wurden breit gewählt, so dass viele Aspekte der möglichen Gefährdungen oder Veränderungen abgedeckt werden. Diese sind im Einzelnen:

- Effizienz. Im Sinne von Wirtschaftlichkeit. Sie beschreibt das Verhältnis zwischen dem erreichten Erfolg und dem dafür erforderlichen Aufwand [76].
- Effektivität. Sie beschreibt das Verhältnis von erreichtem Ziel zu definiertem Ziel, also wie nahe ein erzielt Ergebnis dem angestrebten Ergebnis kommt. Dies ist unabhängig vom Aufwand [77].
- Wirksamkeit. Im Sinne von therapeutischer Wirksamkeit. Das Vermögen, den Verlauf einer Krankheit günstig zu beeinflussen [78].
- Immunogenität. Das Vermögen, eine Immunantwort des Organismus auszulösen [79].
- Nebenwirkungen. Eine neben der Hauptwirkung aufgetretene Wirkung = unerwünschte Arzneimittelwirkung [80].
- Sicherheit. Frei von unvermeidbaren Risiken, Gefahrenfreiheit [81].

Da sich im Probesuchlauf zeigte, dass es insgesamt nur wenig Literatur zu den ausgewählten speziellen Populationen in Zusammenhang mit der FSME-Impfung gibt, wurden Studien aller Designs berücksichtigt, um wenigstens minimale Evidenz für alle

Teilaspekte zu erreichen. Die Evidenzlevel in Bezug auf das Studiendesign werden im Kapitel 2 in Tabelle 8 nochmals beschrieben.

Die Entwicklung der präzisen Fragestellung zur Literatursuche wird in Kapitel 2 in Tabelle 4 hergeleitet.

Somit kann diese Arbeit einen praktischen Leitfaden für die Anwendung von FSME-Impfungen außerhalb der Normalbevölkerung für alle impfenden Ärzte und Institutionen darstellen und eine Ergänzung der gängigen Empfehlungen sein.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Das PRISMA-Statement

Mit Zunahme der Veröffentlichungen von Übersichtsarbeiten zeigte sich, dass diese sehr heterogen in Qualität und Design waren. Daher wurde 1996 von einer internationalen Arbeitsgruppe das „QUORUM Statement“ als Leitfaden entwickelt. 2005 traf sich wieder eine internationale Arbeitsgruppe, die dieses Statement zum „PRISMA-Statement“ aktualisierte und weiterentwickelte. „PRISMA“ steht für „Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses“. „PRISMA“ soll Autoren wie Herausgebern helfen, hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zu erstellen, zu identifizieren und zu bewerten. Das Statement besteht aus 27 Punkten, welche in einem Review enthalten sein sollten, sowie einem Flussdiagramm, welches vier Stufen der Erarbeitung zeigt. Zusammen stellen diese einen Leitfaden zum Erstellen eines reproduzierbaren und guten Reviews dar [82]. Beide Elemente werden in der nachfolgenden Tabelle 3 sowie der darauffolgenden Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 3:** Checkliste zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse nach [82]

Publikationsabschnitt	Item	Zusammenfassung
<b>Titel</b>		
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.
<b>Zusammenfassung</b>		
Strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen; Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.
<b>Einleitung</b>		
Hintergrund und rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design; PICOS).

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 3 Fortsetzung von vorheriger Seite

Publikationsabschnitt	Item	Zusammenfassung
<b>Methoden</b>		
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Webseite); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B. PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B. Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B. Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden einschließlich des letzten Suchdatums.
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (das heißt Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).
Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B., PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen.
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I <sup>2</sup> ) für jede Meta-Analyse.

Fortsetzung auf nächster Seite



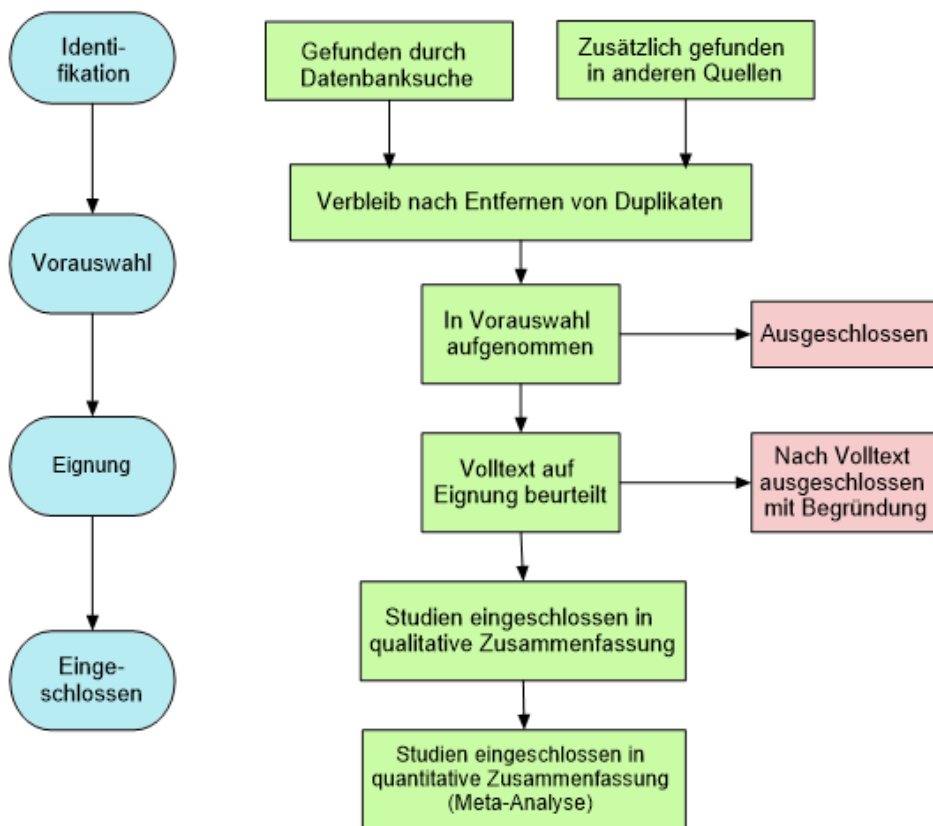
Tabelle 3 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>Publikationsabschnitt</b>	<b>Item</b>	<b>Zusammenfassung</b>
Risiko der Verzerrung über die Studien hinweg	15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien).
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.
<b>Ergebnisse</b>		
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie.
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.
Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).
<b>Diskussion</b>		
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).
Einschränkungen	25	Diskutiere Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 3 Fortsetzung von vorheriger Seite

Publikationsabschnitt	Item	Zusammenfassung
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.
<b>Finanzielle Unterstützung</b>		
Finanzielle Unterstützung	Unterstützung 27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten); Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht.



**Abbildung 1:** Flussdiagramm zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse nach [82]

## 2.2. Auswahlkriterien

Natürlich wäre es wünschenswert, wenn für einen Review hauptsächlich Studien höchster Qualität herangezogen werden könnten. So lautet auch die Empfehlung der Cochra-

ne Collaboration, möglichst randomisierte, kontrollierte Studien zu verwenden [83]. Allerdings war zu erwarten, dass zu dem von uns behandelten, speziellen Themenfeld sehr wenig Studien und Berichte existieren. Aus diesem Grund wurden Studiendesigns jeder Evidenz eingeschlossen. Daher wurden auch Studien ohne Kontrollgruppe bzw. Fallberichte für diesen Review berücksichtigt.

Die erste FSME-Impfung wurde mit dem Impfstoff FSME-Immun Inject® 1976 in Österreich zugelassen [84]. Daher wurden für diesen Review Studien und Publikationen ab 1976 berücksichtigt. Da das Augenmerk dieses Reviews auf der FSME-Impfung liegt, wurden nur Studien und Berichte eingeschlossen, in denen die Individuen auch eine Impfung erhalten hatten. Dabei muss ein Impfstoff gegen FSME verwendet worden sein, üblicherweise FSME-Immun® oder Encepur® bzw. dessen Vorläufer (z.B. FSME-Immun Inject®, TicoVac®) oder Nachfolgeprodukte.

Wie in Kapitel eins dargestellt wurde, sollten in den Studien bzw. Publikationen spezielle Populationen berücksichtigt sein, da hier die Gesamtdatenlage schwer überschaubar ist und damit Thema dieses Reviews ist. Daher wurden Arbeiten, in denen keine der in Kapitel eins genannten speziellen Populationen behandelt werden, ausgeschlossen.

Um ebenfalls der anscheinend spärlichen Datenlage Rechnung zu tragen, wurden für die Auswahl der Primärliteratur möglichst breit gestreute Endpunkte berücksichtigt: Arbeiten mit Beschreibung von Wirksamkeit (efficacy), Effektivität (effectiveness), Effizienz (efficiency), Immunogenität (immunogenicity), Sicherheit (safety) und Nebenwirkungen (side effects) wurden berücksichtigt. Dabei wurde in Kauf genommen, dass möglicherweise eine heterogene Zusammensetzung der eingeschlossenen Studien resultiert.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine nicht finanziell unterstützte Studie handelt, wurde die Literatursuche auf die frei zugängliche Datenbank Medline/ PubMed [85] beschränkt. Hierbei handelt es sich jedoch um die weltweit größte und wichtigste medizinische bibliographische Datenbank, die online frei zugänglich ist [86]. Die Suche wurde auf Artikel in deutscher und englischer Sprache beschränkt.

### **2.3. Formulierung der Fragestellung**

In Anlehnung an die Empfehlungen zur Formulierung einer Reviewfrage [4] wurden die vier Komponenten, welche in einer exakten Fragestellung enthalten sein sollten, genau definiert. Diese sind die Population, die Intervention, die Endpunkte und das Design der Studien. Gebräuchlich ist hier auch der englische Begriff der „PICOS“ (=

Population/Problem, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design). Die daraus resultierende Fragestellung für diesen Review wird in der folgenden Tabelle 4 dargestellt. Bei Betrachtung der Endpunkte muss jedoch festgestellt werden, dass eine Trennung, wie in den Definitionen suggeriert wird, nicht immer exakt möglich ist und die Darstellung der Endpunkte in den Studien auch immer mehrere Aspekte beleuchtet.

## **2.4. Informationsquellen und Suchstrategie**

Bei der Literaturrecherche wurde die Datenbank Medline/ PubMed durchsucht. PubMed ist dabei die Metadatenbank und Online-Suchmaske, unter der Literatur von Medline, Fachzeitschriften und online Büchern durchsucht werden kann [87]. Sie beinhaltet mehr als 27 Millionen Literaturstellen, wird wöchentlich aktualisiert und umfasst Literaturverweise seit 1948 [88]. PubMed wird von der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten unterhalten (US National Library of Medicine). Ihr untersteht das „National Center for Biotechnology Information (NCBI)“, welches wiederum die Datenbank „Medline“ betreibt.

Die Literatursuche fand vom 21. bis 23. Juni 2017 und zur Aktualisierung nochmals am 24. und 25. September 2019 statt. Als zusätzliche Informationsquelle wurden die Literaturangaben der eingeschlossenen Texte gesichtet, um ggf. weitere interessante Studien zu identifizieren, welche bei der Primärsuche nicht erfasst wurden. Dies erfolgte im folgenden halben Jahr während der Volltextanalyse. In der Suchmaske von PubMed wurden die Suchbegriffe mit dem Bool'schen Operator „AND“ in den in Tabelle 5 beschriebenen Kombinationen verknüpft. Es wurden immer drei Begriffe miteinander verknüpft: „Tick borne encephalitis“, ein Begriff zur Impfung („vaccination“, „inoculation“, „immunization“, „vaccine“) sowie ein Begriff zur entsprechenden speziellen Population. So wurde die Datenbank systematisch nach relevanten Textstellen durchsucht.

Hierbei wurde genutzt, dass in „Medline“ mit sogenannten „MeSH-Terms“ gearbeitet wird. Dies steht für „Medical subject headings“ und stellt ein kontrolliertes Vokabular dar, welches verwendet wird, um alle Artikel in PubMed zu katalogisieren bzw. einzuordnen [89]. Hierdurch werden gezielt alle Veröffentlichungen aufgelistet, die unter dem entsprechenden „MeSH-Term“ gelistet sind.

**Tabelle 4:** Entwicklung der Fragestellung nach Kunz/ Khan/ Kleijnen/ Antes [4]

<b>Allgemein</b>	<b>In diesem Review</b>	<b>Genauere Beschreibung</b>
Population	Spezielle Populationen	Ältere (>50J.), Schwangere, Kinder nach Thymektomie, Transplantierte, Patienten mit angeborenen Immundefekten, Patienten mit erworbenen Immundefekten, Autoimmunerkrankte
Intervention	FSME-Impfung	Mit Impfstoff FSME-Immun® oder Encepur®, Vorläufer- oder Nachfolgeimpfstoff davon.
Endpunkte	Effizienz	Im Sinne von Wirtschaftlichkeit, beschreibt das Verhältnis zwischen dem erreichten Erfolg und dem dafür erforderlichen Aufwand.
	Effektivität	Beschreibt das Verhältnis von erreichtem Ziel zu definiertem Ziel, also wie nahe ein erzielttes Ergebnis dem angestrebten Ergebnis kommt. Ist unabhängig vom Aufwand.
	Wirksamkeit	Im Sinne von therapeutischer Wirksamkeit. Vermögen, den Verlauf einer Krankheit günstig zu beeinflussen.
	Immunogenität	Vermögen, eine Immunantwort des Organismus auszulösen.
	Nebenwirkungen	Eine neben der Hauptwirkung aufgetretene Wirkung = unerwünschte Arzneimittelwirkung
Design	Sicherheit	Frei von unvermeidbaren Risiken, Gefahrenfreiheit.
	alle Studien	Alle Studien und Fallberichte, die keine Ausschlusskriterien aufweisen
Datenbank	Medline/ PubMed	
Sprachen	Englisch, Deutsch	
Fragestellung	<b>Wirksamkeit und Sicherheit der FSME-Impfung bei speziellen Populationen</b>	

**Tabelle 5:** Suchstrategie

<b>FSME</b>	<b>und</b>	<b>Impfung</b>	<b>und</b>	<b>Population</b>	<b>Anzahl der Kombinationen</b>
<b>1. FSME- Impfung und ältere Menschen</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	aged elderly older people	12
<b>2. FSME-Impfung und Schwangere</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	pregnancy pregnant gestation	12
<b>3. FSME-Impfung und thymektomierte Kinder</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	thymectomy	4
<b>4. FSME-Impfung nach Transplantation/ Stammzelltransplantation</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	transplantation grafting stem cell transplantation	12
<b>5. FSME-Impfung und Immundefekte</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	immunodeficiency immune deficiency immunosuppression	12
<b>5a) FSME-Impfung und angeborene Immundefekte</b>					

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 5 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>FSME</b>	<b>und</b>	<b>Impfung</b>	<b>und</b>	<b>Population</b>	<b>Anzahl der Kombina- tionen</b>
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	primary immunodeficiency primary immune deficiency congenital immunodeficiency congenital immune deficiency	16
<b>5b) FSME-Impfung und erworbene Immundefekte (+ spez. Fragestellungen)</b>					
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	secondary immunodeficiency secondary immune deficiency acquired immunodeficiency acquired immune deficiency HIV chemotherapy iatrogenic immunodeficiency iatrogenic immune deficiency cancer	36

**6. FSME-Impfung und Patienten mit Autoimmunerkrankungen (+spez. Fragestell.)**

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 5 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>FSME</b>	<b>und</b>	<b>Impfung</b>	<b>und</b>	<b>Population</b>	<b>Anzahl der Kombina- tionen</b>
tick borne encephalitis	AND	vaccination inoculation immunization vaccine	AND	autoimmune disease autoimmunity autoimmune disorders autoimmune dysregu- lation multiple sclerosis diabetes mellitus rheumatoid arthritis	28

Zur Verwaltung der Literatur wurde das frei zugängliche Programm Zotero in der Version 4.0.29.17 vom „Center for History and new Media“ der George Mason University Fairfax, VA, USA genutzt. Durch das Programm wurden Eintragsdubletten in der jeweiligen Subgruppe sofort erkannt und entfernt. Wurden Titel für mehrere Subgruppen identifiziert, so wurde nach der Volltextsichtung entschlossen, in welche Subgruppe die entsprechende Studie einsortiert wird. Die Volltexte konnten größtenteils kostenfrei über einen VPN-Zugang der Universität Ulm ausfindig gemacht werden. War dies nicht möglich, wurden die Volltexte über die Universitätsbibliothek Ulm beschafft. Nur in sechs Fällen konnten keinerlei Volltexte ausfindig gemacht werden. Hierbei handelte es sich um kleinere Arbeiten in ausländischen Spezialbibliotheken, auf welche auch durch Fernleihe kein Zugriff bestand.

## **2.5. Prozess der Auswahl der Studien**

In Anlehnung an das Flussdiagramm des „PRISMA“-Schemas wurden zunächst Titel und Abstract der identifizierten Literatur nach den vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und so ein Großteil der Literatur als irrelevant ausgeschlossen. Im Anschluss daran wurde von allen in der Vorauswahl verbliebenen Studien der Volltext gelesen und beurteilt. Auch hier wurden nochmals die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Ebenso wurde in diesem Schritt die in den Studien zitierte Sekundärliteratur gesichtet, die Studien im Volltext bezogen und bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Auswahl mit aufgenommen. Tabelle 6 stellt die Ein- und



Ausschlusskriterien dar. Die nun verbliebenen Studien wurden dem Prozess der Datengewinnung unterzogen.

**Tabelle 6:** Ein- und Ausschlusskriterien

<b>Komponente</b>	<b>Einschluss</b>	<b>Ausschluss</b>
Sprache	Studien in Englisch und Deutsch	Studien in anderen Sprachen
Jahr	Studien ab 1976 (Einführung Impfstoff)	Studien vor 1976
Spezies	Studien an Menschen	Tierstudien
Population	Ältere (mind. 50 Jahre alt) Schwangere Kinder nach Thymektomie Z.n. Transplantation angeborene Immundefekte erworbene Immundefekte Immundefekte allgemein Autoimmunerkrankte	keine spezielle Population
Intervention	Impfung gegen FSME (TBE) mit FSME-Immun <sup>®</sup> oder Encepur <sup>®</sup> oder einem Vorläufer-bzw. Nachfolgeimpfstoff	keine Impfung erfolgt
Endpunkt	Wirksamkeit (efficacy) Immunogenität (immunogenicity) Effektivität (effectiveness) Effizienz (efficiency) Sicherheit (safety) Nebenwirkungen (side effects)	kein Endpunkt erreicht
Studiendesign	Studien jeder Evidenz	Wissenschaftliche Zusammenfassungen, Reviews, Autorenmeinungen, unveröffentlichtes Material

## 2.6. Prozess der Datengewinnung

Als wichtigster Schritt wurde nun die als relevant identifizierte Literatur sorgfältig gesichtet und in die zuvor entworfenen Datenextraktionstabellen übernommen. Da die Endpunkte bzw. die Ein- und Ausschlusskriterien für alle Subgruppen gleich waren,

wurden auch die gleichen Elemente der Datenextraktion für alle Subgruppen der speziellen Populationen übernommen. Dieser Prozess wurde von einem zweiten Reviewer kontrolliert (Frau Prof. Dr. med. M. Prelog). Anschließend erfolgte eine Sortierung und Zusammenfassung der Daten je nach untersuchtem Endpunkt.

## 2.7. Datendetails

Die folgende Tabelle 7 zeigt alle Details der Datenextraktion, nach denen die Studien durchsucht wurden, eine Spezifizierung der entsprechenden Punkte sowie eine Erklärung, weshalb diese Punkte als wichtig erachtet und erfasst wurden. Das Evidenzlevel der Studien wurde analog der Empfehlung von Kunz/ Khan/ Kleijnen/ Antes [4] wie in Tabelle 8 dargestellt eingeteilt.

**Tabelle 7:** Elemente und Erläuterung der Datenextraktionstabelle

<b>Datenextraktions- element</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Begründung der Datenerfassung</b>
Erstautor	Erstgenannter Name der Autoren	Identifizierung der Studie,
Publikationsdatum	Jahr der Veröffentlichung in Fachzeitschrift	Einordnung des Jahres in den Kontext
Studienname	Originaltitel der Veröffentlichung	
Rationale	Begründung und Ziel der Studie	Vergleich mit den Studienergebnissen möglich
Studiendesign	Grundstruktur der Studie	Eindruck zur Qualität der Studie
Evidenzlevel	siehe Tabelle „Evidenzlevel“	
Material und Methoden	Was und wie wurde analysiert (Messung Blutwerte, Fragebogen, Analyse von Datenbanken, Patientenakte etc.)	Leichterer Vergleich mit anderen Studien
Population	Beschreibung der Studiengruppe	Welche spezielle Population?
Anzahl der Probanden	Absolute Zahl, ggf. noch in weiteren Subgruppen unterteilt (Z.B. bei verschiedenen Impfschemata).	Bewertung der Größe der Studie/ Präzision der Ergebnisse
Durchschnittliches Alter	Bezogen auf Studiengruppe, entweder von Autoren angegeben oder aus Daten berechnet.	Vergleich mit Vergleichspopulation: Unterschiede/ homogen?

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 7 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>Datenextraktions- element</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Begründung der Datenerfassung</b>
Geschlecht der Patienten	Geschlechterverteilung der Studien- gruppe.	
Vergleichspopulation	Beschreibung der Vergleichsgruppe, falls vorhanden.	Unterschiede zur Studiengruppe auf- zeigen
Anzahl der Vergleichs- population	Absolute Zahl, ggf. noch in weitere Sub- gruppen unterteilt (Z.B. bei verschiede- nen Impfschemata).	Bewertung der Größe der Studie/ Präzision der Ergebnisse
Durchschnittliches Al- ter Vergleichspopula- tion	Bezogen auf Vergleichsgruppe, entwe- der von Autoren angegeben oder aus Daten berechnet.	Vergleich mit Studienpopulation: Un- terschiede/ homogen?
Impfstoff	Name des verwendeten Impfstoffes.	Nachvollziehbarkeit der
Dosierung	Standarddosierung (1 Amp., lt Herstel- ler) oder abweichende Dosierung.	Intervention
Impfintervall/Schema	Standardimpfschema, verkürztes Impf- schema oder abweichendes Impfsche- ma. Wenn möglich Angabe der Monats- abstände lt. Autoren. Grundimmunsisie- rung oder Auffrischimpfung.	
Wirksamkeit (effective-ness, efficacy, efficien- cy, immunogenicity)	Beschreibung des Endpunktes in Zah- len bzw. Relativangaben, Analyse von den Autoren.	Erfassung des Endpunktes
Was wurde gemes- sen?	Maßzahl mit Analysemethode und Referenz-/ Normwerten	
Wann wurde gemes- sen?	Zeitpunkt der Messung (z.B. Tage nach Impfung)	
Wie hoch	Zahlenangaben Studienpopulation vs. Vergleichsgruppe	
Impf- Nebenwirkungen	Zahl und ggf. Stärke der erfassten Ne- benwirkungen	
Sicherheit	Ggf. Extraangaben zur Sicherheit	
Schlussfolgerung	Kernaussagen der Autoren bezogen auf Studienpopulation	Ermöglichung einer Zusammenfas- sung

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 7 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>Datenextraktions- element</b>	<b>Erläuterung</b>	<b>Begründung der Datenerfassung</b>
Kommentar	Gedanken/ Stichpunkte des Reviewers	Erfassung möglicher weiterer interessanter Details der Studie, erste Bewertung

**Tabelle 8:** Definition der Evidenzlevel in Abhängigkeit von der Designqualität nach Kunz/ Khan/ Kleijnen/ Antes

<b>Evidenzstufe</b>	<b>Beschreibung des Designs</b>
1	Randomisierte, kontrollierte Studie
2	Experimentelle Studie ohne Randomisierung, Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie
3	Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe: Querschnittsstudie, Vorher-Nachher-Studie, Fallserien
4	Fallberichte, Laborforschung, Expertenmeinung oder -konsens

## **2.8. Methoden zur Risikobeurteilung der Verzerrung in den einzelnen Studien**

Um zum Schluss eine Bewertung der Gesamtaussagekraft eines Reviews vornehmen zu können ist es zunächst einmal wichtig, die in dem Review berücksichtigten einzelnen Studien zu bewerten. Dabei soll möglichst zuverlässig anhand eines Fragenkataloges verschiedene Biasrisiken beurteilt und so mögliche Verzerrungen aufgedeckt werden [4]. Da in unserem Review Studien von sehr heterogenem Design berücksichtigt wurden, erschien es sinnvoll, zwei Qualitätschecklisten anzuwenden. Mehr Checklisten - z.B. für jedes Studiendesign eine - wurden nicht erstellt, da die eingeschlossene Studienanzahl nicht groß genug war und mit mehr Checklisten keine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Studien hergestellt werden konnte. Es erfolgte die Einteilung in zwei Kategorien, die sich in ihrer Struktur stark unterscheiden: 1. Interventionelle Studien und Studien mit hohen Fallzahlen, 2. Fallberichte und Fallserien. Für diese beiden Gruppen wurden die im Folgenden beschriebenen Checklisten verwendet.

### 2.8.1. Methode zur Bewertung der Studienqualität

Für eben jene Fragestellung, nämlich die Bewertung des Biasrisikos in klinischen Studien, wurde ein Manual 2016 von der Cochrane Deutschland herausgegeben [90]. Die Cochrane Collaboration ist ein unabhängiges Netzwerk von Experten, das sich für bessere Gesundheit durch bessere Informationsmöglichkeiten einsetzt. Dabei werden die von der Cochrane Collaboration herausgegebenen Arbeiten oft als Goldstandard angesehen [91]. Nach diesem Manual wird in randomisierte und nicht randomisierte Studien unterteilt und für diese zwei Gruppen je ein Tool vorgestellt, nach welchem das Verzerrungspotential in verschiedenen Punkten bewertet werden kann. Für nicht randomisierte Studien ist dies das „ACROBAT-NRSI“-Tool. Der Name steht für „A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions“. Es bezieht sich auf vergleichende Studien, ist sehr ausführlich und liefert damit eine umfangreiche Übersicht über die verschiedenen Biasrisiken.

Aufgrund der geringen Anzahl an randomisierten Studien in unserem Review, bei denen der Prozess der Randomisierung in Bezug auf die Aussagekraft bezüglich unserer Fragestellung auch eher in den Hintergrund rückt (siehe Teil Ergebnisse), wurden mit diesem Tool auch die randomisierten Studien analysiert (2 Studien). Ebenso wurde dieses Tool auch für die beiden nicht-vergleichenden Studien angewendet, da es wesentlich ausführlicher und mit seiner Begründung nachvollziehbarer ist als die ebenfalls in dem Artikel vorgestellte „Newcastle Ottawa Skale“, welche ansonsten für nicht vergleichende Studien verwendet werden kann.

Das „ACROBAT-NRSI“-Tool zeichnet sich dadurch aus, dass jede Bewertung mit einem Studienzitat und/oder einem Statement begründet werden muss und dadurch Transparent wird. Auch gehören zur Einschätzung jedes möglichen Biasrisikos (Risk of Bias, RoB) mehrere Teilfragen, so dass sich die Gesamtbewertung auf mehrere Teilaspekte stützt. Aus diesen Gründen wurde dieses Tool verwendet.

Einen Überblick über die Elemente der Biasbewertung liefert die Tabelle 9. Jede Frage wurde mit den in Tabelle 10 dargestellten Antwortmöglichkeiten beantwortet. Die Gesamtbewertung eines Teilgebietes richtet sich immer nach der am schlechtesten bewerteten Teilfrage. Behandelt eine Studie mehrere Endpunkte, so wurde das Biasrisiko für die Endpunkterfassung für jeden Endpunkt getrennt bewertet.

**Tabelle 9:** Elemente der Biasbewertung für interventionelle Studien und Studien mit großer Fallzahl

<b>1. Selection Bias und attrition (=Verlust-) Bias</b>	
Kann ein verzerrtes Ergebnis, verursacht durch jegliche Störfaktoren, ausgeschlossen werden?	Wenn Ja (J) oder wahrscheinlich ja (J?): geringes Biasrisiko → keine weiteren Fragen in 1.
Wurden die Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppe analysiert?	Diese Frage gilt nur für Kohortenstudien.
Ist es wahrscheinlich, dass die Ursachen für den Behandlungswechsel oder Studienabbruch nicht mit relevanten Störfaktoren in Verbindung stehen?	Diese Frage gilt nur für Kohortenstudien.
War die Analysemethode angemessen, um für alle relevanten Störfaktoren zu adjustieren?	Wenn keine zeitabhängigen (nur Baseline-) Störfaktoren vorliegen. Wenn diese Frage mit ja (J) oder wahrscheinlich ja (J?) beantwortet wurde, dann die beiden weiteren beantworten, sonst nicht
Wurden die adjustierten Störfaktoren valide und zuverlässig erfasst?	
Wurde eine Adjustierung für Post-Interventions-Variablen vermieden?	
War die Analysemethode angemessen, um für alle relevanten Störfaktoren zu adjustieren?	Diese zwei Fragen nur beantworten, wenn zeitabhängige Störfaktoren vorliegen (Hinweis auf attrition Bias).
Wurden die adjustierten Störvariablen valide und zuverlässig erfasst?	
<b>2. Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe</b>	
Erfolgte der Einschluss der Teilnehmer unabhängig von Intervention oder Endpunkt?	
Erfolgte der Behandlungsbeginn gleichzeitig mit der Nachbeobachtung?	
Erfolgte in der Studie eine Adjustierung im Hinblick auf selection Bias?	Nur beantworten, wenn nein (N) oder wahrscheinlich nein (N?) bei den vorigen beiden Fragen.
Wurden die Kontrollen aus derselben Grundgesamtheit ausgewählt, aus der auch die Fälle stammten?	Nur für Fall-Kontroll-Studien.
<b>3. Bias durch die Erfassung der Intervention</b>	

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 9 Fortsetzung von vorheriger Seite

---

Wurde der Interventionsstatus (Dauer, Dosierung, Schema) klar definiert?

Wurde die Information über den Interventionsstatus zum Zeitpunkt der Intervention erfasst? (oder retrospektiv?)

Erfolgte die Erfassung des Interventionsstatus unbeeinflusst vom Endpunkt?

#### 4. Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase

Lag eine Balance der relevanten Ko-Interventionen zwischen den Studiengruppen vor?

Kann der Anteil der Wechsler zu anderen Interventionen als gering betrachtet werden?

Lagen höchstens geringfügige Probleme in der Implementierung der Interventionen vor?

---

Wurde für Abweichungen in den Interventionen adjustiert? Nur beantworten, wenn nein (N) oder wahrscheinlich nein (N?) bei den drei vorigen Fragen.

#### 5. Bias durch fehlende Daten

Sind die Endpunktdaten hinreichend vollständig?

Sind die Daten zum Interventionsstatus hinreichend vollständig?

Sind die Daten zu anderen Analysevariablen hinreichend vollständig?

---

Ist der Anteil der fehlenden Daten vergleichbar zwischen den Studiengruppen? Diese beiden Fragen nur beantworten, wenn nein (N) oder wahrscheinlich nein (N?) bei den drei vorigen Fragen.

Wurden angemessene statistische Methoden eingesetzt, um für fehlende Daten zu korrigieren?

#### 6. Bias bei der Endpunkterhebung

Handelt es sich um einen objektiven Endpunkt?

Erfolgte die Endpunkterhebung verblindet in Bezug auf die Intervention?

Erfolgte die Endpunkterhebung in den Gruppen in vergleichbarer Weise?

---

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 9 Fortsetzung von vorheriger Seite

Wurden systematische Fehler bei der Endpunkterhebung identifiziert, die in Zusammenhang mit der Intervention stehen könnten?

Basierte die Definition von Fällen/ Kontrollen auf objektiven Kriterien? Nur für Fall-Kontroll-Studien.

Erfolgte die Definition von Fällen/Kontrollen in Unkenntnis des Interventionsstatus? Nur für Fall-Kontroll-Studien.

**7. Bias durch selektives Berichten von Endpunkten**

Kann selektives Berichten für multiple Endpunktmessungen ausgeschlossen werden?

Kann selektives Berichten für multiple Analysen des Interventions-Endpunkt-Zusammenhangs ausgeschlossen werden?

Kann selektives Berichten für verschiedenen Subgruppen ausgeschlossen werden?

Kann selektives Berichten für multiple Definitionen der Intervention ausgeschlossen werden? Nur für Fall-Kontroll-Studien.

**Tabelle 10:** Kriterien zur Bewertung des Biasrisikos

<b>Antwortmöglichkeit</b>	<b>Kriterium</b>
<b>Ja (J)</b>	Durch Zitat kann belegt werden, dass die Frage voll positiv beantwortet werden kann.
<b>wahrscheinlich Ja (J?)</b>	Aus dem Kontext geht hervor, dass die Frage positiv beantwortet werden kann oder teilweise/ lückenhafte Beweise für eine positive Antwort liegen vor.
<b>wahrscheinlich Nein (N?)</b>	Aus dem Kontext geht hervor, dass die Frage negativ beantwortet werden muss oder es ist nur eine sehr lückenhafte Beschreibung vorhanden, die für eine bessere Bewertung nicht ausreicht.
<b>Nein (N)</b>	Durch Zitat kann belegt werden, dass die Frage negativ beantwortet werden muss.
<b>Unklar (?)</b>	Keinerlei Stellungnahme bzw. auch aus dem Kontext geht keine Tendenz zu einer positiven oder negativen Antwort hervor.



In einem zweiten Schritt wurde nochmals für die Datensynthese eine gesonderte Einschätzung der Qualität der Erfassung von Nebenwirkungen und Sicherheit für die spezielle Population der Älteren vorgenommen (siehe Punkt 3.6.11). Hier bleibt das „ACROBAT-NRSI“-Tool nämlich oberflächlich in der Qualitätsbewertung. Die Problematik bei der Erfassung von Nebenwirkungen ist die subjektive Einschätzung des Menschen, sowohl des Probanden als auch des Untersuchers: was der eine als Schmerz wahrnimmt, ist für den anderen nur ein leichtes Jucken, was der eine als deutliche Schwellung wertet, ist für den anderen eine vernachlässigbare Erscheinung.

Da es kein objektiver Endpunkt ist, schneidet dieser im „ACROBAT-NRSI“-Tool immer schlecht ab. Es wurde daher zusätzlich bewertet, ob möglichst objektive Kriterien angewendet wurden: wurde die Temperatur standardisiert gemessen, Nebenwirkungen anhand eines Fragebogens zu bestimmten Zeitpunkten erfasst und die Probanden zusätzlich ärztlich untersucht? Waren diese Kriterien erfüllt, wurde ein „gut = +“ vergeben. Beruhte die Erfassung nur auf der subjektiven Einschätzung der Probanden und wurde nur ein Tagebuch oder Ähnliches geführt, wurde ein „befriedigend = 0“ vergeben. Als „mangelhaft = —“ wurde eingestuft, welche Studien lediglich aus der Erinnerung der Patienten besondere Vorkommnisse registrierten ohne standardisierte Erfassung.

### **2.8.2. Methode zur Bewertung der Qualität von Fallberichten**

Da sich Fallberichte und Fallserien nicht sinnvoll mit dem „ACROBAT-NRSI“ bewerten lassen, wurde hier eine eigene Qualitätscheckliste in Anlehnung an die „CARE-Guidelines“ entwickelt. „CARE“ steht für „Case-Reports“. Es handelt sich hierbei um einen von internationalen Experten entwickelten Leitfaden für die Erstellung von Fallberichten, um einheitliche Qualitätsstandards zu erzielen [92]. Um jedoch eine ebenso große Transparenz wie bei der Studienbewertung herzustellen, wurde auch hier jede Antwort mit einem Zitat begründet. Tabelle 11 zeigt die Elemente der Qualitätsbewertung dieses Reviews für die Fallberichte und Fallserien. Jede der Fragen wurde mit den in Tabelle 12 dargestellten Antwortmöglichkeiten beantwortet.

## **2.9. Beschreibung der Effektschätzer**

Übliche Effektschätzer, wie z.B. relatives Risiko (RR) oder auch Odds-Ratio (OR), lassen sich bei unserer Auswahl der Studien zunächst nicht sinnvoll anwenden, da es sich nicht um dichotome Endpunkte handelt, d.h. es gibt nicht eine exponierte und eine nicht exponierte Stichprobe, sondern wir vergleichen zwei unterschiedliche Stichproben (Normalbevölkerung und spezielle Population) nach der gleichen Exposition

**Tabelle 11:** Elemente der Qualitätsbewertung für Fallberichte

<b>Frage / Qualitätskriterium</b>
Wird der Patient die Gruppe ausreichend demographisch beschrieben?
Sind die Hauptsymptome klar beschrieben?
Gibt es eine vollständige Anamnese des Patienten/ der Fälle?
Liegt die Impfanamnese nachvollziehbar vor?
Sind bisherige Interventionen und deren Ergebnisse erfasst?
Werden die relevanten Befunde und körperlichen Untersuchungen ausreichend beschrieben?
Erfolgen Zeitangaben wichtiger Ereignisse / Interventionen?
Werden die diagnostischen Methoden beschrieben?
Sind diagnostische Herausforderungen und Limitationen beschrieben (Sprache, Kultur, Finanzen)?
Ist jede Intervention klar beschrieben und bei Änderungen Gründe angegeben?
Erfolgten Nachuntersuchungen und sind die Ergebnisse objektiv?
Werden Schwächen des Berichtes diskutiert?
Werden die gezogenen Schlussfolgerungen begründet?

**Tabelle 12:** Definition der Antwortmöglichkeiten zur Bewertung der Fallberichte

<b>Antwortmöglichkeit</b>	<b>Kriterium</b>
<b>Ja (J)</b>	Durch Zitat kann belegt werden, dass die Frage positiv beantwortet werden kann.
<b>Nein (N)</b>	Keinerlei Beschreibung zu der Frage, Qualitätskriterium wird nicht beantwortet.
<b>mäßig (m)</b>	Lückenhafte oder unzureichende Beschreibung oder spärliche Daten vorhanden.

(Impfung). Somit handelt es sich bei unseren Endpunkten um kontinuierliche Endpunkte, das heißt die gemessenen Laborwerte können eine unendliche Anzahl an Werten entlang einer kontinuierlichen Achse annehmen. Die wichtigsten Laborwerte sollen hier kurz erläutert werden.

Zum Messen der Endpunkte Wirksamkeit, Immunogenität und auch Effektivität wird häufig die Antikörperkonzentration im Blut bzw. Serum nach einer Impfung bestimmt. Ein häufig genutztes Verfahren ist der Neutralisationstest („Neutralization Test“ = NT). Hierbei werden neutralisierende Antikörper gegen das FSME-Virus im Serum nachgewiesen. Die Durchführung des Neutralisationstestes ist etwas aufwändig, da Zellkulturen angelegt werden müssen. Die Spezifität des Neutralisationstestes ist jedoch hoch, weshalb er weiterhin Anwendung findet und gerade im Bereich geringer Antikörpermengen diese noch nachweisen kann. Das Prinzip ist folgendes: Werden Virionen zu einer Zellkultur gegeben, kommt es auf Grund des zytopathischen Effektes zu einer Zellerstörung. Enthält ein Serum neutralisierende Antikörper gegen das Virus, bleiben die Zellen intakt. Nun wird das Patientenserum mehr und mehr verdünnt zu einer Zellkultur gegeben (1:2, 1:4, 1:8 usw.). Der Titer ist nun die letzte Verdünnungsstufe, bei welcher mehr als 50% des Zellrasens erhalten bleibt [93] [94].

Ebenso häufig eingesetzt werden die „Enzyme-linked Immunosorbent Assays“ (ELISA). Dies ist ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren mit enzymatischer Farbreaktion. Dabei ist das entsprechende Antigen adsorptiv an eine Mikrotiterplatte gebunden. Auf diese wird nun die Probe aufgebracht, wobei eine Antigen-Antikörperreaktion stattfindet. Nach einem Waschvorgang wird ein Enzym-gekoppelter Zweitantikörper zugegeben, der mit einem Substrat zu einer Farbreaktion führt. Die Stärke des Farbsignales ist von der Antikörperkonzentration abhängig und kann daher für den quantitativen Nachweis verwendet werden [95]. Dadurch, dass ein ELISA schneller und einfacher durchzuführen ist als der Neutralisationstest und von mehreren kommerziellen Anbietern als Kit verfügbar ist, wird er häufig in der klinischen Routine eingesetzt [96].

Zum Zwecke der Metaanalyse wurden die entsprechenden Studiendaten dichotom analysiert, so dass die Odds Ratio (= OR) berechnet werden konnte. Die Odds Ratio „ist der Quotient aus zwei Chancen“ [97] oder auf Deutsch auch „Quotenquotient“. Ausgehend von einer sogenannten 4-Felder-Tafel, in welcher man aufträgt, wie viele Probanden erkranken bzw. ein bestimmtes Merkmal aufweisen in Bezug auf eine Exposition bzw. einen Zustand, der vorhanden ist oder auch nicht, kann errechnet werden, wie viel mal so hoch die Chance ist zu erkranken bzw. das Merkmal aufzuweisen. Die Formel hierfür lautet:  $OR = (a * d) / (b * c)$ . Eine Odds Ratio genau 1 bedeutet ein

gleiches Chancenverhältnis, eine Odds Ratio größer als 1 bedeutet, dass die Population mit der Exposition bzw. dem vorhandenen Zustand ein höheres Risiko für die Erkrankung bzw. das betrachtete Merkmal hat. Bei einer Odds Ratio kleiner 1 ist es umgekehrt. Ein mathematisches Problem tritt auf, wenn b oder c „0“ ist, weil dann unter dem Bruchstrich „0“ steht und durch „0“ nicht geteilt werden darf, d.h. die Odds Ratio ist ungültig bzw. nicht berechenbar. Dies tritt vor allem bei kleinen Studien auf, wenn keiner der Vergleichsgruppe erkrankt bzw. das Merkmal aufweist. Es gibt verschiedene Lösungsmöglichkeiten, um auch in diesem Fall eine Odds Ratio berechnen zu können [98]. Eine gängige Lösung ist, die „0“ durch eine kleine Zahl zu ersetzen und diese auch zu den anderen Gruppen zu addieren. Die meisten Statistikprogramme wenden eine solche oder ähnliche Lösung an und berechnen damit auch in diesem Fall näherungsweise die Odds Ratio.

## **2.10. Methoden zur Synthese der Ergebnisse**

Zunächst wurden die eingeschlossenen Studien bezüglich ihrer Merkmale analysiert. Vor allem für die spezielle Population der Älteren wurden viele Studienmerkmale graphisch dargestellt, um einen Überblick über die identifizierte Literatur zu geben. Hierzu wurde das Programm Microsoft Excel Version 1711 aus dem Microsoft Office 365 verwendet. In den anderen Subgruppen der speziellen Populationen war dies kaum nötig, da die eingeschlossene Studienanzahl nur sehr gering war. Daher wurden hier die Merkmale deskriptiv beschrieben. Anschließend wurde, beruhend auf der Datenextraktionstabelle, für die verschiedenen speziellen Populationen die in der Fragestellung aufgeführten Teilaspekte beleuchtet und die Studien mit Aussagen zu dem betreffenden Punkt zusammengefasst. Dies geschah zunächst in Tabellenform unter ebenfalls Zuhilfenahme des Programms Microsoft Excel Version 1711 aus dem Microsoft Office 365. Auch wurden die Studien nach Studiendesign, Analysemethoden und Messzeitpunkten sortiert. So konnten Studien mit ähnlichem Design gemeinsam betrachtet und gegebenenfalls einer Metaanalyse unterzogen werden.

Für die Metaanalyse konnte, aufgrund der Anzahl der ausfindig gemachten Studien, nur die spezielle Population der Älteren herangezogen werden. Beruhend auf der Datenextraktionstabelle wurde eine vier-Felder-Tafel entwickelt: Jüngere vs. Ältere Population (somit Alter als Risikofaktor), positiver vs. negativer / grenzwertiger Impftiter. Die Studien wurden noch einmal daraufhin untersucht und die notwendigen Daten extrahiert. Hieraus konnten die Odds Ratios inklusive 95% Konfidenzintervall berechnet werden.

Die Odds Ratio wurde nach der bereits in Punkt 2.9 erläuterten Formel berechnet. Für die Berechnung der 95% Konfidenzintervalle wurde, genauso wie zur Erstellung der Forest Plots, das Programm „Comprehensive Meta Analysis (CMA)“ Version V3 der Firma Biostat aus Englewood, USA verwendet. Ebenfalls mit dieser Software wurden die Funnel Plots erstellt und die Heterogenitätsmaße berechnet.

Das 95% Konfidenzintervall (95% CI) gibt den Vertrauensbereich an und besagt, dass mit einer 95% Wahrscheinlichkeit der wahre Wert der Bevölkerung, aus der die Stichprobe stammt, in diesem Bereich liegt [97]. Je enger das Konfidenzintervall ist, desto präziser ist die Schätzung.

Ein Forest Plot ist die graphische Darstellung der Ergebnisse von mehreren Studien zur Metaanalyse [99]. Das Ergebnis jeder Einzelstudie ist als Kästchen auf einer horizontalen Achse repräsentiert, die Größe des Kästchens zeigt die Trennschärfe (statistische Aussagekraft) der Studie. Die Streubreite der Messwerte (95% Konfidenzintervall) wird mit einer horizontalen Linie durch das Kästchen wiedergegeben. Die Forest Plots wurden nach dem „Fixed-Effects“-Modell erstellt: Das „Fixed-Effect“-Modell geht von einer hohen Vergleichbarkeit der Einzelstudien einer Metaanalyse aus. Demgegenüber berücksichtigt das „Random-Effects“-Modell mehr die in der Meta-Analyse erkannte Streuung als Überlagerung von der Streuung innerhalb der Studien (Patientenbedingt) mit der Streuung zwischen den Studien (z.B. Designbedingt) [100]. Da jedoch in unserem Falle die meisten in die Metaanalyse aufgenommenen Studien aus der gleichen Forschergruppe stammen und sehr ähnlich im Aufbau sind, wurde das Fixed-Effects-Modell gewählt.

Als Maße für die Heterogenität der in die Metaanalyse aufgenommenen Studien wurden der Q-Wert nach Cochran,  $\tau^2$  nach DerSimonian/ Laird und  $I^2$  nach Higgins/ Thompson berechnet. Das Maß Q kann als „Varianz“ der Einzel-Effektschätzer bezogen auf den Meta-Schätzer verstanden werden [100].  $\tau^2$  wird als „Inter-Studien-Varianz“ bezeichnet und kann direkt aus Cochran's Q berechnet werden. Hierbei wird auf einen Wertebereich größer-gleich 0 transformiert [100]. Aus Cochran's Q kann außerdem das Maß  $I^2$  berechnet werden, welches auf einen Wertebereich zwischen 0 und 100% normiert ist. Es dient zur Quantifizierung der vorliegenden Heterogenität.  $I^2$  kann interpretiert werden als das Verhältnis der Varianz zwischen den Studien zur totalen Varianz in der Metaanalyse. Je größer  $I^2$ , desto größer die Heterogenität innerhalb der Meta-Analyse [100].

## 2.11. Beurteilung des Risikos der Verzerrung über die Studien hinweg

Um die Aussagekraft des systematischen Reviews und die Richtigkeit seiner Ergebnisse einschätzen zu können, sollten mögliche Biasformen für den Review selbst geprüft und eingeschätzt werden [82] [4]. Wenn zum Beispiel durch einen systematischen Fehler nur Studien mit Ergebnissen einer Richtung auffindig gemacht werden konnten, ein guter Teil relevanter Literatur jedoch außer Acht gelassen wurde, so ist auch die Aussage des Reviews in eine Richtung verzerrt. Die wichtigsten Biasformen, die eine Verzerrung der Ergebnisse eines Reviews hervorrufen können, sind in der folgenden Tabelle 13 dargestellt. Anhand dieser Tabelle wurde das Review im Ergebnisteil geprüft und eine Einschätzung zum möglichen Verzerrungspotential abgegeben.

Zusätzlich wurde für die in die Metaanalyse aufgenommenen Studien ein Funnel Plot erstellt. Ein Funnel Plot oder auch Trichterdiagramm ist eine Grafik, die es ermöglicht, die Metaanalyse auf den Publikationsbias hin zu überprüfen. Hierbei wird der Behandlungseffekt auf der x-Achse - in unserem Fall die Odds Ratio, und zur besseren Übersicht der Logarithmus hiervon - gegen den Standardfehler auf der y-Achse aufgetragen [101]. Der Standardfehler ist ein Maß für die Abweichung des Stichprobenmittelwertes von dem tatsächlichen Mittelwert und wird hierfür berechnet. Der Standardfehler ist definiert als Quotient aus der Standardabweichung der Stichprobe und der Wurzel aus dem Stichprobenumfang [102]. Damit ist der Standardfehler direkt von der Studiengröße abhängig. Studien mit großer Stichprobe bzw. Teilnehmerzahl haben somit einen kleineren Standardfehler. Damit das Diagramm dem Trichter entspricht, wird die Einteilung der y-Achse vertauscht, d.h. die „0“ steht oben. Die einzelnen Studien stellen nun die Punkte unter einem umgedrehten Trichter dar. Entsteht eine symmetrische Form, so spricht dies für eine ausgewogene Studienveröffentlichung, welche die Ergebnisse im Rahmen der natürlichen statistischen Streuung abbildet. Ist das Bild asymmetrisch oder scheint ein Teil zu fehlen, so spricht dies stark für nicht veröffentlichte (oder nicht durchgeführte) Studien mit gegenteiligen Ergebnissen [103].

**Tabelle 13:** Kriterien zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über die Studien hinweg nach Kunz/Khan/Kleijnen/Antes [4]

<b>Biasform</b>	<b>Beschreibung</b>
Publikationsbias	Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Publikationswahrscheinlichkeit einer Studie und der statistischen Signifikanz ihrer Ergebnisse. Studien ohne signifikantes Ergebnis werden seltener veröffentlicht. Studien, deren Ergebnis von der gängigen Lehrmeinung abweicht, werden seltener publiziert
Sprachbias	Studien mit positivem Ergebnis werden häufiger in Englisch publiziert, Studien mit negativem oder nicht signifikantem Ergebnis häufiger in Landessprachen.
Mehrfachpublikationsbias	Studien mit signifikantem Ergebnis werden mit hoher Wahrscheinlichkeit in mehreren Fachzeitschriften veröffentlicht.
Reviewerbias	Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien unterliegt dem Autor, Subjektivität ist nicht voll auszuschließen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Auswahl der Studien

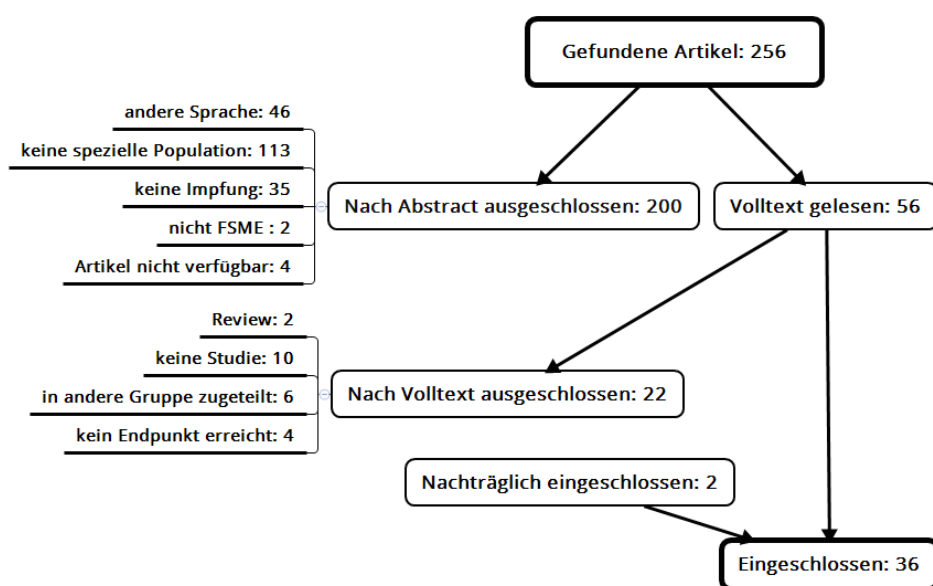
Der in Kapitel 2.4 näher beschriebene Suchprozess ergab nach automatischer Entfernung der Duplikate in den Subgruppen die in den folgenden Flussdiagrammen oben aufgezeigte Gesamt-Trefferanzahl. Mit Hilfe der in Kapitel 2.5 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Vorauswahl getroffen. Nach Lesen des Volltextes aller Publikationen der Vorauswahl verblieb nach begründetem Ausschluss die unten im jeweiligen Flussdiagramm dargestellte Anzahl von Studien. Diese wurde ergänzt durch nachträglich eingeschlossene Studien: Bei der Sichtung der Referenzliteratur der Volltexte wurde bei passenden Ein- und Ausschlusskriterien ebenfalls der Volltext bezogen und nochmals geprüft. Passten auch hier die Ein- und Ausschlusskriterien, wurde die Studie mit aufgenommen. Der Prozess der Prüfung der Sekundärliteratur ist also damit dem der Primärliteratur gleich. Auf diese Weise konnten in der Subgruppe der Älteren zwei weitere Studien eingeschlossen werden (Abbildung 2). In den anderen Subgruppen ergab die Durchsicht der Sekundärliteratur keine neuen Treffer. Eine tabellarische Auflistung der begründet ausgeschlossenen Studien findet sich im Anhang in Tabelle A1: „Begründet ausgeschlossene Studien“.

Wie in Abbildung 3 dargestellt ist, ergab der oben beschriebenen Suchprozess für die Subgruppe der Schwangeren keine eingeschlossenen Studien. Daher entfällt dieser Punkt für die weitere Bearbeitung.

Ebenso ergab die Suche nach „allgemeinen Immundefekten“ keine zusätzlichen Treffer, wie Abbildung 6 zu entnehmen ist. Die Suche nach angeborenen und erworbenen Immundefekten - wie in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt - war hier genügend weit gefasst, so dass nur noch gleiche Treffer erzielt wurden, welche als Duplikate gelöscht wurden. Daher wird im Folgenden dieser Zusatzpunkt nicht mehr verfolgt.

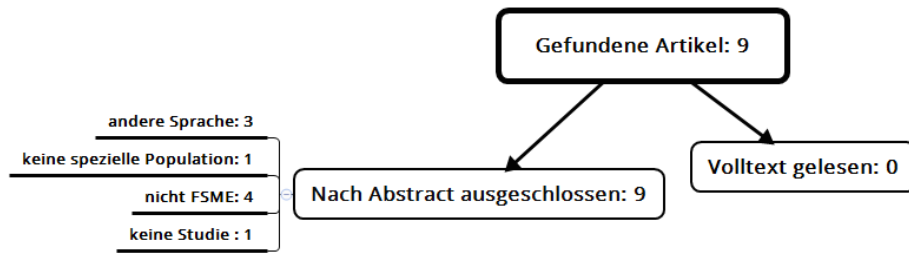
Der Abbildung 2 kann entnommen werden, dass der Suchprozess für diese spezielle Population die meisten Treffer ergab.

Hingegen stellen die Flussdiagramme in den Abbildungen 7, 8 und 9 dar, dass es zu den Populationen der Menschen mit Autoimmunerkrankungen, der thymektomierten Kinder und der Transplantierten insgesamt nur wenig Studien gibt. Bei der Subgruppe der Menschen mit Autoimmunerkrankungen überschneiden sich die Treffer mit den Treffern zu anderen speziellen Populationen, so dass einige Studien entsprechend anders zugeteilt wurden (Abbildung 7).

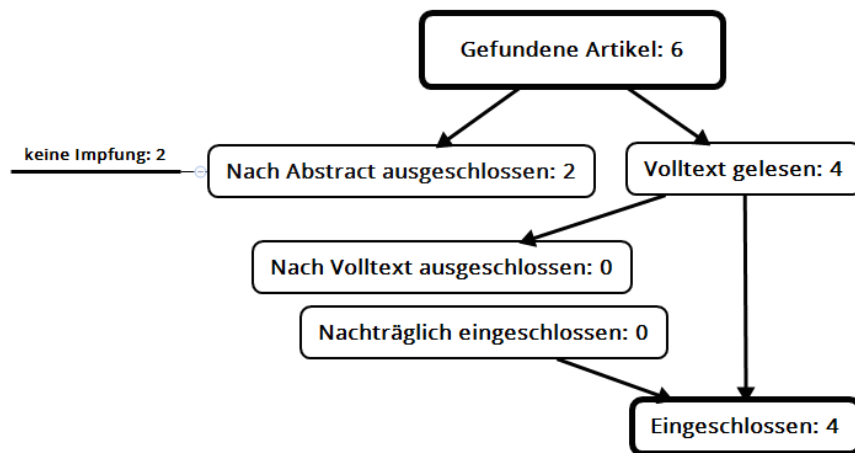


**Abbildung 2:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Älteren

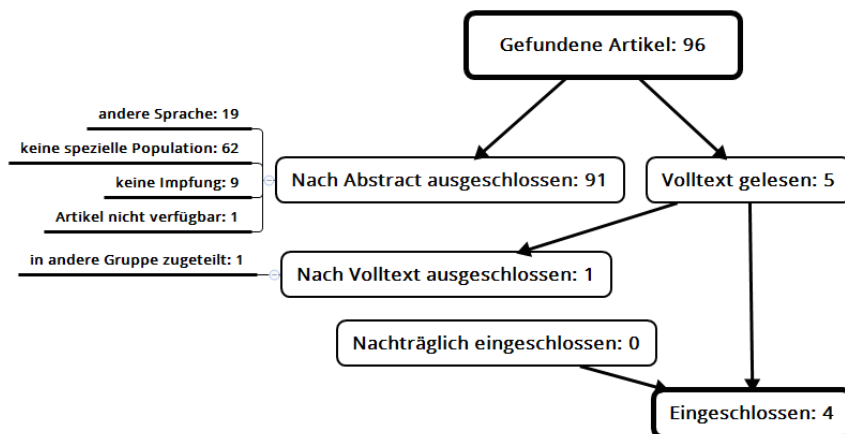




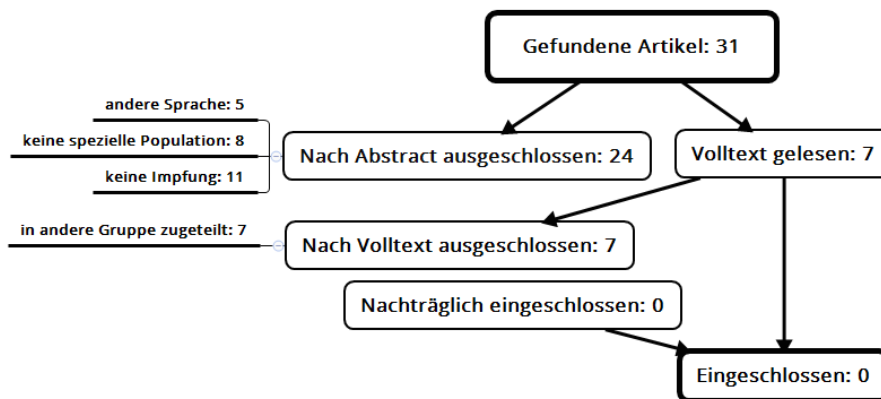
**Abbildung 3:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Schwangeren



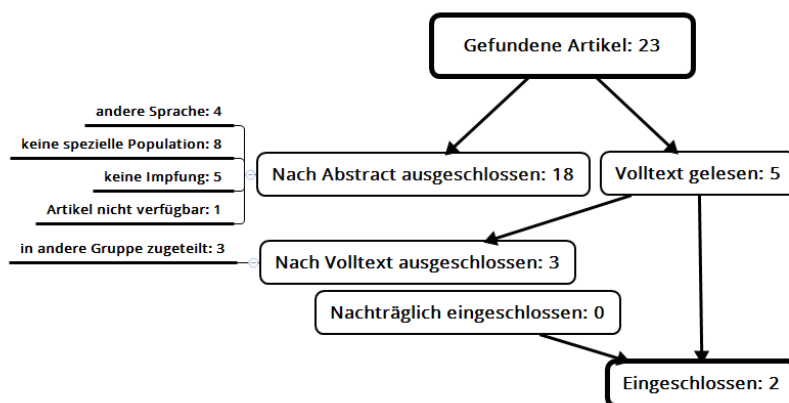
**Abbildung 4:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit angeborenen Immundefekten



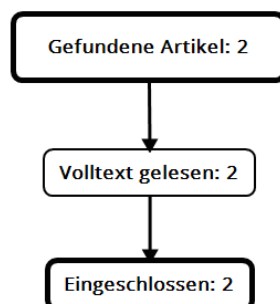
**Abbildung 5:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit erworbenen Immundefekten



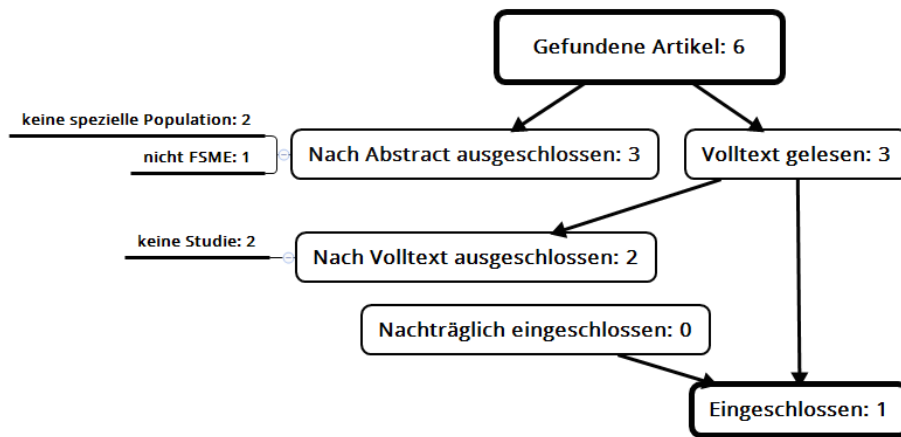
**Abbildung 6:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit Immundefekten



**Abbildung 7:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit Autoimmunerkrankungen



**Abbildung 8:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Thymektomierten

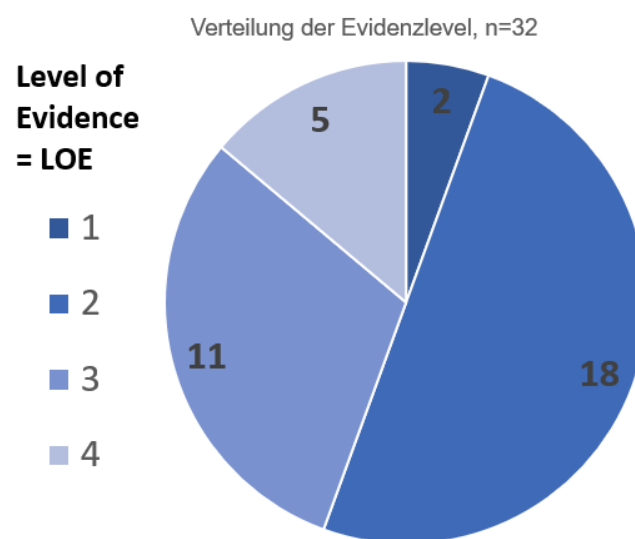


**Abbildung 9:** Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Transplantierten

## 3.2. Studienmerkmale

### 3.2.1. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Älteren

**Studiendesign** Bei den 36 eingeschlossenen Studien handelt es sich um 2 randomisierte, kontrollierte Studien [104] [105], 17 Kohortenstudien und Follow-up-Berichte - davon jedoch eine Studie ohne Kontrollgruppe [106] - 2 Fall-Kontroll-Studien [107] [34], 7 Prävalenz-/ Querschnittstudien, 3 Fallsammlungen/-serien [108] [109] und 5 Fallberichte. Aufgeschlüsselt nach Evidenzlevel ergibt sich das folgende Schaubild der Abbildung 10 welches verdeutlicht, dass mehr als die Hälfte der Studien dem Evidenzlevel 1 und 2 angehören.



**Abbildung 10:** Verteilung der Evidenzlevel der Studien zur speziellen Population der Älteren

Es fällt auf, dass nur sieben Studien im Titel explizit die spezielle Population der Älteren erwähnen und damit diese primär als Studienpopulation geplant hatten. Diese sieben Studien sind daher nochmals in der folgenden Tabelle 14 zusammengefasst. Dazu kommen die fünf Fallberichte, welche von Personen, die älter als 50 Jahre sind, handeln.

Bei den übrigen Studien stellt die spezielle Population der Älteren nur eine Subgruppe der gesamten Studienpopulation dar und wird entsprechend mit anderen Subgruppen verglichen. Bei drei Studien – darunter die beiden randomisierten, kontrollierten Studien und die Fall-Kontroll-Studie [104] [105] [107] - ist es so, dass die Älteren keine eigene Subgruppe darstellen, sondern die Gesamt-Studiengruppe auch Ältere enthält. Ein Vergleich der Älteren mit anderen Populationen ist nicht differenziert möglich.

Nach Rücksprache mit dem zweiten Reviewer wurden diese Studien dennoch eingeschlossen, da auch hier Aussagen zu bestimmten Endpunkten möglich sind.

**Tabelle 14:** Studien mit dem Hauptthema „ältere Population“ (Grün: Evidenzlevel 2, Rot: Evidenzlevel 3)

<b>Autor, Jahr, Referenz</b>	<b>Rationale</b>
Biro u. Regius, 1985 [30] Stiasny et al., 2012 [31]	Untersuchung der spezifischen Antikörper-Bildung im Alter. Weitere Untersuchung der Alterseffekte auf das Immunsystem. Qualität der Antikörper im Alter herabgesetzt?
Weinberger et al., 2010 [32]	Keine Daten der Immunantwort auf Impfung in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen vorhanden. Findung des optimalen Booster-Intervalls.
Aberle et al., 2013 [110]	Wenig Wissen über die Initiierung von Memory-B-Zellen im Alter, genauere Analyse der Ursache der schwächeren Antikörper-Produktion im Alter.
Lindblom et al., 2014 [111] Hainz et al., 2005 [112]	Welche Faktoren beeinflussen den Impfschutz im Alter? Untersuchung der Immunantwort auf Impfung gegen Tetanus und FSME bei Älteren.
Jilkova et al., 2009 [106]	Ermittlung des Anteils an >60-Jährigen mit insuffizienter Immunantwort nach 2 Impfungen

**Alter** Nur wenige Studien geben ein durchschnittliches Alter für die Studiengruppe bzw. die Subgruppen an. Vor allem die Studien, in denen es um die Normalbevölkerung geht, teilen häufig ihre Studienpopulation in Altersdekaden ein und geben dann nur an, wie viele Probanden pro Dekade eingeschlossen wurden. In den fünf Fallberichten sowie den zwei Fallsammlungen gibt es exakte Altersangaben der Patienten. Die folgende Tabelle 15 zeigt die Studien mit Angabe des durchschnittlichen Alters der Studiengruppe inklusive der beiden Fallsammlungen. Auf die Auflistung der Fallberichte wurde verzichtet.

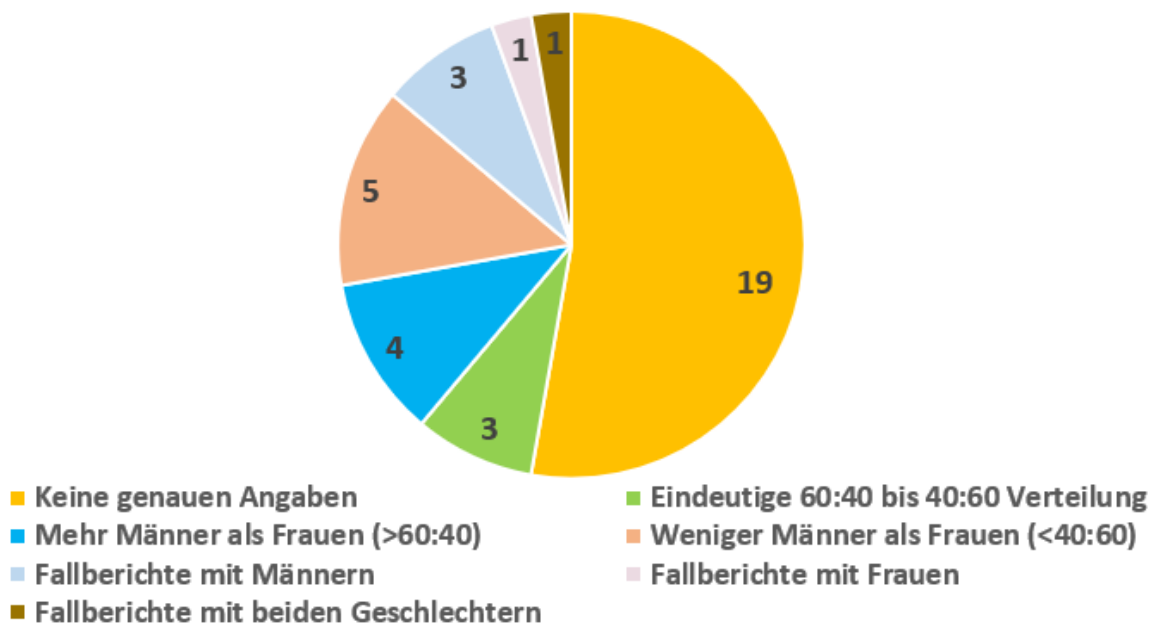
**Geschlecht** Bezüglich der Geschlechterverteilung sind die Angaben häufig vage. Viele Studien geben die Geschlechterverteilung nur über die Gesamtstudienpopulation hinweg oder ungenau an, so dass für die Subgruppe der Älteren keine Angabe der Geschlechterverteilung möglich ist. Lindblom et al. [111] beschreiben, dass gerade bei Studien mit Freiwilligen häufig die Geschlechterverteilung zugunsten von Frauen verschoben ist, da diese insgesamt mehr Zeit haben und Arztbesuche eher wertschätzen

**Tabelle 15:** Studien mit Angabe des durchschnittlichen Alters (Grün: Evidenzlevel 2, Rot: Evidenzlevel 3)

<b>Autor, Jahr, Referenz</b>	<b>Population</b>	<b>Ø Alter in Jahren</b>
Rendi-Wagner et al., 2007 [113]	Geimpfte Normalbevölkerung >50 Jahre, 1. Messung nach 2 Jahren, 2. Messung nach 3 Jahren	1. 61.2±6.9 2. 60.9±6.7
Stiasny et al., 2009 [107]	An FSME erkrankte, zuvor geimpfte Personen	54
Weinberger et al., 2010 [32]	Gesunde Ältere 1. 50-59 Jahre 2. 60-69 Jahre 3. >69 Jahre	1. 58,5; 2. 65 3. 76,5
Rendi-Wagner et al., 2004 [114]	Gesunde Ältere >50 Jahre, die vor mehr als 3 Jahren GI oder Booster erhalten haben	60
Schosser et al., 2014 [115]	Freiwillige Probanden	61
Lotrič-Furlan et al., 2017 [34]	Geimpfte, die an FSME erkrankten	59
Shedrawy et al., 2018 [116]	Durchschnittliche 50-Jährige	50
Lindblom et al., 2014 [111]	Normalbevölkerung Åland, Schweden	61
Rendi-Wagner et al., 2004 [117]	Freiwillige Gesunde >3 Jahre nach Impfung, >=50 Jahre	60,8±7,3
Jilkova et al., 2009 [106]	>60 Jahre, nach Grundimmunisierung mit 2 von 3 Gaben	68/67 (FSME-Immun®/Encepur®)
Grgič-Vitek et al., 2010 [108]	Mutmaßlich an FSME-Erkrankte trotz Impfung	72,3
Andersson et al., 2010 [109]	Nach regulärem Impfplan Geimpfte, die an FSME erkrankt sind	59
Lenhard et al., 2018 [118]	>= 50 Jahre, zuvor geimpfte, an FSME erkrankt Personen	59

als Männer und daher auch eher bereit sind, in Studien mitzuwirken. Umgekehrt verhält es sich bei den Fallberichten, die hauptsächlich von Erkrankungsfällen handeln. Hier sind häufiger Männer betroffen. Dies deckt sich mit den Zahlen des Robert-Koch-Institutes aus Deutschland, wie z.B. im „Epidemiologischen Bulletin“ aus April 2017 für die Erkrankungen in 2016 veröffentlicht [119]. Als Ursache wird vermutet, dass Männer häufiger in Risikogebieten berufstätig sind und auch etwas häufiger als Frauen Freizeit-Outdooraktivitäten nachgehen. Dies ist jedoch nicht durch Studien belegt. Das folgende Diagramm gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung in unseren Studien.

Angabe der Geschlechtergewichtung



**Abbildung 11:** Verteilung der Geschlechter in den Studien zur speziellen Population der Älteren, jeweils Anzahl der Studien mit entsprechender Verteilung

**Anzahl der Probanden** Die Gesamtzahl der älteren Probanden über alle Studien hinweg beträgt 5915, demgegenüber stehen 15999 Individuen der Vergleichspopulation. Nur in vier Studien konnte keine Probandenanzahl angegeben werden: 1. Bei der Studie von Ehrlich et al. aus dem Jahr 2003 [104], hier erfolgt keine Aufschlüsselung der Probanden nach Alterssubgruppen, es sind insgesamt 405 im Alter von 16 bis 65 Jahren. 2. Bei der Studie von Heinz et al. aus dem Jahr 2007 [120], hier geht es um die

Feldefektivität und es wurde aus jährlichen repräsentativen Umfragen auf die Allgemeinbevölkerung hochgerechnet, genauere Zahlenangaben erfolgen nicht im Text. 3. Bei der Studie von Shedrawy et al. aus dem Jahr 2018 [116], welche eine theoretische Studie mit Rechnung der Kosten für bestimmte Altersstufen darstellt und daher keine Probandenanzahl aufweist. 4. Die Studie von Erber und Schmitt aus dem Jahr 2018 [121], welche eine europaweite Befragung darstellt und leider die hohe Teilnehmerzahl nicht nach Alterssubgruppen aufschlüsselt.

Fünf Studien stechen mit einer hohen Probandenanzahl deutlich heraus:

1. Die Studien von Jacob und Kostev aus dem Jahr 2017 [122]. Hier geht es um die Impfcompliance. In dieser Querschnittsstudie wurde die ICD-10-Verschlüsselung (= „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“, 10. Revision) sowie Rezeptverschreibung von Kinder- und Allgemeinärzten analysiert. Mit 3060 Fällen in der Gruppe der Älteren sowie 8400 Fällen in der Vergleichsgruppe jünger als 50 Jahre ist dies die Studie mit der mit Abstand größten, nach Alter aufgeschlüsselten Probandenanzahl.

2. Die Studie von Schosser et al. aus dem Jahr 2014 [115]. Hier geht es um den Effekt einer einzelnen Booster-Impfung. In Impfzentren wurden Blutproben von zur Impfung vorgesehenen Probanden genommen. Damit konnte eine hohe Probandenanzahl rekrutiert werden. Mit 411 Probanden, die mindestens 50 Jahre alt waren und 704 Probanden, die jünger als 50 Jahre alt waren ist dies die zweitstärkste Studienpopulation.
3. Mit 425 Älteren und 109 Jüngeren eingeschlossenen Individuen ist die Querschnittsstudie von Lindblom et al. aus dem Jahr 2014 [111] ebenfalls sehr teilnehmerstark. Hier wird die Frage untersucht, welche Faktoren den Impfschutz im Alter beeinflussen. Die Forscher wählten daher eine deutlich größere Studiengruppe als Vergleichsgruppe aus.

4. Die Querschnittsstudie von Hainz et al. aus dem Jahr 2005 [112] gehört in diese Gruppe. Mit insgesamt 734 Teilnehmern, die sich auf 330 in der älteren Studiengruppe und 404 in der jüngeren Vergleichsgruppe verteilen, wird hier die Immunantwort auf eine Impfung gegen Tetanus und FSME bei Älteren untersucht.

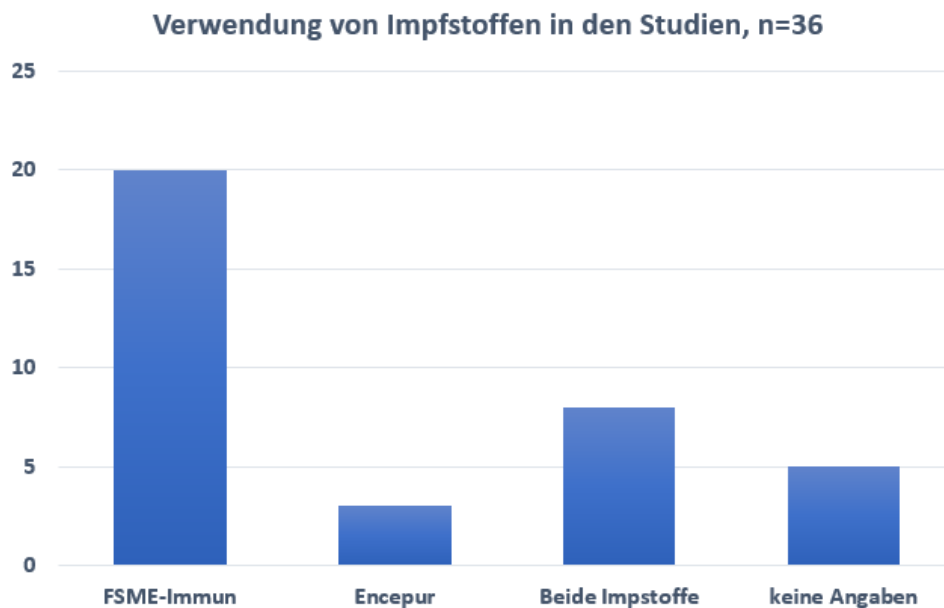
5. Die Querschnittsstudie von Erber und Schmitt aus dem Jahr 2018 [121], welche Europaweit mehr als 26 000 Teilnehmer aufweist. Die Autoren stellen jedoch nicht die Teilnehmerzahlen nach Altersstufen getrennt dar, weshalb keine Aussage zu der Zahl der Älteren in dieser Studie getroffen werden kann.

Zusammenfassend handelt es sich zwar bei der Studie von Schosser et al. um eine prospektive Kohortenstudie, aufgrund des nicht-interventionellen Designs und den weit gefassten Ein- und Ausschlusskriterien konnte diese Studie jedoch relativ leicht



viele Patienten rekrutieren. Die vier anderen Studien haben das typische Design von Querschnittsstudien mit hohen Teilnehmerzahlen und Messungen nur zu einem Zeitpunkt.

**Impfstoff** Von den 36 Studien wurde in 20 ausschließlich FSME-Immun<sup>®</sup> verwendet, in 3 ausschließlich Encepur<sup>®</sup>, in 8 wurden beide Impfstoffe verwendet und in 5 gibt es keine Angaben zum Impfstoff. Bis auf eine Ausnahme – Ehrlich et al., 2003 [104], hier handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie zum neuen FSME-Immun-Impfstoff - verwenden alle Studien die Standard-Impfkonzentration.



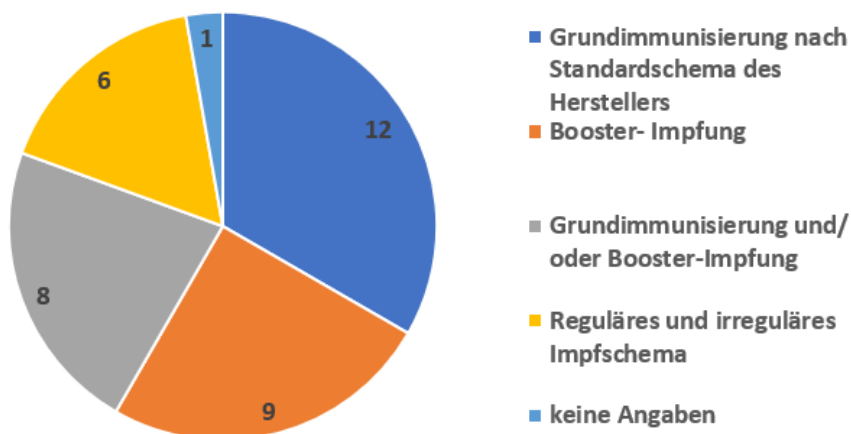
**Abbildung 12:** Verteilung der verwendeten Impfstoffe in den Studien zur speziellen Population der Älteren, dargestellt als Anzahl der Studien

**Impfschema** Das folgende Diagramm 13 zeigt eine Aufschlüsselung der Studien nach verwendetem Impfschema. Lediglich in einem Fallbericht [123] findet sich keine Angabe zum Impfschema sondern nur zum Impfstoff. In allen anderen Artikeln finden sich genaue Angaben. Das Tortendiagramm stellt dar, dass aufgrund der Vielzahl der verwendeten Impfschemata die Grundlage der Daten nicht einheitlich ist. In vielen Studien werden Daten nach mehreren Arten verwendeter Impfschemata erhoben: in 8 Studien entweder nach Grundimmunisierung oder Booster, in 6 Studien nach regulärem oder irregulärem Impfschema. Die sechs Studien, welche reguläres und irreguläres Impfschema beinhalten, erfassen lediglich retrospektiv jegliche Impfungen der

Probanden. Daher muss man genau prüfen, ob die Vergleichbarkeit innerhalb der Studien gegeben ist sowie auch die Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Von den 9 Studien, welche als Studienintervention eine Boosterimpfung einsetzen, berichten 7 von einer erfolgten Grundimmunisierung nach Standard- oder Schnellimmunisierungsschema in der Anamnese der Patienten. In zwei Studien wird ein Booster nach einem vorab irregulären Impfschema verabreicht [124] [115]. Drei Studien gehen genauer auf irreguläre Impfschemata ein:

1. Die Beschreibung einer Fallserie von Grgič-Vitek et al. aus dem Jahr 2010 [108] untersucht Erkrankungsfälle in Abhängigkeit vom Impfschema.
2. Die Querschnittsstudie von Heinz et al. aus dem Jahr 2007 [120] untersucht die Feldeffektivität und teilt in fünf Subgruppen in Abhängigkeit von den erfolgten Impfungen ein.
3. Die Fall-Kontroll-Studie von Stiasny et al. aus dem Jahr 2009 [107], welche die Antikörperantwort auf Erkrankung an FSME nach mindestens einer Impfung untersucht.

Verteilung der Studien nach Anwendung von Impfschemata, n=36



**Abbildung 13:** Verteilung der verwendeten Impfschemata in den Studien zur speziellen Population der Älteren

**Endpunkt** Wie bereits in Punkt 2.3 beschrieben wurde, lassen sich die Endpunkte nicht immer sauber trennen. Trotzdem kann eine Aufschlüsselung anhand der Schwerpunktaussagen und gemessenen Parameter getroffen werden.

Eine Studie behandelt den Endpunkt Effizienz, da hier die Kosten gegenüber dem Nutzen der FSME-Impfung berechnet werden [116].

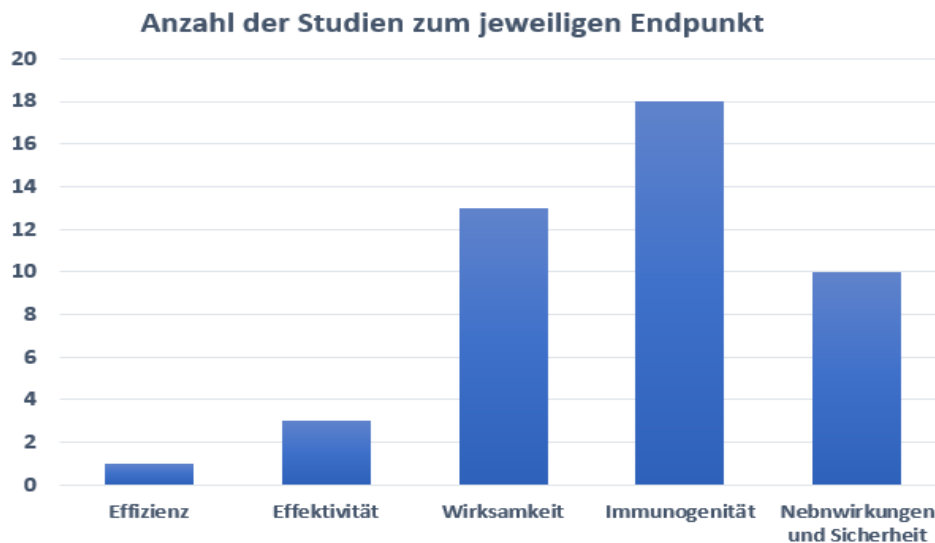
Nimmt man an, dass die Wirksamkeit einer Impfung mit Aufbau einer genügenden Antikörperkonzentration gegeben ist, so beschreibt die Seropositivitätsrate am besten die Wirksamkeit der Impfung. Dieser Endpunkt wird in 7 der vergleichenden Studien beschrieben. Außerdem beschäftigen sich die Kohortenstudie von Lotrič-Furlan et al.[34], drei Fallsammlungen sowie vier von fünf Fallberichten mit dem Thema „Erkrankung trotz Impfung“, welches ein Versagen der Wirksamkeit darstellt.

Das Thema Immunogenität hat sehr verschiedene Maßzahlen der Beschreibung. Am häufigsten erfolgt die quantitative Messung von Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM) und daraus die Berechnung verschiedener Parameter wie dem geometrischen mittleren Titer (GMT, „geometric mean titer“) und geometrische mittlere Konzentration (GMC, „geometric mean concentration“). Quantitative Messungen von solchen oder anderen immunologischen Größen nach Impfung wurden in 18 der 32 Studien durchgeführt.

Drei Studien können dem Endpunkt Effektivität zugeordnet werden, da sie Zahlen liefern, die das Erreichte zu dem optimalen Ziel (100 % Impfcompliance bzw. 100 % Feldeffektivität) beschreiben. Dies sind die Studien von Jacob und Kostev aus dem Jahr 2017 [122] und Erber und Schmitt aus dem Jahr 2018 [121], bei denen es um die Compliance bei der Impfung und damit um die Impfraten in der Bevölkerung geht. Bei der Studie von Heinz et al. aus dem Jahr 2007 [120] geht es um die Feldeffektivität der FSME-Impfung.

Bei der Behandlung des Themas „Nebenwirkungen“ werden zunächst zwei Kategorien von Studien unterschieden: Diejenigen, welche diesen Endpunkt als Hauptthema alleinig oder in Kombination mit einem anderen Endpunkt behandeln und solche, welche nur als Nebenthema zusätzlich Impfnebenwirkungen erfasst haben. Eine Aufschlüsselung dazu findet sich in Tabelle 27 im Kapitel 3.6.11. Dies spielt eine Rolle, da die Prozentzahlen von erfassten Nebenwirkungen stark schwanken: einige Studien zeigen penibel jede kleine Änderung des Befindens der Probanden auf, andere nur grob deutliche, von den Impfungen erinnerliche Nebenwirkungen. Insgesamt beschreiben 10 Studien den Endpunkt Nebenwirkungen, davon jedoch nur fünf Studien diesen als Hauptendpunkt [123][125][126][105][104]. Dabei erfüllt die Studie von Grzeszczuk et al. aus dem Jahr 1998 nicht die nötigen Qualitätskriterien für eine ausreichende Beschreibung des Endpunktes. Somit liefern nur die anderen vier Studien eine ausreichende Datenqualität zur Nebenwirkungs- und Sicherheitsbeurteilung. Da der Endpunkt „Sicherheit“ eng mit dem Thema „Nebenwirkungen“ verknüpft ist und keine Studie diesen Punkt alleinig betrachtet, wird dies im Folgenden gemeinsam analysiert. Das folgende Diagramm 14 stellt die Anzahl der Studien, welche den jeweiligen End-

punkt behandeln, graphisch dar.

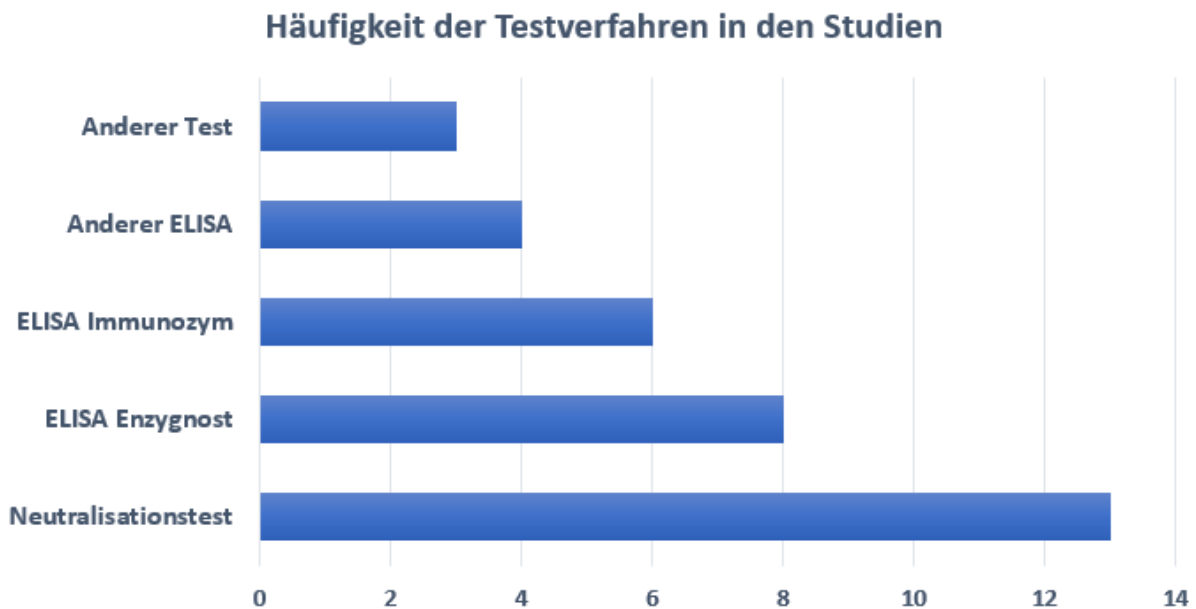


**Abbildung 14:** Häufigkeit der analysierten Endpunkte zur speziellen Population der Älteren

**Zeitpunkt der Messung** In diesem Punkt sind die Studien sehr uneinheitlich, was die Vergleichbarkeit erheblich beeinträchtigt. Bei den prospektiven Studien überwiegt eine Messung per Blutprobe vier Wochen nach einer Boosterimpfung oder Grundimmunisierung. Je nach Studiendesign schwankt der Messzeitraum jedoch zwischen 3 bis 12 Wochen nach einer Impfung. Die Follow-up-Studien messen meist nach einem definierten Zeitpunkt nach mehreren Jahren nochmals. Bei den retrospektiven Querschnittsstudien ist der Messzeitpunkt fix, dafür die vergangene Zeit nach der letzten Impfung variabel.

**Messmethoden** Ohne Berücksichtigung der 5 Fallberichte und 3 Fallsammlungen sowie der 5 Studien, welche definitiv andere Endpunkte messen, verbleiben 23 Studien, die als Endpunkt Wirksamkeit oder Immunogenität behandeln und eine Blutprobe der Probanden analysieren. In vielen Studien werden zwei oder mehr Messverfahren angewendet, daher sind Mehrfachzählungen möglich. Die häufigsten angewendeten Verfahren sind die Bestimmung von IgG mittels ELISA oder der Antikörpertiter mittels Neutralisations-Test. Am Häufigsten werden folgende zwei ELISA angewendet: der Immunozyt<sup>®</sup> (Progen Biotechnik, Heidelberg, Deutschland) und der Enzygnost<sup>®</sup> (Dade Behring, Marburg, Deutschland). Der Immunozyt<sup>®</sup> (Progen Biotechnik, Heidelberg, Deutschland) wird in 6 Studien angewendet, der Enzygnost<sup>®</sup> (Dade Behring,

Marburg, Deutschland) in 8 Studien. In 4 Studien werden andere ELISA angewendet (z.B. sog. „In-House-Tests“ von den Instituten). Am häufigsten findet die Antikörperbestimmung mittels Neutralisations-Test Anwendung, nämlich in 13 Studien. Drei Studien messen abweichende Parameter, welche in keiner anderen Studien Anwendung finden ([30][127][110]).



**Abbildung 15:** Häufigkeit der verwendeten Tests in den Studien zur speziellen Population der Älteren

### 3.2.2. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie

Bei den beiden identifizierten Studien von Zlamy et al. aus 2010 und Prelog et al. aus 2008 [128] [38] handelt es sich um prospektive Studien, welche die gleiche Population untersuchen. Die Studie von Zlamy et al. ist die Langzeit-Follow-Up- Studie zu der Kohortenstudie von Prelog et al.. Beide analysieren eine relativ kleine Stichprobe von 22 bzw. 17 Probanden im Follow up und vergleichen mit einer gesunden, nicht thymektomierten, altersgleichen Kontrollgruppe. Dabei messen beide Studien mit dem ELISA Enzygnost® (Dade Behring, Marburg, Deutschland) die quantitativen Antikörperlevel und beschreiben so den Endpunkt Immunogenität. Die Studie von Prelog et al. misst 8 bzw. 48 Wochen nach Beginn einer Grundimmunsisierung mit FSME-Immun-Junior®, die Studie von Zlamy et misst 220 Wochen danach. Die Studie von Prelog et al. behandelt zusätzlich noch den Endpunkt Sicherheit und Nebenwirkungen.

### **3.2.3. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Schwangeren**

Da zu dieser speziellen Population keine Studien ausfindig gemacht werden konnten, (siehe Punkt 3.1) entfällt dieser Punkt. In der folgenden Ausarbeitung wird die Subpopulation der Schwangeren nicht mehr berücksichtigt.

### **3.2.4. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten nach Transplantation**

Zu dieser Population wurde nur eine Studie identifiziert [56]. Dengler et al. untersuchten in 31 herztransplantierten Patienten nach Impfung mit Encepur<sup>®</sup> nach dem Schema 0-7-21 Tage (schnellimmunisierungs-Schema) die FSME-spezifischen Antikörper mittels eines ELISA. Die Messung erfolgte an Tag 42 +/- 5 Tage. Bei dieser prospektiven Kohortenstudie dienten durchschnittlich Gesunde als Kontrollgruppe. Es wurden die Endpunkte Wirksamkeit, Immunogenität, Impf-Nebenwirkungen und Sicherheit betrachtet.

### **3.2.5. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen**

In diese Subgruppe konnten letztlich zwei Studien eingeschlossen werden, welche sich im Design und den untersuchten Patienten stark unterscheiden. Jedoch analysieren beide Studien den Endpunkt der Impfsicherheit, da dies in dieser speziellen Population eine zentrale Fragestellung darstellt.

Die prospektive, kontrollierte Zwei-Arm-Studie von Baumhackl et al. aus dem Jahr 2003 [73] untersucht mit Magnetresonanztomographie (MRT), Analyse von FSME-Antikörpern mittels ELISA sowie der Bestimmung von Autoantikörpern und Entzündungswerten aus dem Blut die Frage, ob die FSME-Impfung zu neuen Hirnläsionen oder Schüben bei Multiple-Sklerose (MS)-Patienten führt. Dabei werden 15 MS-Patienten, welche vermutlich mit FSME-Immun<sup>®</sup> (Umschreibung des Impfstoffes, keine Nennung des Namens im Text) einmalig geimpft werden, mit 15 gepaarten MS-Patienten ohne Impfung verglichen. Damit wird der Endpunkt der Impfsicherheit analysiert, des Weiteren wird die Immunogenität untersucht.

Der Case-Report von Benz et al. aus dem Jahr 2009 [129] berichtet über das seltene Ereignis einer Reaktivierung einer „Immun thrombozytopenischen Purpura“ nach erster Impfung mit FSME-Immun<sup>®</sup> bei einer 37-jährigen Patientin. Es wird die Patientenhistorie beschrieben und Blutproben analysiert und die Frage des Zusammenhanges

mit der Impfung bearbeitet und somit der Endpunkt der Impfsicherheit beschrieben.

### **3.2.6. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit angeborenen Immundefekten**

Diese vier eingeschlossenen Studien weisen sehr unterschiedliche Merkmale auf. Es handelt sich um drei Kohortenstudien mit Kontrollgruppe sowie einen Case-Report. Gemeinsam ist diesen Studien, dass mit der Standarddosis FSME-Immun® geimpft wird.

Der Fallbericht von Müller et al. aus dem Jahr 1991 [130] handelt von einem Mann, der an „Protein-losing-Enteropathie“ erkrankt ist.

Die Kohortenstudie von Wolf et al. aus dem Jahr 1992 [131] beschreibt 16 Patienten mit Hämophilie, welche eine Grundimmunisierung nach einem etwas vom heutigen Standard abweichenden Schema erhielten (0-4-19 Monate). Es werden die Endpunkte Immunogenität und Wirksamkeit im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe beschrieben. Dafür werden mononukleare Zellen sowie die Serumantikörper-Titer mittels Hämagglutinations-Hemmtest zu mehreren Zeitpunkten bis zuletzt 1 und 2 Monate nach der dritten Impfung gemessen.

Ebenfalls von Wolf et al. stammt die Studie aus 2015 [63], welche 10 Patienten mit „Common variable immunodeficiency“ im Vergleich zu gesunden Erwachsenen bzw. „Common variable immunodeficiency“- Patienten ohne Impfung untersucht. Es erfolgt die Grundimmunisierung nach dem Schema 0-1-(6-12) Monate bei allen Impfungen. Gemessen wird mittels Flow-Zytometrie verschiedene Lymphozyten-Subpopulationen sowie die Serumkonzentration der Immunglobuline und Antikörper zu verschiedenen Zeitpunkten, zuletzt vier und acht Wochen nach der dritten Impfung. Durch die immunologischen Analysen wird in dieser Studie der Endpunkt der Immunogenität beschrieben.

Die Studie von Garner-Spitzer et al. aus dem Jahr 2018 [132] untersucht die Immunantwort auf eine Booster-Impfung bei Allergikern im Vergleich zu gesunden Probanden. Eine dokumentierte Grundimmunisierung liegt bei den Studienteilnehmern bereits vor. Die Endpunkte Wirksamkeit und Immunogenität werden mit der Messung von mononuklearen Zellen des peripheren Blutes, FSME-spezifischen Antikörpern mittels Neutralisationstest, IgG Subklassen und IgE mittels ELISA sowie der IgG-Avidität beschrieben. Zusätzlich werden lokale und systemische Reaktionen mit einem Patiententagebuch erfasst. Damit erfasst diese Studie als einzige für diese spezielle Population die Endpunkte Sicherheit und Nebenwirkungen.

### 3.2.7. Merkmale der Studien zu FSME-Impfung bei Patienten mit erworbenen Immundefekten

Auch in dieser Subgruppe bilden die vier eingeschlossenen Studien ein heterogenes Patientenkollektiv ab. Es finden sich Studien zu folgenden Immundefekten: Patienten mit „Humanem Immunodefizienz-Virus (HIV)“ [70], Patientinnen unter Chemotherapie bei Mammakarzinom [133], Immunsupprimierte mit rheumatoider Arthritis [134] und Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) [135]. Es handelt sich um drei prospektive Kohortenstudien mit Kontrollgruppe (Evidenzlevel 2) und eine retrospektive Multizentrumstudie ohne Kontrollgruppe (Evidenzlevel 3) [135]. Die drei Kohortenstudien analysieren Blutproben, die retrospektive Multizentrumstudie stellt eine reine Datenanalyse dar.

In der Studie von Panasiuk aus dem Jahr 2003 [70] werden 29 HIV-Positive Probanden mit FSME-Immun<sup>®</sup> nach dem Schema 0-1-9 Monate grundimmunisiert. Als Vergleichspopulation dienen 40 Gesunde, die im Schnitt leicht älter sind. Mit dem ELISA Immunozytm<sup>®</sup> (Progen Biotech, Heidelberg, Deutschland) wird IgG und IgM bestimmt und damit der Endpunkt Immunogenität quantitativ beschrieben. Zusätzlich wurden noch Impfnebenwirkungen und die Sicherheit erfasst.

Die Studie von Zielinski et al. aus dem Jahr 1986 [133] ist die älteste eingeschlossene Arbeit. Hier werden zur Messung der Antikörpertiter noch der ELISA Enzyquick-FSME<sup>®</sup> (Immuno, Wien, Österreich) und der Hämagglutinations-Hemmtest verwendet, welche in späteren Studien keine Anwendung mehr finden. Damit wird der Endpunkt der Immunogenität beschrieben. Insgesamt 24 weibliche Probandinnen werden je nach Zeitpunkt der Grundimmunisierung in Bezug zur Chemotherapie in drei Subgruppen eingeteilt und untereinander sowie mit sieben gesunden Frauen verglichen. Es wird der Impfstoff FSME-Immun<sup>®</sup> zur Grundimmunisierung verwendet, genauere Angaben zum Schema finden sich nicht. Zu Sicherheit und Nebenwirkungen werden keine Angaben gemacht.

Die neueste Studie stellt die von Hertzell et al. aus dem Jahr 2016 dar [134]. Sie beschreibt den Endpunkt der Immunogenität und Wirksamkeit, da hier die Immunantwort auf eine Impfung mit FSME-Immun<sup>®</sup> oder Encepur<sup>®</sup> nach dem Standardschema der Grundimmunisierung anhand der Analyse der FSME-neutralisierenden Antikörper gemessen wird und die Seropositivitätsraten berechnet werden. Blutproben werden zu mehreren Zeitpunkten, zuletzt 12 und 13 Monate nach der Impfung, genommen. Dabei werden die 66 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 58,5 Jahren mit einer gesunden Vergleichsgruppe von 56 altersgepaarten Individuen verglichen. Als Nebeneffekt wird noch das Vorkommen eines lokalen Schmerzereignisses beschrieben,



jedoch keine weiteren schweren Nebenwirkungen.

Die retrospektive Datenanalyse von Mad'ar aus dem Jahr 2011 [135] untersucht die größte Population mit 229 Individuen, jedoch ohne Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter ist 65 Jahre, zur Geschlechterverteilung werden keine Angaben gemacht. Es wird bei 223 Patienten FSME-Immun<sup>®</sup> und bei 6 Patienten Encepur<sup>®</sup> angewendet. Zum verwendeten Impfschema werden keine Angaben gemacht. Als Endpunkte untersucht diese Studie nur die Impfsicherheit und aufgetretene Nebenwirkungen. Sie unterscheidet sich daher im Studiendesign und Studienziel deutlich von den anderen drei Studien.

### **3.3. Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien**

Nach der in Punkt 2.8.1 vorgestellten Methode wurden nun alle Studien mit Ausnahme der Fallserien und Case-Reports bezüglich ihrer Datenqualität analysiert. Die folgenden Tabellen 17 und 18 stellen die Synthese der Biasbewertungen für die einzelnen Studien nach dem „ACROBAT-NRSI“ Tool dar. Tabelle 16 führt die Bedeutung der Beurteilungsergebnisse auf. Das Beurteilungsergebnis richtet sich immer nach der am schlechtesten bewerteten Unterfrage für das jeweilige Biasrisiko. Um für die Subgruppen „Ältere“ und „Patienten mit Immundefekten“ eine bessere Übersicht über die Qualität der eingeschlossenen Studien zu ermöglichen, stellen die Diagramme 16 und 17 die Auswertung nach Anzahl der Studien mit entsprechender Qualität für diese beiden speziellen Populationen dar. Die ausführliche Auswertung mit Zitatbegründung findet sich in der Langversion der Tabelle im Anhang als Tabelle A2: „Langfassung mit Zitatbegründung der Biasbewertung der Studien“.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Studien in den meisten Teilaspekten sehr gut oder gut abschneidet. Nur vereinzelt werden Schwächen erkannt, die in den Ergebnissen der einzelnen Studien näher beleuchtet werden. Insgesamt sind die Teilaspekte „Bias durch Erfassung der Intervention“, „Performance Bias“ und „Selection Bias und attrition Bias“ am besten bewertet. Dies ist darin begründet, dass in nahezu allen Studien die Durchführung der Impfung, der Impfstoff und die Impfzeitpunkte gut erfasst und beschrieben sind. Das liegt daran, dass Impfungen durch medizinisches Personal verabreicht werden und nicht - wie z.B. ein tägliches Medikament - vom Patienten selbst appliziert werden, und zusätzlich eine genaue Dokumentation im Impfpass sowie den Akten vorgeschrieben ist, auch außerhalb von Studien. Durch die kurzen Interventionen kommt es so gut wie nie zu Studienabbrüchen, und durch wenige Ausschlusskriterien für eine Impfung können Studien- und

Vergleichsgruppe in den meisten Studien gut gewählt werden.

Am kritischsten ist die „Detection Bias“ bewertet. Dies liegt vor allem an der Erfassung der Endpunkte „Nebenwirkungen“ und „Sicherheit“, da dies subjektive Endpunkte sind und es wenig objektive Kriterien gibt. Dazu kommt, dass in manchen Studien diese Daten nur nebensächlich erfasst wurden ohne strikte visuelle Skalen oder Klassifikationen (siehe hierzu auch Tabelle 27).

Da einige Studien mehrere Endpunkte beschreiben, wurden diese auch getrennt bewertet. In der Auswertung fließen auch beide Endpunkte mit ein, so dass die Anzahl der Endpunkte nicht gleich der Anzahl der Studien ist.

Zur Beurteilung des „Bias des selektiven Berichtens“ musste geklärt werden, ob andere Messungen und Endpunkte einer Studie existieren, welche nicht veröffentlicht wurden, oder ob die Publikation dem ursprünglichen Studienziel entspricht. Um die Bias des selektiven Berichtens genauer untersuchen zu können, wurde in den Studienregistern „clinicaltrials.gov“, „EU-Clinical Trials Register, EU-CTR“ und in dem Portal der WHO „international clinical trials registry platform, ICTRP“ geprüft, welche Studien zum Thema „Tick borne encephalitis“ angemeldet sind. Unter dem allgemeinen Suchbegriff „Tick borne encephalitis“ finden sich auf „clinicaltrials.gov“ insgesamt 41 Einträge, auf „EU-CTR“ sind es 29 und auf „ICTRP“ 63 Studien (November 2019). Insgesamt muss festgestellt werden, dass vor allem Studien der Pharmaindustrie zur Untersuchung der Sicherheit, Effektivität und der Dosisfindung angemeldet sind.

Häufig werden allerdings keine Statusänderungen in den Portalen mehr vorgenommen, und so sind die Studien noch als aktiv und ohne Publikation gemeldet, obwohl diese wahrscheinlich schon längst geschlossen sind. Meistens sind keine Publikationen zu den angemeldeten Themen aufgelistet, und so fiel die Zuordnung etwas schwer: Es wurde bei passenden Studienanmeldungen nochmals in Pubmed nach Titel bzw. Schlagworten und Autor gesucht, denn nicht in allen digital erhältlichen Artikeln ist der Verweis auf die Studienanmeldung abgedruckt.

Die im Folgenden näher beschriebenen Studien weisen eine Anmeldung auf und werden daher bei der „Bias durch selektives Berichten“ besser bewertet als Studien ohne Anmeldung.

Es findet sich eine Studienanmeldung unter dem Titel „Investigation of the Seropersistence of TBE Antibodies and the Booster Response to FSME-IMMUN 0.5 ml in Adults Aged 18 - 67 Years“, die genau zu Loew-Baselli et al., 2009 [126] passt. Die Studie wurde 2005 von R. Konior angemeldet, er ist Co-Autor.

Ebenfalls wurden zwei Studien aus Polen angemeldet, aus der die Publikation von Konior et al. 2017 stammt [136]. Einmal unter dem Titel „TBE Antibody Persistence

and Booster Vaccination Study in Adults (Follow-up study 223)“ von Konior mit Pfizer als Sponsor im Juli 2007 und von Baxter Healthcare Corporation unter der Leitung von Eva Maria Poellabauer 2012 mit dem Kurztitel „TBE seropersistence up to 10 years after first booster in adults“. Die damals bereits beschriebenen Endpunkte werden in der Publikation sehr schön aufgegriffen und dargestellt. Das Risiko des selektiven Berichtens ist hier sehr gering.

Unter dem Titel: „B-cell memory and humoral immune response after primary immunization against tick borne encephalitis (TBE) in the elderly - Vaccine-induced immunity against TBE in the elderly“ wurde 2008 eine Studie aus Wien angemeldet. Dies passt sehr genau zu Aberle et al. 2013 [110].






Ebenfalls angemeldet, jedoch nicht prospektiv, wurde im Jahr 2005 die Studie unter dem Titel: „Safety Study in Volunteers From 16 to 65 Years of Age: FSME IMMUN NEW vs. ENCEPUR“. Hier passt nach der Beschreibung genau die Veröffentlichung von Loew-Baselli aus 2006 [105]. Da die Studienanmeldung nicht prospektiv erfolgte, hilft es in Bezug auf den Publikationsbias nur bedingt weiter.

Im „EU-CTR“ findet sich die Studienanmeldung aus Österreich zu dem Thema „FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie“ aus dem Jahr 2005, welche zu den beiden eingeschlossenen Artikeln von Prelog et al. 2008 und Zlamy et al. 2010 passt [128] [38].

Auf dem gleichen Portal (EU-CTR) ist die Studie: „Vaccination against TBE in patients who use immunosuppressive drugs“ seit 2010 aus Schweden angemeldet. In der Beschreibung sollen Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis, welche unter immunsuppressiver Therapie stehen, eingeschlossen werden. Die Veröffentlichung von Hertzell et al. aus dem Jahr 2016 passt zu dieser Anmeldung [134], allerdings werden nur die Patienten mit rheumatoider Arthritis betrachtet. In Bezug auf diese Patientengruppe stimmen die Endpunkte überein. Es bleibt aber zu vermuten, ob eine zweite Publikation zur Gruppe der Psoriasis-Patienten folgt oder diese Ergebnisse aus Mangel an signifikanten Ergebnissen nicht veröffentlicht werden. Auf „clinicaltrials.gov“ ist ebenfalls seit 2010 diese Studie angemeldet, hier jedoch nur mit der Patientengruppe der an rheumatoider Arthritis erkrankten. Auf diese Studienanmeldung wird in der Publikation auch verwiesen.

Letztlich findet sich noch eine angemeldete Studie zu der speziellen Population mit primären Immundefekten. 2013 wurde die Studie von Garner-Spitzer et al. zum Thema der FSME-Impfung bei Allergikern auf „clinicaltrials.gov“ angemeldet. Die beschriebenen Endpunkte stimmen mit denen in der Publikation überein.

**Tabelle 16:** Legende zu den angewendeten Beurteilungsergebnissen

<b>Beurteilungsergebnis</b>	<b>Bedeutung</b>
	Durch Zitat kann belegt werden, dass die Frage in allen Teilaspekten voll positiv beantwortet werden kann.
	Aus dem Kontext geht hervor, dass alle Teilfragen positiv beantwortet werden können oder teilweise/ lückenhafte Beweise für eine positive Antwort liegen vor.
	Aus dem Kontext geht hervor, dass mindestens ein Teilaspekt dieser Frage negativ beantwortet werden muss oder es ist nur eine sehr lückenhafte Beschreibung vorhanden, die für eine bessere Bewertung nicht ausreicht.
	Durch Zitat kann belegt werden, dass mindestens ein Teilaspekt dieser Frage negativ beantwortet werden muss.
	Keinerlei Stellungnahme bzw. auch aus dem Kontext geht keine Tendenz zu einer positiven oder negativen Antwort hervor.

**Tabelle 17:** Zusammenfassung der Qualität der Studien zur speziellen Population der Älteren

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
Biro und Regius, 1985	-	++	+	+	+	++	+
Grzeszczuk et al., 1998	+	++	++	+	++	-	+
Stiasny et al., 2012	++	++	++	++	++	++	+
Rendj-Wagner et al., 2007	++	++	++	++	+	++	+
Remoli et al., 2015	+	-	+	+	++	-	?
Paulke-Korinek et al., 2009	++	++	++	++	+	+	+
Stiasny et al., 2009	++	++	?	++	++	++	+
Jakob und Kostev, 2017	++	++	++	++	+	+	+
Weinberger et al., 2010	+	++	++	++	+	++	+

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 17 Fortsetzung von vorheriger Seite

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
Paulike-Korinek et al., 2013	++	++	++	++	+	+	+
Lindblom et al., 2014	+	+	-	++	+	++	+
Heinz et al., 2007	++	+	-	++	+	+	++
Rendi-Wagner et al., 2004 Immunogenicity and Safety...	++	++	++	++	++	++	+
Hainz et al., 2005	++	+	-	++	+	++	+
Schosser et al., 2014	++	++	++	++	++	+	++
Asking et al., 2012	-	++	++	+	+	+	?
						+	--

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 17 Fortsetzung von vorheriger Seite

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
Aberle et al., 2013	++	++	++	++	++	++	++
Baldovin et al., 2012	++	-	-	+	+	++	+
Rendi-Wagner et al., 2004, Persistence of protective immunity...	++	+	+	+	++	++	+
Ehrlich et al., 2003	++	++	++	++	++	++	+
Schöndorf et al., 2006	++	++	++	++	++	+	+
Loew-Baselli et al., 2006	++	++	++	++	+	-	+
Jilkova et al., 2009	-	++	++	+	++	+	+

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 17 Fortsetzung von vorheriger Seite

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
Loew, Baselli et al., 2009	++	++	++	++	++	++	++
Konior et al., 2017	++	++	++	+	-	++	++
Shedrawy et al., 2018	++	++	++	++	++	++	+
Lotrič-Furlan et al., 2017	++	++	-	++	+	-	+
Erber und Schmitt, 2018	+	++	-	?	-	+	+



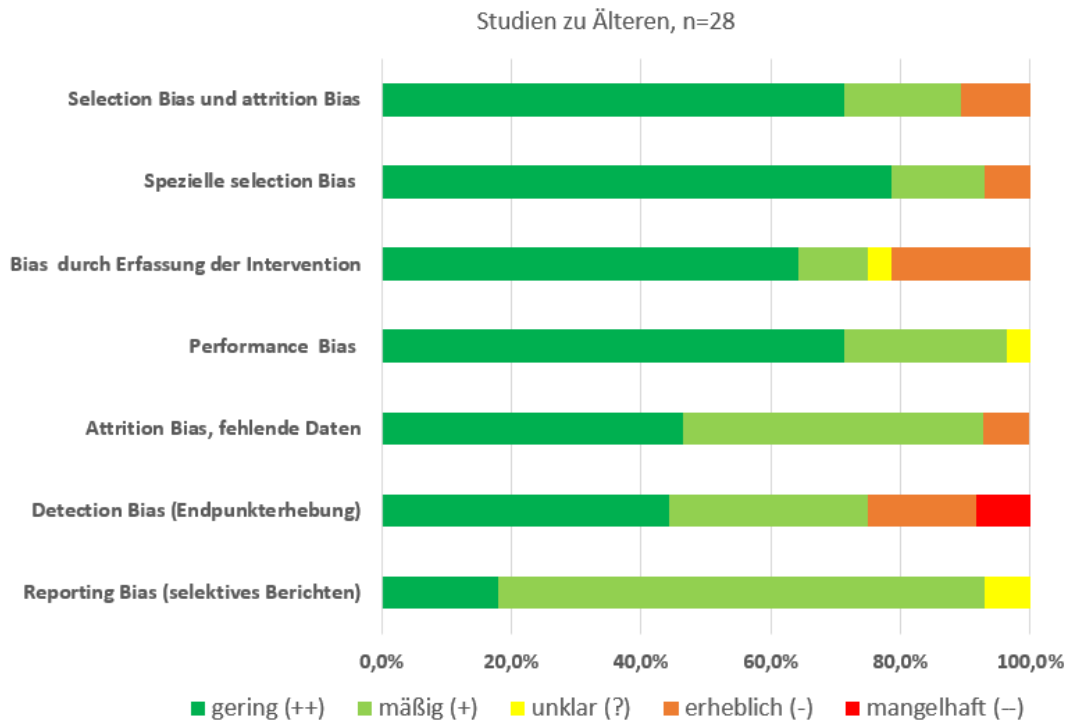
**Tabelle 18:** Zusammenfassung der Qualität der Studien zu anderen speziellen Populationen als Ältere

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
<b>Kinder nach Thymektomie</b>							
Zlamy et al., 2010	++	++	++	++	++	++	++
Prelog et al., 2008	++	++	++	++	+	++	++
<b>Z.n. Transplantation</b>							
Dengler et al., 1999	+	++	++	++	++	++	++
<b>Angeborene Immundefekte</b>							
Wolf et al., 1992	+	++	++	++	-	++	+
Wolf et al., 2015	+	++	++	++	++	++	+
Garner-Spitzer et al., 2018	+	++	++	++	++	++	++

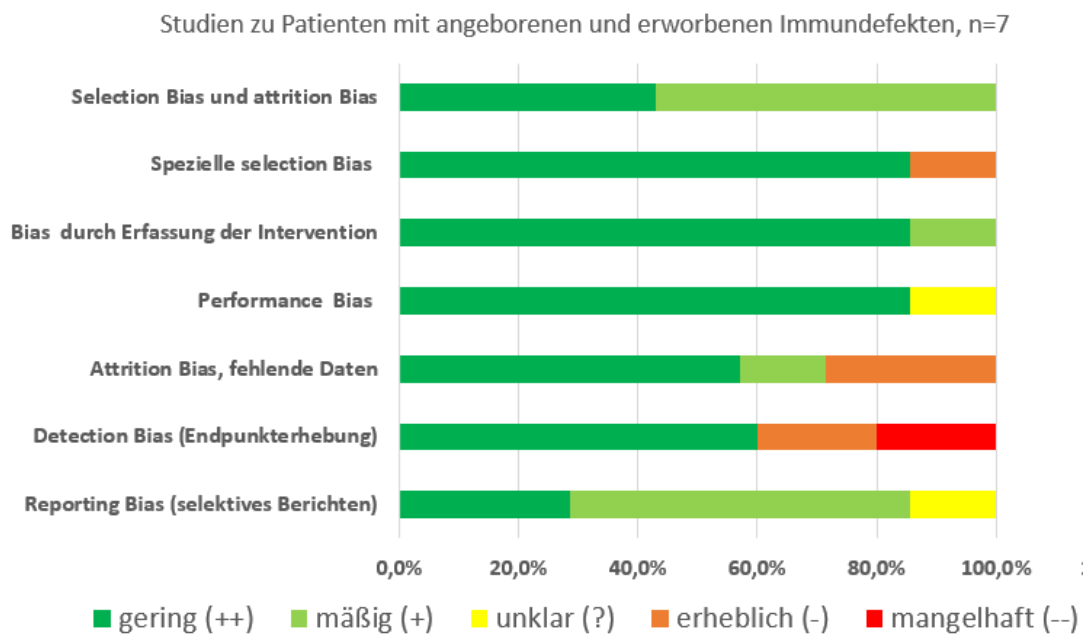
Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 18 Fortsetzung von vorheriger Seite

	Selection Bias und attrition Bias	Bias durch die Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe	Bias durch die Erfassung der Intervention	Performance Bias durch Abweichungen während der Impfung	Attrition Bias, verursacht durch fehlende Daten	Detection Bias bei der Endpunkterhebung	Reporting Bias durch selektives Berichten
<b>Erworbene Immundefekte</b>							
Panasuik et al., 2003	++	++	++	++	+	++	+
Zielinski et al., 1986	++	++	++	++	++	++	+
Hertzell et al., 2016	++	++	++	++	++	++	++
Mad'ar et al., 2011	+	-	+	?	-	--	?
<b>Autoimmunerkrankte</b>							
Baumhackl et al., 2003	++	++	++	++	++	++	+



**Abbildung 16:** Auswertung des Biasrisikos der Studien zur speziellen Population der Älteren



**Abbildung 17:** Auswertung des Biasrisikos der Studien zur speziellen Population der Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten

### 3.4. Bewertung der Qualität von Fallberichten und Fallsammlungen

Wie in Punkt 2.8.2 dargestellt wurde, erfolgte die Bewertung der Qualität von Fallberichten und Fallsammlungen nach den „CARE-Guidelines“ mit Zitat-Begründung analog zu der Bewertung der Studienqualität. Da es insgesamt nicht viele Fallberichte und Fallsammlungen in den einzelnen Subgruppen der speziellen Populationen gibt (acht zum Thema „Ältere“, einen zur Subgruppe „angeborene Immundefekte“ und einen zur Subgruppe „Autoimmunerkrankte“), erfolgte die Auswertung zusammengefasst über alle speziellen Populationen hinweg.

Tabelle 19 zeigt die Legende der angewendeten Bewertungen. Bei den Fallsammlungen und Fallberichten werden geschlossene Fragen zur Qualitätsbewertung gestellt, welche eindeutig mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden sollten. Da dies nicht immer voll möglich ist, wurde die Zwischenstufe „Mäßig“ zusätzlich hinzugenommen.

Die folgenden Tabelle 20 zeigt die Zusammenfassung der Qualitätsbewertung der einzelnen Fallberichte und Fallsammlungen. Die ausführliche Auswertung mit den entsprechenden Zitatbegründungen findet sich im Anhang als Tabelle A3: „Langfassung mit Zitatbegründung der Qualitätsbeurteilung der Fallberichte und Fallsammlungen“. Das folgende Diagramm 18 stellt die Auswertung nach Prozent der Studien mit entsprechenden Qualitätsmerkmalen dar.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass bei allen Fallberichten und Fallsammlungen die Patienten demographisch gut beschrieben sind und die Impfanamnese vollständig vorliegt. Auch die Hauptsymptome sowie die wichtigsten Interventionen sind gut erklärt. Am schlechtesten schneidet die selbstkritische Beleuchtung der Fallberichte im Sinne von Diskussion möglicher Schwächen ab. Außer in der Fallsammlung von Andersson et al. [109] erfolgt dies sonst in keinem Bericht. Auch sonstige Limitationen und Herausforderungen (wie z.B. eine Sprachbarriere, diagnostische Herausforderungen etc.) sind kaum in den Berichten erwähnt. Nicht in allen Fällen erfolgen Nachuntersuchungen, wobei dies nicht für alle Fragestellungen notwendig ist. Vereinzelt weisen die Berichte Schwächen in der Beschreibung der vollständigen Patientenanamnese und den Begründungen für Änderungen und Interventionen auf. Ebenso sind nicht alle diagnostischen Methoden voll beschrieben und Zeitangaben bleiben manchmal vage.

Insgesamt sind jedoch alle Berichte schlüssig geschrieben, und insbesondere die Schlussfolgerungen sind begründet dargelegt. Der offensichtlich als schwächsten Bericht gewerteten Fallsammlung von Grgič-Vitek et al. [108] muss man zugute halten, dass die negative Bewertung vor allem in den Punkten der ausführlichen Beschreibung

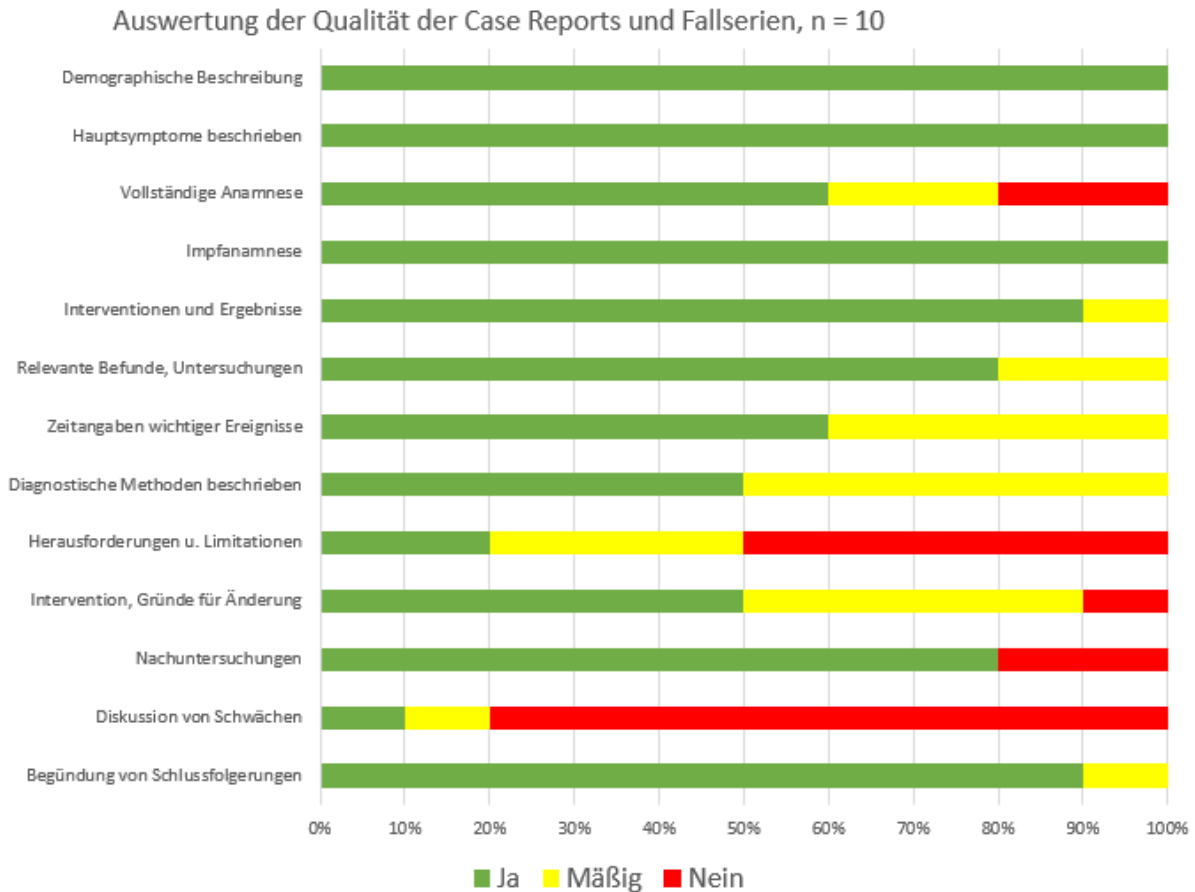
liegt und dies der Zusammenfassung von vier Fällen geschuldet ist.

**Tabelle 19:** Legende zu den angewendeten Beurteilungsergebnissen für die Fallsammlungen und Fallberichte

<b>Beurteilungsergebnis</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>J = Ja</b>	Durch Zitat kann belegt werden, dass die Frage voll positiv beantwortet werden kann.
<b>m = Mäßig</b>	Nur teilweise oder lückenhafte Beweise für eine überwiegend positive Antwort liegen vor.
<b>N = Nein</b>	Durch Zitat oder fehlende Beschreibung kann belegt werden, dass diese Frage negativ beantwortet werden muss.

**Tabelle 20:** Zusammenfassung der Qualität der Fallberichte und Fallsammlungen über alle speziellen Populationen hinweg  
Ausreich. = Ausreichend, körperl. Unters. = körperliche Untersuchung, Intervent. = Intervention, Ergebn. = Ergebnisse

Autor Jahr Referenz	Ausreich. demo- graphisch beschrie- ben?	Haupt- symptome klar beschrie- ben?	Voll- ständige Anamnese des Falles?	Impf- anamnese nachvoll- ziehbar?	Interven- tion und Ergeb- nisse erfasst?	Befunde und körperl. Unters. dargelegt?	Zeit- gaben wichtiger Ereignisse?	Diagnos- tische Methoden Beschrie- ben?	Heraus- for- derung und Limita- tionen?	Intervent. beschrie- ben, bei Änderung Gründe?	Nachun- tersuch- ungen? Ergebn. objektiv?	Schwächen diskutiert? folge- rungen begründet?
<b>Ältere</b>												
Kleiter et al., 2007 [137]	J	J	J	J	J	J	J	J	m	J	J	N
Koppi et al., 2011 [138]	J	J	m	J	J	J	J	J	m	J	J	N
Goerre et al., 1993 [123]	J	J	J	J	J	J	J	m	N	J	J	N
Plišek et al., 2008 [139]	J	J	m	J	J	J	J	m	N	J	J	N
Grgić-Vitek et al., 2010J [108]	J	J	N	J	m	m	J	J	J	N	N	N
Bender et al., 2004 [140]	J	J	N	J	J	J	J	m	N	J	J	N
Andersson et al., 2010J [109]	J	J	J	J	J	m	J	J	J	m	N	J
Lenhard et al., 2018 [118]	J	J	J	J	J	J	m	J	m	J	J	m
<b>Angeborene Immundefekte</b>												
Müller et al., 1991 [130]	J	J	J	J	J	J	m	J	N	J	J	N
<b>Autoimmunerkrankte</b>												
Benz et al., 2009 [129]	J	J	J	J	J	J	m	m	N	J	J	N



**Abbildung 18:** Auswertung der Qualität der Fallberichte und Fallsammlungen über alle speziellen Populationen hinweg

### 3.5. Ergebnisse der einzelnen Studien

#### 3.5.1. Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Älteren

Die folgenden Tabellen 21 und 22 geben einen Überblick über die relevanten Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur speziellen Population der Älteren. Dabei zeigt Tabelle 21 die Ergebnisse der vergleichenden Studien und der Studien mit großer Fallzahl. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der Fallserien, Fallsammlungen und Fallberichte. Diese Übersicht verdeutlicht außerdem die Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Es erfolgte deshalb zunächst die einfache Zusammenfassung der Daten. Die vollständige Datenextraktionstabelle findet sich im Anhang unter Tabelle A4: „Vollständige Datenextraktionstabelle“.

**Tabelle 21:** Übersicht der Datenextraktion zu den Studien zur speziellen Population der Älteren; Blau: randomisierte, kontrollierte Studien; Grün: Kohortenstudien und Follow-Up; Rot: Querschnittstudien und Prävalenzstudien; Vgl. = Vergleich, Pop. = Population, P = Probanden, SAE = severe adverse event, AE = adverse event, NW = Nebenwirkung, k.A. = keine Angaben

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Ehrlich et al., 2003 [104]	Phase-2 Dosisfindungsstudie, Probanden 16-65 Jahre	0,6µg: 137 ; 1,2µg: 133 ; 2,4µg: 135	GMC nach 3. Impfung: 668,4 / 1267,7 / 1503,0 (0,6 / 1,2 / 2,4 µg); Serokonversionsrate: 96%, 99,2%, 100% (0,6 / 1,2 / 2,4 µg)	mild, transient, keine SAEs, kein Unterschied in den Subgruppen	keine 2,4µg optimale Dosis;
Loew-Baselli et al., 2006 [105]	Phase-3 Studie, Sicherheit und Immunogenität von FSME-Immun®	P: 133 >= 56 Jahre, Vgl: 3489	GMT vor 3. Impfung: 22,9 Encepur®; GMT nach 3. Impfung mit FSME-Immun®: 259,0 (zuvor FSME-Immun®) und (zuvor Encepur®).	Neuer FSME-Immun® „adults“ Impfstoff ist dem rate nach 1. Impfung: 0,8% FSME-Immun®, 5,6% Encepur®, nach 2. Impfung: 0,6% FSME-Immun®, 0,5% Encepur®. Lokalreaktionen nach 1. I.: 35,6% FSME-Immun®, 44,7% Encepur®. Keine unerwarteten NW	FSME-Immun® „adults“ Impfstoff ist dem Vergleichs-Impfstoff Encepur® nicht unterlegen. Keine Analyse nach Alterssubgruppen!
Biro u. Regius, 1985 [30]	Untersuchung der spezifischen Antikörper-Bildung im Alter	P: 19 60-75 Jahre, Vgl: 30	Geringere und spätere Antikörper-Produktion bei den Älteren. Steigerung der IGM-tragenden Lymphozyten bei den Älteren. Multitubuläre Körper in den zirkulierenden Lymphozyten bei 30% der Jüngeren und 52% der Älteren nach Impfung als Folge der Immunstimulation.		Verhinderung der Antikörper-Produktion bei den Älteren

Fortsetzung auf nächster Seite



Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Grzeszczuk et al., 1998 [125]	Nebenwirkungen nach FSME-Immun®-Impfung erfassen	P: 92 >=51 Jahre, Vgl: 598	k.A.	11,3% NW nach 1. Impfung (Gesamtkollektiv); 1,2% NW nach 2. Impfung (Gesamtkollektiv); Alterssubgruppen >= 51-Jährige: 19,56% berichteten NW, davon 9,78% lokale NW und 9,78% systemische NW.	NW waren mild, vorübergehend, hauptsächlich nach der 1. Impfung bei 11,3%. Keine Aufschlüsselung nach Anzahl der Impfungen in der Altersgruppenanalyse. NW waren häufiger bei Personen, die noch nie einen Zeckenbiss hatten. Keine schweren NW nach „Food-drug-administration“-Einstufung. FSME-Immunist sicher.
Stiasny et al., 2012 [31]	Alterseffekte auf das Immunsystem nach Impfung	P: 108 >50 Jahre, Vgl: 32	Gleiche IgG Antikörperaktivität bei Jüngeren und Älteren, gleiche funktionelle Aktivität von Antikörpern bei Jüngeren und Älteren. Antikörpertiter bei Älteren sind signifikant reduziert im Vergleich zu denen in der jüngeren Kontrollgruppe.	Keine Qualitätseinschränkung der Antikörper im Alter, nur Quantität im Alter herabgesetzt.	
Rend-Wagner et al., 2007 [113]	Antikörperverlauf nach Boosterimpfung	P: 117 >50 Jahre, Vgl: 203	Mehr Patienten mit geringer Immunantwort in der Gruppe der Älteren. Signifikant niedrigere Titer in der Gruppe der Älteren (>=50 Jahre); jedoch bei älteren Geimpften messbare Titer >=2.	Im Gesamtkollektiv bei mehr als 95% der Geimpften persistieren hohe Level von neutralisierenden FSME-Antikörpern über den Zeitraum von 3 Jahren hinaus.	
Remoli et al., 2015 [127]	Antikörperverlauf nach Impfung vs. Erkrankung	P: 58 > 50 Jahre, Vgl: 48	Individuen mit negativem Titer sind eher Ältere. Niedrigerer Titer nach Impfung bei den Älteren im Vgl. zu Jüngeren bei gleichem Zeitraum nach letzter Impfung.	Nach durchgemachter FSME-Erkrankung gibt es keinen Titer-Unterschied Jung/Alt, nach Impfung schon. Signifikant niedrigere Titer bei den Älteren.	
Paulke-Korinek et al., 2009 [141]	Dauer der Immunität nach FSME-Impfung?	P: 64 >= 60 Jahre, Vgl: 232	Mehr erniedrigte Immunantworten in der Gruppe der Älteren. Signifikant niedrigere Titer (2-fach niedriger) in der Gruppe der Älteren (>=50 Jahre)	Gesamtdaten zeigen bei 90% der Geimpften einen ausreichenden Impfschutz über den geforderten Booster-Zeitraum hinaus.	

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Stiasny et al., 2009 [107]	Antikörperantwort FSME-Erkrankter mit und ohne Impfung	P: 25 Ø 54 Jahre, Vgl: 25, Ø 53 Jahre	Wahrscheinlich ungenügendes Niveau von neutralisierenden Antikörpern zum Zeitpunkt der Infektion bei den „Vaccination break through“	k.A.	Nur 8 von 25 der Erkrankten trotz Impfung folgten dem Standard-Impfplan. Andere Immuntantwort bei „Vaccination break through“ als bei Nichtgeimpften im Krankheitsfall. Nicht explizit Ältere als Population, aber Durchschnittsalter ist über 50 Jahre.
Weinberger et al., 2010 [32]	Immuntantwort auf Impfung in der Altersgruppe 50-59 Jahre	P: 66 >= 50 Jahre, Vgl: 14	Signifikant niedrigere Antikörper-Titer in allen Gruppen ab 50 Jahre verglichen mit Kontrollgruppe.	k.A.	Antwort des Immunsystems auf eine Impfung ist signifikant herabgesetzt bereits ab 50 Jahren. Subgruppe zeigt deutlich geringere Titer bei Auffrischungs-Abstand 5-7 Jahre im Vgl. zu 3-4 Jahren.
Paulke-Korinek et al., 2013 [142]	Dauer der Immunität nach FSME-Impfung?	P: 72 >= 50 Jahre, Vgl: 106	Signifikant niedrigere Antikörper-Titer in der Gruppe ab 50 Jahre, ebenso bei >60 Jährigen. In allen Altersklassen mehr Individuen mit Abfall der Titer nach mehr als 8 Jahren nach Impfung. Kumulative Seropositivitätsraten (SPR): (alle Altersgruppen zusammen): 86,8% nach 8 Jahren und 77,3% nach 10 Jahren. Nach 10 Jahren SPR bei 50-59 Jährigen: 66%, bei >=60Jährigen: 66,3%;	k.A.	Niedrigere Antikörper-Titer bei den Älteren. Deutliche Zunahme der Individuen mit Titern <1:10 und damit unter der anzunehmenden Schutzgrenze. Die meisten Individuen haben gute Titer bis 8 Jahre nach Auffrischung. Kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen 50-59 und >=60 Jahre.
Rend-Wagner et al., 2004 [114]	Phase-4 Studie, Sicherheit und Immunogenität von Booster > 3 Jahre nach Impfung	P: 160 >50 Jahre, Vgl: 270	Niedrigerer Ausgangstitel und nach Auffrischung (GMT) bei den Älteren, aber größerer relativer Titeranstieg (GMR). 4-facher Titeranstieg häufiger, je länger die letzte Impfung her ist (beide Altersgruppen) und bei 38% der >50Jährigen (26% 18-49 J.). Nach Grundimmunisierung jährlicher Titerabfall um 15%, nach weiterer Auffrischung kein Titerabfall beobachtet.	milde lokale Reaktionen, kein Unterschied in den Altersgruppen. Sicherheit gegeben.	Sicherheit des Impfstoffes ist gegeben. Impfpläne sollen Alter und Anzahl der Auffrischungen berücksichtigen. Wirksamkeit von Encepur® gegeben. Niedriger Gesamttiter bei den Älteren, aber gleichwertiger Titeranstieg.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Asking et al., 2012 [124]	Immunität auf verspätete Auffrischung?	P: 91 auf >=50 Jahre, Vgl: 169	96% (Jung+Alt zusammen) schimpfung neutralisierende Titer >=5, kein Unterschied bzgl. der Impfschemata. Medianes Alter der nicht-Ansprechenden ist gleich des Durchschnittsalters der gesamten Stichprobe. 87 der 91 Älteren hatten eine adäquate Immunantwort unabhängig vom Auffrischintervall.	milde NW bei 10% (25 Individuen), keine Relation des Intervalls-> Auffrischintervall hat keine hohe Relevanz.	Keine Abhängigkeit der Seropositivität nach Auffrischung von der Anzahl der Vorimpfungen und des Intervalls-> Auffrischintervall hat keine hohe Relevanz.
Schosser et al., 2014 [115]	Immunität auf bei irregulärer Impfanamnese	P: 411 auf >=50 Jahre, Vgl: 704	Nach 1 vorangegangenen Impfung und Auffrischung wurden Antikörper-Spiegel über der Schutzgrenze (>=25 U/ml) bei 94,3% der Jungen und 93,3% der Älteren erreicht. Nach >=2 vorangegangenen Impfungen wurden Antikörperkonzentrationen nach Auffrischung >=25 U/ml bei >99% der jungen und >96% der Älteren unabhängig von der Anzahl der vorausgegangenen Impfungen erreicht.	3 x lokale Reaktion an der Einstichstelle, 1 x Grippe-ähnliche Symptome, 1 x beides. Bei 0,45% NW aufgetreten, alle nicht ernsthaft.	Anzahl der Impfungen mehr maßgeblich für den Schutz als das Zeitintervall dazwischen. Die GMC bei Älteren war vor und nach Booster signifikant niedriger als bei Jüngeren. Relativer Anstieg nach Auffrischung ist vergleichbar mit dem bei Jüngeren. Nach irregulärer Impfung regulär weiter impfen, als ob zuvor auch regulär geimpft worden wäre. Eine einfache Auffrischung bietet sofort bei >93% der Individuen ausreichenden Schutz unabhängig von Alter, Anzahl der Vorimpfungen und Zeitspanne seit der letzten Impfung.
Aberle et al., 2013 [110]	Analyse der Ursache der schwächeren Antikörper-Produktion im Alter	P: 21 der 60-80 Jahre, Vgl: 24	Anzahl der Antigen-spezifischen Memory-B-Zellen nach primärer Impfung ist bei den Älteren 3 mal niedriger als bei den Jungen. Aufrechterhaltung und Boosterreaktion sind bzgl. Memory-B-Zell-Anstieg gleich. Antikörper-Antwort, die von Memory-B-Zellen vermittelt wird, war signifikant niedriger nach Auffrischung bei den Älteren. Antigen-spezifische Interleukin-2-positive CD4+T Zellantwort war stark herabgesetzt bei den Älteren und zeigt eine gute Korrelation mit den Antikörper-Titern.	k.A.	Die niedrigere Antikörper-Reaktion im Alter scheint nur partiell begründet in der reduzierten B-Zell-Anzahl und war stark korreliert mit starken funktionellen Defekten der CD4 Hilfe. Signifikante altersbezogene Abnahme in der Generierung von Antigen-spezifischen Memory-B-Zellen nach Grundimmunisierung. Memory-B-Zellen bei Älteren sind weder in der Aufrechterhaltung noch in der Möglichkeit nach Auffrischung zu expandieren beeinträchtigt.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Schöndorf et al., 2006 [143]	et Immunantwort auf Auffrischung bei verlängertem Intervall nach Schnellimmunisierung	P: 64 >=50 Jahre, Vgl: 98	Kein Unterschied bzgl. des Procentsatzes von Individuen, die einen 4-fachen neutralisierenden-Titern erreichen: 82% und Ältere 79%. Titer von jüngeren und Älteren zeigen einen ähnlich starken Anstieg nach Auffrischimpfung.	keine Aufteilung nach Subgruppen. Typische milde NW in geringer Zahl. Keine SAE's.	Unterschied in den Altersgruppen fällt gering aus. Auch die Zeitspanne seit Grundimmunisierung (2-3/4-5/>=6Jahre) spielt für den Titeranstieg keine Rolle. Ergebnisse unterscheiden sich zu denen von Studien nach dem normalen Impfschema.
Loew-Baselli et al., 2009 [126]	Phase-4 Studie, Stützung der Empfehlung des 1. Auffrischintervalls	P: 55 51-67 Jahre, Vgl: 291	Nach 2 Jahren Seropositivitätsrate 88,7% in der jüngeren Gruppe und 65,5% in der älteren Gruppe, nach 3 Jahren entsprechend 92,3 und 70,9%. Nach Auffrischimpfung in beiden Gruppen 100%. GMC und GMT sind 1 Monat nach 3. Impfung 2-2,5 mal niedriger in der älteren Gruppe. Nach 2 und 3 Jahren sind GMC und GMT in der älteren Gruppe nahezu halb so viel von denen in der jüngeren Gruppe.	Keine Subgruppenunterscheidung. Keine SAE's. Lokale Reaktionen bei 6,7%, systemische bei 0,6%, alle mild. Sicherheit gegeben	Auffrischintervall in der älteren Bevölkerung nach 3 Jahren sinnvoll und sicher. Booster-Intervall bei jüngeren nach längerer Zeit wahrscheinlich möglich. FSME-Immune® ist sicher wirksam. Signifikant niedrige Titer bei den Älteren, Seropositivität ist stark altersabhängig.
Konior et al., 2017 [136]	Dauer der Immunität nach Impfung	P: 64 >=50 Jahre, Vgl: 251	Schnelleres Abfallen der Antikörper-Spiegel bei den älteren Subgruppen. Größerer Anteil seronegativer Probanden, die eine 2. Auffrischimpfung brauchen, in den älteren Subgruppen. Jahr 3: alle Altersgruppen 100% seropositiv; Jahr 4: 97,6%, 92,2%, 77,8%; Jahr 5: 96,7%, 92,2%, 75%; Jahr 7: 92,7%, 82,4%, 50%; Jahr 10: 88,6%, 74,5%, 37,5% (jeweils Seropositivität der 18-49-Jährigen, 50-60-Jährigen, >60-Jährigen)	2 Probanden milde AE's. Keine SAE's.	Studie bestätigt aktuelle Impfempfehlung: 5 Jahre Booster für 16-60-Jährige, 3 Jahre Booster für >60-Jährige.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Loiric-Furlan et al., 2017 [34]	Vergleich des Krankheitsverlaufes von FSME-Erkrankten mit und ohne Impfung	P: 39 Ø 59 Jahre, Vgl: 78 Ø 59 Jahre	Von 25 Patienten mit 3 Impfungen war das Durchschnittsalter 61 Jahre. Bei 9 von diesen war das empfohlene Auffrischintervall überschritten. 3 von 25 voll Geimpften und keiner der 14 Patienten mit 2 Impfungen hatten nach einem Jahr ein ungünstiges Ergebnis. Serum IgG ist höher in Geimpften als bei ohne Impfung Erkrankten. IgG Avidität ist höher in Geimpften als in ohne Impfung Erkrankten.	k.A.	Geimpfte hatten einen schwereren Krankheitsverlauf. Wenn Impfung nicht schützt, scheint sie einen negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben. Erkrankte trotz Impfung haben ein höheres Alter. Es scheint so zu sein, dass höheres Alter die Erkrankung trotz Impfung begünstigt, jedoch der Krankheitsverlauf in allen Altersklassen gravierender als bei nicht-Geimpften ist.
Shedraway et al., 2018 [116]	Lohnt sich ein finanziertes Impfprogramm?	P: fiktiv, 1 50 Jähriger, fiktiv, 1 3 bzw. 40 Jähriger	Kosten per QALY: 30 000 Schwedische Kronen (SEK) bei 3-jährigen, 100 000 SEK bei 40-jährigen und 160 000 SEK bei 50-jährigen	k.A.	Erwartete Kosten für ein strukturiertes Impfprogramm liegen in allen drei Altersklassen unterhalb den allgemein akzeptablen Kostengrenzen.
Jacob u. Kostev, 2017 [122]	Analyse der Patienten-compliance bei FSME-Impfung	P: 3060 >=51 Jahre, Vgl: 8400	Nach der 1. Impfdosis erhalten nur 42-50% der >65-Jährige und 45-54% der 51-65-Jährigen die 2. Impfdosis, nur 20-22% (>65-Jährige) und 22-24% (51-65-Jährige) die 3. Impfdosis. Höchste Compliance in der Altersgruppe <18-Jährige, jedoch noch niedrigere Compliance bei 18-30-Jährigen	k.A.	Impfcompliance ist stark altersabhängig und bei den Älteren eher schlecht.
Lindblom et al., 2014 [111]	Welche Faktoren beeinflussen den Impfschutz im Alter?	P: 434 >50 Jahre, Vgl: 109	Alter und Anzahl der Impfungen beeinflussen am Meisten die Antikörper-Titer. Signifikant höhere SPR nach 4 oder 5 Impfungen als nach 3. Impfung. Seropositivität und GMT sinken signifikant mit zunehmendem Alter.	k.A.	Häufigere Auffrischimpfungen für Ältere sinnvoll, Fortsetzung nach altersadaptiertem Impfprogramm.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Heinz et al., 2007 [120]	Feld- effektivität der FSME- Impfung	repräsentative Stichproben, Hochrechnung	Kein Unterschied bzgl. der Feldeffektivität in den Altersgruppen. Besserer Schutz vor Erkrankung mit regulärem Impfschema in allen Altersgruppen. Gesamt-Feldeffektivität über alle Gruppen: 98,7-99,3%; Feldeffektivität bei 50-59-Jährigen: 98,2-99,1%, bei >60-Jährigen: 98,3-98,9%; kein statistisch signifikanter Unterschied.	k.A.	Effektivität der Impfung in allen Altersgruppen vorhanden. Auch Ältere mit den gültigen Impfempfehlungen gut geschützt. Kein Unterschied nach Verlängerung des Impfintervalls von 3 auf 5 Jahre bei <60-Jährigen
Hainz et al., 2005 [112]	Immunantwort auf Impfung gegen FSME bei Älteren	P: 330 auf >=50 Jahre, Vgl: 404	Starke Abnahme der Antikörper-Konzentration nach der Impfung im Alter. Signifikant negative Korrelation zwischen Antikörper-Titer und Alter bei allen Impfabständen (1-4 Jahre nach Impfung). Antikörper-Konzentrationen unterhalb der Schutzgrenze nur in 2% der Personen <60 Jahre, aber bei 5-30% der >=60-Jährigen	k.A.	Impfplan bietet nicht genügend Schutz für Ältere. Verlust der humoralen Immunität durch Impfung nimmt mit dem Alter ab. Verlust des Impfschutzes bei einer relevanten Anzahl der Personen >= 60 Jahre
Baldovin et al., 2012 [144]	Langzeitimmunität nach FSME-Infektion und -Impfung	P: 31/24 nach Erkrankung / Impfung >60 Jahre, Vgl: 35/102 nach Erkrankung / Impfung	Die seropositive Antwort auf Impfung nimmt mit dem Alter signifikant ab. Höhere GMT nach durchgemachter Infektion für alle 3 Altersgruppen. Antikörper-Spiegel fallen nach 40 Monaten in der Subgruppe >60 Jahre, sind bei 60% nach 60 Monaten, und bei 20% nach 70 Monaten. Gruppe 41-60-Jährige hat persistierend hohe Antikörper-Spiegel für 70 Monate und fallen dann rapide ab. Seropositivität: Nach Impfung: 18-40-Jährige: 91,7%, 41-60-Jährige: 79,5%, >60-Jährige: 66,7%; Nach Erkrankung: 100% in allen 3 Altersgruppen	k.A.	Männer mehr als Frauen spiegeln die gefährdete Gruppe im Endemiegebiet wieder. Seroprotektionsrate in >60-Jährigen ist signifikant niedriger als in den <40-Jährigen (66,7% vs. 91,7%). Ergebnisse bestätigen die altersangepassten Boosterintervalle von 5 bzw. 3 Jahren.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 21 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden / Vgl.-pop.	Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Effizienz	Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Rend- Wagner al., 2004 [117]	FSME-Immunität >3 Jahre nach letzter Impfung	P: 160 >=50 Jahre, Vgl: 270	Unabhängig vom Zeitintervall nach letzter Impfung hatten alle Probanden positive neutralisierende Antikörper. Signifikant niedrigere Titer in allen Subgruppen bei >=50-Jährigen im Vgl. zu den Jüngeren. Niedrige/Grenzwertige Titer signifikant mit zunehmendem Alter, langer Zeit nach letzter Impfung und weniger Impfungen verknüpft.	k.A.	Im Gesamtkollektiv jährliche Titerabnahme von 6-7%, eine zusätzliche Auffrischimpfung führt zu ca. 18% höheren Titern. Auch aus wirtschaftlichen Gründen können längere Boosterintervalle altersabhängig diskutiert werden.
Jilkova et al., 2009 [106]	Immunität von > 60 Jahren auf 2. Impfung	P: 185 > 60 Jahre, Vgl: -	18% (FSME-immun® und Encepur®) nach 2 Impfungen ohne Seropositivität; signifikanter Unterschied bei den Impfsenen: FSME-immun® mit höheren Titern und weniger Patienten mit geringer Immunantwort	k.A.	FSME-immun® mit besserer Immunantwort als Encepur® in der Gruppe >60-Jährigen
Erber und Schmitt, 2018 [121]	Impfstatus der Bevölkerung, Einflussfaktoren	P: 25 600 alle Altersstufen	FSME-Impfrate ist am schlechtesten in den älteren Altersgruppen und am Besten bei den Kindern und jungen Erwachsenen (alle Länder zusammen). Ältere haben die höchste Non-Compliance-Rate verglichen mit den anderen Altersstufen.	k.A.	Studie ist konzipiert, um die Impfraten in den verschiedenen Ländern zu erheben. Obwohl die FSME und FSME-Impfung meist bekannt ist, ist die Impfrate vergleichsweise niedrig. Vergleich der Altersgruppen ist nur untergeordneter Punkt. Absolute Zahlen sind nach Ländern aufgeschlüsselt und nicht für Altersklassen.

**Tabelle 22:** Übersicht der Datenextraktion zu den Fallberichten und Fallsammlungen zur speziellen Population der Älteren;  
Rosa: Fallsammlungen, Orange: Fallbericht; J. = Jahre, NW = Nebenwirkungen

Autor / Referenz	Kurzbeschreibung	Gesamtzahl Probanden	Alter	Wirksamkeit, Immunität, Effektivität, Effizienz, Impf-Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Grgič-Vitek et al., 2010 [108]	Untersuchung von Impfersagern	Fallserie: 3 Ältere, 1 Jüngerer	83J., 71J., 63J., 44J.	Fall 1: zu langes Intervall zwischen Booster-Impfungen → per Definition kein Impfersager, Fall 2: wahrscheinlich primärer Impfersager da IgG negativ, Fall 3: wahrscheinlich Impfersager, Fall 4 gesicherter Impfersager	3 von 4 Fällen betrifft Ältere. Jedoch Probleme in der Definition des Impfersagens und der genauen Diagnostik → häufig keine eindeutigen Befunde, verschiedene Definitionen
Andersson et al., 2010 [109]	Untersuchung von Impfersagern	retrospektive Fallsammlung: 27 Fälle	Ø 59 Jahre.	Von 27 sind 19 Impfersager gesichert und 8 wahrscheinlich. 19 Patienten sind >50Jahre. Häufig schwere Verläufe, jedoch nicht signifikant häufiger als bei Nichtgeimpften.	Impfersagen kommt in jedem Alter vor, aber signifikant häufiger bei Pat. >50Jahre. Ggf. alternative primäre Impfpläne notwendig für diese Zielgruppe. FSME ist auch wichtige Differentialdiagnose bei Symptomen, da sie trotz Impfung auftreten kann.
Lenhard et al., 2018 [118]	Darstellung FSME-Krankheitsverlauf bei Geimpften	6	Ø 59 Jahre.	Ein dokumentierter Fall von Impfersagen (VBT) bei einem 65-Jährigen, hier schwerer Krankheitsverlauf. Alle übrigen (alt und jung) hatten irreguläre Impfungen	Impfersager haben schwereren Krankheitsverlauf als nicht-Geimpfte. Unvollständig geimpfte unterscheiden sich kaum im Krankheitsverlauf von nicht-Geimpften. 6 Fälle von Älteren im Vgl. zu 5 Fällen von jüngeren Patienten, Trend zu häufigeren VBT bei Älteren.
Bender et al., 2004 [140]	Erkrankung trotz Impfung	2	57 J., 60 J.	Dokumentiertes Impfersagen, Impfung ohne Schutzeffekt.	FSME trotz kompletter Impfung möglich. Nachweis von neutralisierenden Antikörpern ist Methode der Wahl, um Impfschutz zu bestimmen, total FSME-IgG zeigt nicht notwendigerweise genügenden Schutz an. Verspätete oder insuffiziente Produktion von neutralisierenden Antikörpern kann zu schwererem Krankheitsverlauf führen.
Kleiter et al., 2007 [137]	Erkrankung trotz Impfung	1	54 J.	trotz Standard-Impfung schwere FSME. Impfung hat zu keinem ausreichenden Schutz geführt.	Frage des richtigen Impfabstandes. Faktoren für einen besonders schweren Krankheitsverlauf werden diskutiert.
Plišek et al., 2008 [139]	Erkrankung trotz Impfung	1	50 J.	Nachgewiesene FSME-Infektion nach 2 Impfungen vor Kompletterierung der Grundimmunisierung mit 3. Impfung	In hoch-Endemiegebieten und gefährdeten Personen unbedingt Kompletterierung anstreben, entweder Impfung im Winter oder konsequente Schnellimmunisierung
Koppi et al., 2011 [138]	Erkrankung trotz Impfung	1	68 J.	Erkrankung trotz Impfung	Ausnahmefall. Versagen der immunologischen Gedächtniszellen. Nach 3 Impfungen ist sonst über 99% Serokonversionsrate beschrieben.
Goerre et al., 1993 [123]	Neurologische NW nach Impfung	1 Patient / 11 weitere Fälle	Patient 69 J.	diverse neurologische Symptome nach Impfung. Persistenz der Symptome nur in einem Fall (50-Jähriger), sonst Restitutio.	FSME-Impfung sollte auf Risikogruppen in Endemiegebieten beschränkt bleiben.



### **3.5.2. Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie**

Die folgende Tabelle 23 stellt die Zusammenfassung der Datenextraktion für die beiden eingeschlossenen Studien zu dieser speziellen Population dar. Es handelt sich bei diesen Studien um einen Follow-Up [128] und eine Kohortenstudie [38]. Die vollständige Datenextraktionstabelle findet sich im Anhang unter Tabelle A4: „Vollständige Datenextraktionstabelle“.

### **3.5.3. Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Transplantierten**

Die folgende Tabelle 23 stellt die Zusammenfassung der Datenextraktion für die eingeschlossene Kohortenstudie mit Kontrollgruppe zu dieser speziellen Population dar. Die vollständige Datenextraktionstabelle findet sich im Anhang unter Tabelle A4: „Vollständige Datenextraktionstabelle“.

### **3.5.4. Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei Autoimmunerkrankungen**

Die folgende Tabelle 23 stellt die Zusammenfassung der Datenextraktion für die beiden eingeschlossenen Studien zu dieser speziellen Population dar. Es handelt sich hierbei um eine kontrollierte Kohortenstudie [73] (grün) und einen Fallbericht [129] (orange). Die vollständige Datenextraktionstabelle findet sich im Anhang unter Tabelle A4: „Vollständige Datenextraktionstabelle“.

### **3.5.5. Ergebnisse der einzelnen Studien zu FSME-Impfung bei angeborenen und erworbenen Immundefekten**

Die folgende Tabelle 24 gibt einen Überblick über die relevanten Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zur speziellen Population der Patienten mit Immundefekten. Da die Zahl der eingeschlossenen Studien sehr klein ist, werden die Ergebnisse der ursprünglich getrennten Suche nach angeborenen und erworbenen Immundefekten nun gemeinsam dargestellt. Diese Übersicht verdeutlicht auch in dieser Subgruppe die Heterogenität der eingeschlossenen Studien, so dass eine Darstellung der Datenlage mittels Forest Plot nicht möglich ist und daher eine Beschränkung auf die einfache Zusammenfassung der Daten erfolgte. Die vollständige Datenextraktionstabelle findet sich im Anhang unter Tabelle A4: „Vollständige Datenextraktionstabelle“.

**Tabelle 23:** Übersicht der Datenextraktion zu den Studien der speziellen Populationen der thymektomierten Kinder, der Patienten nach Transplantation und den Patienten mit Autoimmunerkrankungen; Grün: Kohortenstudien und Follow-Up, Orange: Fallsammlungen und Fallberichte; NW = Nebenwirkungen, SAE = Severe adverse event, AE = adverse event, TK = thymektomierte Kinder, HTX = Herztransplantation, MS = Multiple Sklerose, k.A. = keine Angaben

Autor, Referenz	Kurzbeschreibung	Population, Anzahl, Alter	Vergleichspopulation, Anzahl, Alter	Endpunkt: Wirksamkeit, Immunogenität, Effektivität, Nebenwirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
<b>Kinder nach Thymektomie</b>					
Prelog et al., 2008 [38]	Änderungen in der Immunantwort auf Impfung bei thymektomierten Kindern (TK)?	22 bei Herzchirurgie thymektomierter Kinder; davon 5 nur 2 Impfungen erhalten; ∅ Alter: 87 Monate	52 Gesunde, Grundimmunisierung erhalten, davon 12 nur 2 Impfungen erhalten; ∅ Alter: 82 Monate	FSME-IgG-Level korrelieren bei TK in Woche 48 nicht mit denen in Woche 8, bei der Kontrollgruppe schon. Signifikant verspäteter Anstieg von FSME-Antikörper-Spiegeln bei TK nach 2. Impfung. Normale Immunantwort der TK nach 3. Impfung. NW: Im Rahmen normaler Limits; keine SAE's	Größter Einflussfaktor auf FSME-Antikörper-Spiegel war das Alter bei Thymektomie. Insgesamt herabgesetzte Antwort auf FSME-Impfung bei TK.
Zlamy et al., 2010 [128]	Antikörperantwort 3 Jahre nach Grundimmunisierung bei thymektomierten Kindern (TK)	17 bei Herzchirurgie thymektomierter Kinder; ∅ Alter: 87 Monate bei Start der Grundimmunisierung	30 Gesunde, Grundimmunisierung erhalten; ∅ Alter: 82 Monate bei Start der Grundimmunisierung	Nach 3 Jahren kein signifikanter Unterschied der FSME-IgG-Antikörper bei TK und Kontrollgruppe. Bei beiden Gruppen signifikanter Rückgang im Vgl. zu Woche 48. Verspäteter Anstieg der IgG-Avidität bei TK in Woche 48, in Woche 220 jedoch gleiche Avidität wie bei der Kontrollgruppe.	Verspätete primäre Immunantwort bei TK auf eine FSME-Impfung, geändertes Memory-Priming bei Mangel an Antikörpern mit hoher Avidität. Latente Cytomegalie-Virus-Infektion hat keinen Einfluss.
<b>Z.n. Transplantation</b>					
Dengler et al., 1999 [56]	Erfolg und Sicherheit der FSME-Impfung nach Herztransplantation (HTX)	31 Herztransplantierte >12 Monate nach Eingriff, stabile Situation; ∅ Alter: 54,5 Jahre	29 ohne Herztransplantation, durchschnittlich gesund ∅ Alter: 47,7 Jahre	Serokonversionsrate signifikant reduziert (35,4% zu 100%). GMT signifikant niedriger (0,98U/ml zu 5,46 U/ml). Individuelles Maß der Immunsuppression war nicht mit dem Impferfolg assoziiert. NW: Ein SAE in der Kontrollgruppe, fragliche Impfassoziatio; keine SAE in der HTX-Gruppe.	Impferfolg durch Immunsuppression beeinflusst, deshalb stark herabgesetzt. Impfung aber nicht gefährlicher als in Kontrollgruppe. Keine Routineempfehlung. Nach Impfung sind Titerkontrollen nötig.
<b>Autoimmunerkrankte</b>					
Baumhackl et al., 2003 [73]	FSME-Impfung bei Multiple-Sklerose (MS)-Patienten	15 MS-Patienten; ∅ Alter: k.A.	15 MS-Patienten, abgestimmt zu der Studiengruppe, keine Impfung erhalten; ∅ Alter: k.A., abgestimmt	14 von 15 Patienten haben nach 1 x Impfung einen 1,3-31,4-fachen IgG-Anstieg (Mittel 5,2). Alle Geimpften hatten nach 6 Wochen schützende neutralisierende Antikörper-Titer. Autoantikörper nicht erhöht nach Impfung. TNF $\alpha$ war nach 12 und 18 Wochen in 3 von 15 Geimpften und 4 von 15 nicht Geimpften erhöht. Kein Unterschied in den Gruppen bzgl. neuer Hirnläsionen (2/15 vs 4/15 KG) oder MS-Schübe (2/15 vs. 3/15 KG).	Keine signifikante Änderung der Auto-Antikörper, Entzündungswerten oder Krankheitszeichen. Impfung scheint sicher für MS-Patienten zu sein
Benz et al., 2009 [129]	Bericht über Impfzusammenhang von Krankheitsreaktivierung	An „Immune thrombocytopenic purpura (ITP)“ erkrankte Frau, 37 Jahre	keine	Reaktivierung einer Thrombozytopenie. Ist sonst von Masern-Mumps-Röteln-Impfung bekannt.	Zusammenhang ist wahrscheinlich. Erste Beschreibung solch einen Falles.

**Tabelle 24:** Übersicht der Datenextraktion zu den Studien der speziellen Population der Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten; Grün: Kohortenstudien und Follow-Up; Rot: Querschnittstudien und Prävalenzstudien; Orange: Fall-sammlungen und Fallberichte; NW = Nebenwirkungen, SAE = severe adverse event, AE = adverse event, HIV = Humanes immunodefizienz Virus, R.A. = rheu-matoide Arthritis, D.M. = Diabetes Mellitus

Autor/ Referenz	Kurz- beschreibung	Population, Anzahl, Ø Alter	Vergleichs- population, Anzahl, Ø Alter	Endpunkt: Wirksamkeit, Immunoge- nität, Effektivität, Effizienz, Neben- wirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
<b>Angeborene Immundefekte</b>					
Wolf et al. , 1992 [131]	Immunresponz bei Hämophilie-kranken	16 Patienten mit Hämophilie, 4 davon HIV-positiv; Ø 24 Jahre (HIV-positiv:16 Jahre)	16 Gesunde, altersgleich abgestimmt	Antikörper-Antwort ist gleich bei HIV-negativen Haemophilikern und gesunder Kontrollgruppe. Serum-Antikörper-Titer nach 3 Impfungen signifikant niedriger bei HIV-positiven Haemophilikern. HIV-negative Haemophiliker zeigen eine herabgesetzte FSME-induzierte Lymphozytenproliferation nach dem 2. Booster. Signifikante Erniedrigung der humoralen und zellulären Immunantwort in der asymptomatischen HIV-positiven Haemophiliker-Gruppe. k.A. zu Impf-NW	Asymptomatische HIV-positive Haemophiliker zeigen einen Defekt in der zellulären und humoralen Immunantwort auf FSME-Impfung. Adäquate Immunantwort bei HIV-negativen Haemophilikern.
Wolf et al. , 2015 [63]	Identifizierung von Kriterien zur Gabe von i.v. Immunglobulinen bei Patienten mit „common variable immunodeficiency“ (CVID)	10 Patienten mit CVID , zuvor nicht FSME geimpft, k.A. Alter	16 Erwachsene / 39 CVID-Patienten ohne FSME-Impfung	Substantieller Defekt der IgG-Antikörper-Produktion bei CVID-Patienten. Nur 1 von 10 Patienten zeigte etwas höhere FSME-IgG-Antikörper-Level als Patienten, die nur IVIG (= intravenöses Immunglobulin) erhielten ohne Impfung. Bei allen war FSME-IgG nach 3. Impfung deutlich unter dem minimalem Spiegel bei Gesunden.	Fehlerhafte IgG-Antikörper-Antwort auf eine Auswahl an Antigenen korreliert eher als eine Hypogammablobulinämie mit der Notwendigkeit von Immunglobulin-Ersatztherapie. Substantieller Defekt in der Antikörper-Produktion bei CVID-Patienten zeigt sich in einer fehlerhaften primären IgG-Antikörper-Antwort bei CVID Pat. unter IVIG Therapie.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 24 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor/ Referenz	Kurz- beschreibung	Population, Anzahl, Ø Alter	Vergleichs- population, Anzahl, Ø Alter	Endpunkt: Wirksamkeit, Immunoge- nität, Effektivität, Effizienz, Neben- wirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Garner- Spitzer et al., 2018 [132]	Immunantwort auf Impfung bei Allergie und unter Immuntherapie	49 Allergiker, Ø 30,1 Jahre; 21 Allergiker unter spezifischer Therapie, Ø 37,2 Jahre	49 Gesunde, Ø 30,5 Jahre	Vergleichbarer Titeranstieg in allen drei Gruppen, gleiche IgG-Avidität; üb- liche NW in allen Gruppen, keine SAE's, keine Verstärkung allergischer Symptome	Level und Dynamik von neutralisierenden FSME-spezifischen Antikörpern sind in allen Gruppen ver- gleichbar. Suffizienter FSME-Schutz in allen drei Gruppen.
Müller et al. , 1991 [130]	Beschreibung der Immun- antwort auf Impfung	41-Jähriger mit „Protein-Losing Enteropathie“	keine	Vor Perikardektomie nur minimaler kurzzeitiger Titeranstieg nach Grund- immunisierung. Nach Perikardekto- mie und erneuter Grundimmunisie- rung ist ein stärkerer Titeranstieg zu verzeichnen, jedoch bei Anhaltender fäkaler Proteinausscheidung rascher Abfall über wenige Monate	Verbesserung der Im- munsituation durch Perikardektomie bei "Protein-losing- Enteropathie"

**Erworbene Immundefekte**

Panasiuk et al. , 2003 [70]	Immunogenität und Sicher- heit bei HIV- Positiven	29 HIV- Positive, ohne aktuelle anti- retrovirale Therapie, 18-23 Jahre	40 Gesunde 21-40 Jahre	44,8% erreichen schützenden FSME- Antikörper-Titer (85% Kontrollgrup- pe), signifikant herabgesetzte Reakti- vität bei HIV-Positiven. Diejenigen mit Immunantwort haben höhere Anzahl von CD4+-Zellen (jedoch nicht signi- fikanter). Keine wesentlichen NW, keine SAE's	Impfung ist sicher, aber weniger wirkungsvoll
Zielinski et al. , 1986 [133]	Immunogenität unter und nach Chemothera- pie	24 Brustkreb- spatientinnen T1-3 ohne Metastasen, adjuvante Che- motherapie; Ø 47,3 J.	7 Gesunde Frauen, Ø 44,5 J.	1. Impfung unter Chemotherapie: kein signifikanter Antikörper-Anstieg bis auf einen Fall/ 2. Impfung nach Chemothe- rapie: bis auf einen Fall kein Titeran- stieg / 3. Impfung vor Chemotherapie: Titer halten sich, Titeranstieg auf Auf- frischimpfung während der Chemothe- rapie; k.A. zu NW	Krebspatientinnen unter Chemotherapie sind Immunsupprimiert. Langzeiteffekt auch nach der Chemothera- pie nachweisbar.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 24 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor/ Referenz	Kurz- beschreibung	Population, Anzahl, Ø Alter	Vergleichs- population, Anzahl, Ø Alter	Endpunkt: Wirksamkeit, Immunoge- nität, Effektivität, Effizienz, Neben- wirkungen, Sicherheit	Schlussfolgerung
Hertzell et al., 2016 [134]	Immunogenität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (= R.A.)	66 Patienten mit R.A., therapiert mit Tumornekrosfaktor-Inhibitor (TNFi) oder Methotrexat (MTX), Ø 58,5 J.	56 Gesunde, abgeglichen	1 Monat nach letzter Impfung zeigen 39% der Patienten mit R.A. (26/66) und 79% der Kontrollgruppe (44/56) schützende Level von neutralisierenden Antikörpern. Monat 13: 39% der Patienten mit R.A. und 79% der Kontrollgruppe waren Seropositiv. Immunogenität war in der Patientengruppe bis auf 2 Individuen nicht vor der 3. Impfung erreicht. Bei Patienten, die nur eines - MTX oder TNFi - erhielten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. >60 Jahre: 31% der Patienten mit R.A. und 81% der Kontrollgruppe erreichten seroprotektive Spiegel. <60 Jahre: 46% der Patienten mit R.A. und 77% der Kontrollgruppe erreichten seroprotektive Spiegel. NW: lokaler Schmerz 1 x , sonst keine SAE´s	Standard-Impfung bietet keinen ausreichenden Schutz in dieser Patientengruppe.
Madar et al., 2011 [135]	Impf-Sicherheit bei Patienten mit Diabetes Mellitus (D.M.)	229 Patienten mit D.M. (keine Typangabe), die geimpft werden, (44 davon unter Insulin), Ø 65 Jahre (davon 73,54% >60 Jahre)	keine	k.A. zu Immunogenität. NW: keine Schwere	Kein Risiko für Impfung bei Patienten mit D.M. ..."kein Grund, nicht zu Impfen"

### 3.6. Ergebnissynthese

#### 3.6.1. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Älteren

Obwohl zu der speziellen Population der Älteren die meisten Studien ausfindig gemacht werden konnten, so ist das Studiendesign inklusive der verwendeten Impfstoffe und Impfschemata wie auch die Maßzahlen und Messzeitpunkte sehr heterogen. Eine quantitative Metaanalyse ist daher nicht möglich. Es folgt eine qualitative Auswertung der Studien und der beschriebenen Endpunkte.

### **3.6.2. Ergebnissynthese der Studien zur Effizienz der FSME-Impfung bei Älteren**

Es konnte eine Studie ausgemacht werden, welche den Kostenaspekt der FSME-Impfung berücksichtigt und damit eine Aussage zur Effizienz dieser Maßnahme erlaubt, und zwar die Studie aus dem Jahr 2018 von Shedrawy et al. aus Schweden [116]. In dieser theoretischen Kohortenstudie wird auch eine Gruppe von 50-Jährigen betrachtet. In einem FSME-Risikogebiet um Stockholm werden Kohorten verglichen, welche die Impfung selbst bezahlen im Vergleich zu Kohorten, die an einem strukturierten, finanzierten Impfprogramm teilnehmen. Gemessen wird die „QALY“ also „quality-adjusted life year“, d.h. die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit. In Bezug dazu wird die „ICER =incremental cost effectiveness ratio“ gesetzt, welche die zusätzlichen notwendigen Kosten aufzeigt um ein zusätzliches „QALY“ mit dem strukturierten Impfprogramm zu erreichen. Hierbei zeigte sich, dass in allen drei gemessenen Altersgruppen (3 Jahre, 40 Jahre, 50 Jahre) die „QALY“ in der Kohorte mit dem Impfprogramm deutlich zunahm, natürliche verbunden mit steigenden Kosten. Allerdings waren diese Kosten deutlich unterhalb der generell akzeptierten Grenze in Schweden für solche Maßnahmen, auch für die älteste Kohorte, bei der die „ICER“ deutlich höher war als bei den 3-Jährigen.

Da es sich um eine theoretische Berechnung handelt, ist unser Biasbewertungstool nur eingeschränkt nutzbar. Es wurde trotzdem angewendet, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen. In dieser theoretischen Berechnung fällt das Biasrisiko durch fehlende Daten oder Studien-Ausscheider und Wechsler weg. Auch die Intervention wurde klar definiert und berechnet wie vorgesehen, in allen Kohorten gleich. Es handelt sich um einen objektiven Endpunkt, und die Fragestellung wurde klar beantwortet. Daher schneidet diese Studie in der Biasbewertung sehr gut ab.

### **3.6.3. Ergebnissynthese der Studien zur Effektivität der FSME-Impfung bei Älteren**

Drei Studien konnten diesem Endpunkt zugeordnet werden: Heinz et al., 2007 [120], hier wird die Feldeffektivität der FSME-Impfung analysiert, Jacob u. Kostev, 2017 [122] und Erber und Schmitt, 2018 [121]. Die beiden letzt genannten Studien analysieren die Compliance bei der FSME-Impfung. Alle drei sind Querschnittsstudien, sie weisen jedoch ein sehr unterschiedliches Studiendesign auf.

Die Studie von Heinz et al. aus 2007 [120] wurde mehrfach in anderen Artikeln zitiert und sehr beachtet, da sie als einzige Studie das Thema Feldeffektivität der FSME-

Impfung behandelt. Mit jährlichen repräsentativen Umfragen und Analyse des Landesregisters wurde hier auf die Gesamtbevölkerung Österreichs hochgerechnet. Dabei erfolgt eine Analyse nach Alterssubgruppen und verabreichten Impfungen. Es wird dargestellt, dass es keinen signifikanten Unterschied in den Alterssubgruppen gibt. Die Gesamt-Feldeffektivität über alle Altersgruppen hinweg liegt bei 98,7-99,3%; die Feldeffektivität bei den 50-59-Jährigen zwischen 98,2-99,1% und bei den älter als 60-Jährigen zwischen 98,3-98,9%. Damit ist diese in allen Altersgruppen nahe an den angestrebten 100%. Einen Unterschied scheint hingegen das Impfschema auszumachen: regulär geimpfte zeigen einen besseren Schutz vor Erkrankung. Die Autoren schlussfolgern, dass Ältere bei regulärem Impfschema ausreichend geschützt sind, gerade im Alter die Einhaltung der Empfehlungen jedoch wichtig ist, wohingegen bei Jüngeren (<60 Jahre) eine Verlängerung des Auffrischintervalls von 3 auf 5 Jahre nicht zu Einbußen im Impfschutz führt.

Die neuere Publikation von Jakob und Kostev aus dem Jahr 2017 [122] untersucht retrospektiv anhand von Datenbankanalysen die Compliance bei der FSME-Impfung in Deutschland. Die Daten stammen von Kinderärzten und Allgemeinarztpraxen, das System analysiert Verschreibungen, Diagnosen, sowie medizinische und demographische Grundinformationen. Der Einschluss erfolgte bei Erhalt der ersten Impfung, und es wurde analysiert, ob im Nachbeobachtungszeitraum weitere Impfungen verabreicht wurden. Bei der Analyse der Alterssubgruppen fanden sie eine starke Altersabhängigkeit in Bezug auf die Einhaltung des Impfplanes und Komplettierung des Impfschutzes. Andere erhobene Parameter wie Geschlecht oder Versicherungsstatus haben keinen Einfluss. Die Forscher fanden heraus, dass gerade bei den Älteren die Compliance zur Komplettierung des Impfschutzes sehr schlecht ist. Nach der 1. Impfdosis erhielten nur 42-50% der >65-Jährigen und 45-54% der 51-65-Jährigen die 2. Impfdosis, nur 20-22% (>65-Jährige) und 22-24% (51-65-Jährige) die 3. Impfdosis. Damit ist es die einzige Studie, die auch für eine spezielle Population gezielt die Compliance untersucht. Die Publikation ist in sich schlüssig und mit klar definierter Fragestellung. Sie untersucht eine sehr große, repräsentative Stichprobe (7266 Patienten). Die Autoren sprechen selbst Schwächen und Limitationen ihrer retrospektiven Untersuchung an: Sie ist immer abhängig von der Vollständigkeit und Validität der Datensätze. Sie beruht nur auf Verschreibungs- und ICD-Daten, damit könnten nicht oder falsch kodierte Impfungen nicht erfasst worden sein. Bestimmte Daten zu anderen möglichen Abhängigkeiten im Impfverhalten fehlen, und es wurde ein Toleranzzeitraum zur Impfung definiert, der nicht standardisiert ist. Trotz der angesprochenen Schwächen scheint die Qualität der Studie sehr gut zu sein, da die Stichprobe sehr groß und repräsentativ

ist, der Endpunkt objektiv über alle Subgruppen hinweg gemessen wurde, und das Studienziel klar definiert und die Ergebnisse umfassend dargestellt wurden.

Die von der Firma Pfizer durchgeführte Studie, die von Erber und Schmitt 2018 veröffentlicht wurde, befragt eine möglichst repräsentative Stichprobe aus 11 Ländern zu dem Impfstatus und insbesondere zur FSME-Impfung [121]. Ein Teil der Studie analysiert diese Auskünfte der Befragten nach Altersklassen ausgewertet. Es werden keine absoluten Zahlen angegeben, sondern die Ergebnisse nur in Diagrammform dargestellt. Es zeigt sich jedoch deutlich, dass fast in jedem Land die Impfrate bei den Älteren - also den beiden Altersgruppen von 55-64 Jahren und ab 65 Jahren - schlechter ist als bei den jüngeren. Dazu wurde von den Forschern die Non-Compliance erfasst, also inwieweit Folgeimpfungen wahrgenommen wurden. Auch hier fand sich die schlechteste Compliance bei den Älteren. Insgesamt wurde die Studie nicht konzipiert, um die verschiedenen Altersklassen zu vergleichen, sondern vielmehr die Länder zu vergleichen und hier auch verschiedene Regionen sowie die Einstellung der Bevölkerung zur FSME-Erkrankung und die Beweggründe für oder gegen eine Impfung zu erfassen. Unsere Biasbewertung muss der Tatsache Rechnung tragen, dass es eine Studie ohne Kontrollgruppe ist, daher passt das angewendete Tool nicht ganz. Es zeigt sich aber, dass auch hier ein Biasrisiko aufgrund der retrospektiven Erfassung der Impfung besteht. Außerdem ist bei einer so großen Studie der Datensatz nicht vollständig zu überblicken und so kann eine Verzerrung aufgrund fehlender Daten ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Hinzu kommt, dass es eine Studie von einer Pharmafirma ist, welche ein Interesse am Verkauf ihres Impfstoffes hat. Daher ist das Grundinteresse dieser Studie zu zeigen, dass mehr geimpft werden muss. Wie genau die Befragten Personen bzw. Haushalte ausgewählt wurden, wird nicht dargelegt. Laut den Autoren war die Stichprobe geographisch repräsentativ. Ein gewisses Biasrisiko kann jedoch bei der Selektion der Teilnehmer nicht voll ausgeschlossen werden.

Die beiden Studien von Jakob und Kostev sowie Erber und Schmitt gelangen also durch unterschiedliche Wege - einmal durch Abrechnungsanalyse, einmal durch Befragung - zu dem gleichen Schluss: die Impfcompliance für die FSME-Impfung ist gerade in der speziellen Population der Älteren besonders schlecht und damit weit von dem Idealziel einer 100% leitliniengerechten Versorgung entfernt.

Diese beiden Studien scheinen sich mit der Studie von Heinz et al. zu widersprechen, denn wenn die Compliance so schlecht ist, müsste die Feldeffektivität auch schlechter sein. Allerdings ist zu beachten, dass es sich um zwei unterschiedliche Länder mit unterschiedlichen Empfehlungen handelt: In Deutschland und den meisten Europäischen Ländern besteht keine generelle Empfehlung zur FSME-Impfung, nur in Risi-



kogebieten. In Österreich ist aufgrund der größeren Gefahrenlage die Impfung schon länger für alle Bevölkerungsgruppen Standard. Damit dürfte die Impfcompliance für FSME-Impfungen in Deutschland und anderen Ländern generell schlechter sein als in Österreich.

#### **3.6.4. Ergebnissynthese der Studien zur Wirksamkeit der FSME-Impfung bei Älteren**

Diesem Endpunkt können die sieben vergleichenden Studien, welche die Seropositivitätsrate (SPR) erheben, zugeordnet werden. Außerdem die Kohortenstudie von Lotrič-Furlan et al., drei Fallsammlungen sowie vier Fallberichte mit dem Thema „Erkrankung trotz Impfung“, welches ein Versagen der Wirksamkeit darstellt.

Die folgende Tabelle 25 stellt eine Zusammenfassung der Studien mit erhobener Seropositivitätsrate dar zur besseren Übersicht. In der Qualitätsbewertung der Studien zeigen die beiden Querschnittsstudien Schwächen in der Erfassung der Intervention, da dies retrospektiv erfolgt. Die Studie von Konior et al. hat Schwächen durch fehlende Daten, bei der Studie von Askling et al. kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Ansonsten scheinen diese Studien jedoch valide in ihren Aussagen zu sein. Die Tabelle verdeutlicht, dass trotz des heterogenen Studiendesigns die Schlussfolgerungen ähnlich sind: Konior et al., 2017 [136], Lindblom et al., 2014 [111], Baldovin et al., 2012 [144] und Loew-Baselli et al., 2009 [126] bestätigen die Richtigkeit der altersangepassten Boosterintervalle von 3 Jahren für Ältere und 5 Jahren für Jüngere. Ehrlich et al., 2003 [104] und Loew-Baselli et al., 2009 [126] zeigen, dass unmittelbar nach einem Booster 100% Seropositivität besteht. Askling et al., 2012 [124] bestätigt dies nahezu, hier hatten 87 der 91 Älteren eine adäquate Immunantwort unabhängig vom Boosterintervall, also auch nach sehr verspäteter Auffrischimpfung. Paulke-Korinek et al., 2013 [142] zeigt zusätzlich auf, dass nach 8 und 10 Jahren die Seropositivität bei den Älteren stark abnimmt, und dass hier kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen 50-59-Jährigen und  $\geq 60$ -Jährigen besteht.

**Tabelle 25:** Synthese der Studien zur speziellen Population der Älteren mit Angabe von Seropositivitätsraten; Blau: Randomisierte, kontrollierte Studien; Grün: Kohortenstudien und Follow-Up; Rot: Querschnittstudien und Prävalenzstudien; SPR: Seropositivitätsrate

Autor/ Referenz	Kurz- beschreibung	Population	Vergleichs- population	Wirksamkeit	Schlussfolgerung
Ehrlich et al., 2003 [104]	Phase 2 Dosisfindung; kein Altersgruppenvergleich	405 gesunde Probanden, 16-65 Jahre	Impflinge untereinander: 0,6/1,2/2,4µg Impfstoff	SPR: 96%, 99,2%, 100% (jeweils 0,6/1,2/2,4µg Impfstoff)	2,4µg optimale Dosis
Askling et al., 2012 [124]	Immunogenität von verspätetem Booster; Vergleich normales, verspätetes und sehr verspätetes Impfschema	>=50-Jährige, zuvor mind. 1 geimpft: 44, 36, 11 (Normales, verspätetes, sehr verspätetes Impfschema)	18-49-Jährige, 1 x gegen FSME geimpft: 88, 38, 43 (normales, verspätetes, sehr verspätetes Impfschema)	>=50-Jährige: Reguläres Impfschema: 24/24, 19/20 Seropositiv (3,>4 Vorimpfungen). Verspätete Impfung: 1/1, 1/1, 26/27, 7/7 Seropositiv (1,2,3,>=4 Vorimpfungen). Sehr verspätete Impfung: 3/5, 6/6 Seropositiv (2,3 Vorimpfungen); 87 der 91 Älteren hatten eine adäquate Immunantwort unabhängig vom Boosterintervall.	Keine Abhängigkeit der Seropositivität nach Booster von Anzahl der Vorimpfungen und des Intervalls -> Boosterintervall hat keine hohe Relevanz für das Ansprechen auf eine Impfung.
Loew-Baselli et al., 2009 [126]	Seropersistenz von FSME-Antikörpern 2 und 3 Jahre nach Impfung, dann Antwort auf Booster	55 gesunde Probanden 51-67 Jahre	291 gesunde Probanden 18-50 Jahre	SPR: 18-50 Jahre: 88,7% nach 2 und 92,3% nach 3 Jahren. 51-67 Jahre: 65,5% nach 2 und 70,9% nach 3 Jahren. Nach Booster: 100% beide Gruppen.	Boosterintervall in der Älteren Bevölkerung nach 3 Jahren sinnvoll und sicher. Boosterintervall bei Jüngeren nach längerer Zeit wahrscheinlich möglich. Seropositivität stark altersabhängig.
Paulke-Korinek et al., 2013 [142]	Seroimmunität 8 und 10 Jahre nach Boosterrimpfung	nach 8 Jahren: 50-60-Jährige: 39, >60-Jährige: 33; nach 10 Jahren: 50-60-Jährige: 34, >60-Jährige: 29	106 gesunde <50-Jährige	Kumulative SPR (alle Altersgruppen zusammen): 86,8% nach 8 Jahren und 77,3% nach 10 Jahren. Nach 10 Jahren SPR bei 50-59-Jährigen: 66%, >=60-Jährige: 66,3%	Deutliche Zunahme der Individuen mit Titern <1:10 und damit unter der anzunehmenden Schutzgrenze nach 10 Jahren. Kein signifikanter Unterschied in den Subgruppen der 50-59 und >=60-Jährigen.
Konior et al., 2017 [136]	Seropersistenz von FSME-Antikörpern bis 10 Jahre nach Boosterimpfung	50-60-Jährige: 54, >60-Jährige: 10	18-49-Jährige: 251	Jahr 3: alle Altersgruppen 100% Seropositiv; Jahr 4: 97,6%, 92,2%, 77,8%; Jahr 5: 96,7%, 92,2%, 75%; Jahr 7: 92,7%, 82,4%, 50%; Jahr 10: 88,6%, 74,5%, 37,5% (Jeweils 18-49-Jährige, 50-60-Jährige, >60-Jährige)	Studie bestätigt aktuelle Impfempfehlung: 5-jährliche Booster für 16-60-Jährige, 3-jährliche Booster für >60-Jährige.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 25 Fortsetzung von vorheriger Seite

Autor/ Referenz	Kurz- beschreibung	Population	Vergleichs- population	Wirksamkeit	Schlussfolgerung
Lindblom et al., 2014 [111]	Faktoren, welche die Seroimmunität beeinflussen	>50-Jährige: 424	109 Individuen <50 Jahre	Signifikant höhere SPR nach 4 oder 5 Impfungen als nach 3. SPR und GMT sinken signifikant mit zunehmendem Alter (keine absoluten Zahlenangaben im Text).	Häufigere Auffrischimp- fungen für Ältere sinn- voll, Forderung nach altersadaptiertem Impf- programm.
Baldovin et al., 2012 [144]	Persistenz der Immunität nach Impfung und Infektion	>60-Jährige: frühere FSME- Erkrankung: 31, Gesunde nach Grundim- munisierung: 24	Frühere FSME- Erkrankung: 18-40-Jährige: 13, 41-60- Jährige: 22; Gesunde nach Grundimmu- nisierung: 18- 40-Jährige: 24, 41-60-Jährige: 78	SPR: Nach Impfung: 18-40-Jährige: 91,7%, 41-60-Jährige: 79,5%, >60- Jährige: 66,7%; Nach Erkrankung: 100% in allen 3 Altersgruppen	SPR bei >60-Jährigen ist signifikant nied- riger als bei den <40-Jährigen (66,7% vs. 91,7%). Ergeb- nisse bestätigen die altersangepassten Boosterintervalle von 5 bzw. 3 Jahren.

Das Thema „Erkrankung trotz Impfung“ behandeln neben der Fall-Kontroll-Studie von Lotrič-Furlan et al. alle drei Fallsammlungen sowie vier Fallberichte. Insgesamt werden so 80 ältere Patienten beschrieben, die trotz FSME-Impfung in der Anamnese (komplette und inkomplette Immunisierung) an FSME erkrankten. Der Fallbericht von Koppi et al., 2011 handelt sogar von einem Todesfall trotz kompletter Impfung. Zur besseren Übersicht werden diese Studien in Tabelle 26 dargestellt.

In der in 2017 veröffentlichten Studie von Lotrič-Furlan et al. [34] geht es nur indirekt um Ältere. Eigentliches Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war es, den Krankheitsverlauf von FSME nach zuvor erfolgten Impfungen mit dem von nicht-Geimpften zu vergleichen. Diese Studie wurde jedoch in unseren Review aufgenommen, weil das Durchschnittsalter der Erkrankten nach Impfung mit 59 Jahren hoch ist. Lotrič-Furlan et al. zeigen in ihrer Studie, dass in allen Altersklassen der Krankheitsverlauf der FSME sich nach stattgehabten Impfungen deutlich von dem Nichtgeimpften unterscheidet und im Allgemeinen einen schwereren Verlauf nimmt. Die entscheidende Kernaussage bezüglich der Älteren ist nach Lotrič-Furlan, dass die Erkrankung nicht aufgrund des Alters der Erkrankten, sondern aufgrund der vorausgegangenen Impfungen schwerer verläuft. Jedoch sind Impfversager bei Älteren häufiger, was das deutlich erhöhte Alter der Erkrankten trotz Impfung anzeigt. Auf die Ursachen gehen die Autoren jedoch nicht weiter ein.

Bei der Biasbewertung zeigt diese Studie Schwächen bei der Erfassung der Intervention, also der Impfung. Diese wird bei Erkrankungsbeginn nur retrospektiv erfasst. Die

Autoren geben an, dass eine genaue Anamnese mit Impfanamnese erhoben wird, auf welcher Grundlage dies geschieht (Nachweise etc.) bleibt jedoch unklar. Eine zweite Schwäche zeigt sich bei der Endpunkterhebung. Diese erfolgt nicht verblindet, je nach Gruppe erfolgen unterschiedlich lange Nachbeobachtungen. Die Autoren gehen in der Studie auf andere Studien mit Erkrankungen trotz Impfung ein und erklären, dass ihr Ergebnis von den anderen Studien gestützt wird und erwartbar war. Somit ist ein Biasrisiko gegeben. Stärken der Studie sind der lange Erhebungszeitraum von 16 Jahren sowie die ausführliche Datenerfassung und das genaue Abstimmen der Kontrollgruppe.

Die drei Fallsammlungen von Grgič-Vitek et al. [108], Andersson et al. [109] und Lenhard et al. [118] befassen sich ebenfalls mit der Thematik von Impfversagern. Grgič-Vitek et al. beschreiben insgesamt vier Fälle, wovon drei Fälle Ältere betreffen (>60 Jahre). Nach genauer Analyse der Impfanamnese durch die Autoren scheidet für die Verfasser ein Fall als Impfversager aus, da das Auffrischintervall zu lange war.

Andersson et al. analysieren insgesamt 27 Fälle. Diese sind nicht genau nach Alter aufgeschlüsselt, das durchschnittliche Alter wird jedoch mit 59 Jahren angegeben und 19 Patienten sind über 50 Jahre alt. Es werden nur Fälle analysiert, bei welchen nach dem vorgeschriebenen Impfschema geimpft wurde. Von 27 sind 19 Impfversager gesichert und 8 wahrscheinlich. Die Autoren schlussfolgern, dass ein Impfversagen bei Älteren signifikant häufiger ist. Auch kommt es häufig zu schweren Verläufen, jedoch nicht signifikant häufiger als bei Nichtgeimpften. Zudem könnten leichte Verläufe bei Geimpften fälschlicherweise übersehen werden.

Bei Lenhard et al. stellten sich aus einer Kohorte von 111 an FSME Erkrankten 11 Fälle von FSME bei Geimpften heraus. Der Einschluss dieser Studie erfolgte, da sechs Fälle von Älteren ( $\geq 50$  Jahre) im Vergleich zu fünf Fällen von jüngeren Patienten vorlagen. Allerdings muss betont werden, dass die Studie nicht konzipiert wurde, um zwischen Jüngeren und Älteren zu vergleichen, sondern zwischen Geimpften und nicht-Geimpften, die an FSME erkrankten. Daher ist ein Altersvergleich nur eingeschränkt möglich. In der Fallsammlung zeigt sich ein dokumentierter Fall von echtem Impfversagen (VBT) bei einem 65-Jährigen mit einem schweren Krankheitsverlauf. Alle übrigen (alt und jung) hatten irreguläre Impfungen. Der Patient mit echtem Impfversagen hatte einen schwereren Krankheitsverlauf als nicht-Geimpfte. Die unvollständig Geimpften unterschieden sich kaum im Krankheitsverlauf von den nicht-Geimpften. Es zeigt sich ein Trend zu häufigeren Erkrankungen trotz Impfung bei Älteren.

In der Qualitätsbewertung schneidet die Fallsammlung von Grgič-Vitek et al. schwächer als die anderen ab. Er bleibt oberflächlicher und die Nachbeobachtung der Pati-

enten fehlt, Interventionen sind nicht beschrieben. Leichte Schwächen aller Fallsammlungen resultieren aus den vielen dargestellten Fällen, einzelne Verläufe mit allen Interventionen werden nicht mehr im Detail geschildert. Ebenso bleibt die Diskussion der eigenen Schwächen leider sehr oberflächlich.

Von den insgesamt fünf Fallberichten handeln drei von älteren Patienten mit schwerer FSME-Erkrankung trotz regulärer Impfung [138] [140] [137] und ein Fallbericht von Plišek et al. beschreibt die Erkrankung eines 54-jährigen Mannes nach zwei Impfungen, bevor nach regulärem Schema die dritte gegeben werden musste [139]. Es werden in diesen vier Fallberichten fünf Personen mit Erkrankung trotz Impfung beschrieben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine FSME-Erkrankung trotz Impfung bei Älteren häufiger vorkommt als bei Jüngeren, und hier vor allem bei inkomplettem Impfschutz. Dabei kommt es häufiger zu einem schweren Krankheitsverlauf, was in der Impfung und nicht im Alter begründet zu sein scheint. Viele Autoren weisen jedoch auf Schwierigkeiten und Limitationen bei der Definition, Datensammlung und Analyse der Fälle hin, da z.B. leichte Verläufe aufgrund der Impfanamnese eventuell nicht diagnostiziert werden.

**Tabelle 26: Ergebnissynthese der Studien, Fallberichte und Fallsammlungen zu FSME-Erkrankung trotz Impfung bei Älteren;  
VBT = Vaccination breakthrough, Impfersagen**

<b>Autor, Referenz</b>	<b>Population</b>	<b>Anzahl, Alter</b>	<b>Impfintervall, Schema</b>	<b>Kernaussagen</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>Kommentar</b>
Lotrić-Furlan et al., 2017 [34]	An FSME Erkrankte, zuvor mind. 2 x Geimpfte, >=15 Jahre	39, Ø 59 Jahre	Mind. 2 Impfungen; Regulär und irregulär	Von 25 Patienten mit 3 Impfungen war das Durchschnittsalter 61 Jahre. Bei 9 von diesen wurde das Boosterintervall überschritten. Serum-IgG und -IgG-Avidität höher bei Geimpften als ohne Impfung Erkrankten.	Wenn Impfung nicht schützt, scheint sie einen negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben. Erkrankte trotz Impfung haben ein höheres Alter.	Höheres Alter begünstigt Erkrankung trotz Impfung, jedoch ist der Krankheitsverlauf in allen Altersklassen schlimmer als bei nicht-Geimpften.
Grgić-Vitek et al., 2010 [108]	Mutmaßlich an FSME-Erkrankte trotz Impfung	3 Patienten, 1. 83 Jahre, 2. 71 Jahre, 3. 63 Jahre, (dazu 1 Fall <50 Jahre)	Fall 1: 0-1-10 Monate, Booster nach 4 und 5 Jahren; Fall 2: 0-1 Monat; Fall 3: 0-1-12 Monate	Fall 1: zu langes Intervall zwischen Booster-Impfungen→ per Definition kein Impfersager; Fall 2: wahrscheinlich primärer Impfersager, da IgG negativ ist, Fall 3: wahrscheinlich Impfersager	3 von 4 Fällen betrifft Ältere. Jedoch Probleme in der Definition des Impfersagens und der genauen Diagnostik	Beschreibung der Grenzsituation und Schwierigkeiten bei der Auswertung.
Andersson et al., 2010 [109]	Nach regulärem Impfplan geimpfte, die an FSME erkrankt sind	27, Ø 59 Jahre alt, davon 19 Patienten >50 Jahre	Nach Hersteller empfohlene Intervalle. Mind. 2 Impfdosen erhalten	Von 27 sind 19 Impfersager gesichert und 8 wahrscheinlich. 19 Patienten sind >50 Jahre. Häufig schwere Verläufe, jedoch nicht signifikant häufiger als bei Nichtgeimpften.	Impfersagen kommt in jedem Alter vor, aber signifikant häufiger bei Patienten >50 Jahre. FSME ist wichtige Differentialdiagnose bei Symptomen, da sie trotz Impfung auftreten kann.	Ältere werden differenziert betrachtet. Selektionsbias: leichte Verläufe von FSME könnten bei Geimpften nicht diagnostiziert sein.

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 26 Fortsetzung von vorheriger Seite

<b>Autor, Referenz</b>	<b>Population</b>	<b>Anzahl, Alter</b>	<b>Impfintervall, Schema</b>	<b>Kernaussagen</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>Kommentar</b>
Lenhard et al., 2018 [118]	>= 50 Jahre, zuvor geimpft, an FSME erkrankt	6, Ø 59 Jahre (daneben 5 Fälle < 50 Jahre)	Erfassung aller Impfungen, regulär und irregulär	1 Fall von Impfersagen (VBT) bei 65-Jährigem, hier schwerer Krankheitsverlauf. Alle übrigen: irreguläre Impfungen.	VBT hat schwereren Krankheitsverlauf als nicht-Geimpfte. Unvollständig Geimpfte unterscheiden sich kaum im Krankheitsverlauf von nicht Geimpften.	6 Fälle von Älteren im Vergleich zu 5 Fällen von jüngeren, Trend zu häufigeren VBT bei Älteren.
Koppi et al., 2011 [138]	Gesunde 68-Jährige, an FSME verstorben	1, 68 Jahre	Laut Empfehlung, Booster alle 3 Jahre, Grundimmunisierung + 5 x Booster erhalten	Erkrankung trotz Impfung	Ausnahmetfall. Versagen der Immunologischen Gedächtniszellen.	Einziger Todesfall trotz eingehaltenem Impfschema?
Bender et al., 2004 [140]	2 Patienten mit FSME und vollständiger Impfung	2: 57 Jahre, 60 Jahre	Grundimmunisierung nach Schema, 57-Jähriger 1 x Booster	Dokumentiertes Impfersagen, Impfung ohne Schutzeffekt.	FSME trotz kompletter Impfung möglich. Nachweis von neutralisierenden Antikörpern ist Methode der Wahl. Verspätete oder insuffiziente Produktion von neutralisierenden Antikörpern kann zu schwererem Krankheitsverlauf führen.	In Fall 2 lückenhafte Labordaten. Wenig Angaben zu Methodik und Störfaktoren.
Kleiter et al., 2007 [137]	54-Jähriger	1, 54 Jahre	Grundimmunisation, 2 x Booster nach Standardintervall	trotz regelrechter Impfung schwere FSME	Faktoren für einen besonders schweren Krankheitsverlauf werden diskutiert.	Per Definition kein Impfersagen, da letzte Booster-Impfung >3 Jahre zurück liegt ?
Plíšek et al., 2008 [139]	50-jähriger Waldarbeiter im Endemiegebiet	1, 50 Jahre	Tag 0-18	Nachgewiesene FSME-Infektion nach 2 Impfungen vor Kompletterierung der Grundimmunisation mit 3. Impfung	In hoch-Endemiegebieten und bei gefährdeten Personen unbedingt Kompletterierung anstreben	Keine Angabe von möglichen Schwächen der Analyse.

### **3.6.5. Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung vier Wochen nach letzter Impfung bei Älteren**

Diese folgenden drei Studien beschäftigen sich explizit mit der Immunantwort von Älteren nach regulärer Impfung und messen nach einem Zeitraum von ca. 4 Wochen. Insgesamt 359 ältere Probanden werden bezüglich des Endpunktes „Immunogenität“ betrachtet. Die Studien von Stiasny et al. [31] und Weinberger et al. [32] vergleichen dabei mit jüngeren Probanden unter 30 Jahren, die Studie von Jilkova et al. [106] hat keine Kontrollgruppe. In allen drei Studien wird die IgG-Antikörperkonzentration mit einem ELISA gemessen, der jedoch nicht einheitlich ist. Stiasny et al. und Jilkova et al. wenden zusätzlich noch den Neutralisationstest an. Da jedoch die Studienziele und die Kernaussagen sehr unterschiedlich sind, lassen diese sich nicht quantitativ zusammenfassen und werden daher einzeln dargestellt.

Stiasny et al. 2012 [31] bewertet vor allem die Qualität der Immunreaktion. Hier wird festgestellt, dass die gemessene Avidität sowie die funktionelle Aktivität (NT/ELISA-Ratio) keinen Unterschied in den Altersgruppen zeigt. Auch das Alter bei primärer Immunisierung und der Zeitpunkt der letzten Impfung vor dem Booster spielen keine Rolle. Allerdings zeigt diese Arbeit, dass die Antikörpertiter bei den Älteren deutlich niedriger sind als bei den Jüngeren. Hieraus wird geschlossen, dass die Funktionalität der Antikörper nicht durch das Alter beeinflusst ist, jedoch die Quantität.

Die Studie von Weinberger et al. aus dem Jahr 2010 [32] setzt sich zum Ziel, die Antikörper-Titer und Immunantwort auf Auffrischimpfung vor allem der 50-59-Jährigen zu untersuchen, da es hier kaum Daten gibt. Es werden drei Subgruppen der Älteren gebildet: 50-59-Jährige, 60-69-Jährige und älter als 69-Jährige. Als Schlussfolgerung sehen Weinberger et al. einen ähnlichen IgG- und Neutralisations-Titer-Verlauf in allen drei Gruppen der Älteren ab 50 Jahren und regen zum Ausweiten der 3-jährlichen Impfintervalle ab dem 50. Lebensjahr an. Da sich diese Daten jedoch auf 12 Individuen stützen, sollte diese Schlussfolgerung mit Vorsicht betrachtet werden. Über alle Punkte ist das Biasrisiko trotz mancher Schwächen insgesamt als mäßig einzustufen.

Auch die aus Tschechien stammende Studie von Jilkova et al. mit der Veröffentlichung aus 2009 [106] beschäftigt sich explizit mit älteren Impfungen über 60 Jahren und analysiert hier eine relativ große Stichprobe (185 Probanden). Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Kohortenstudie: Routine-Serumproben nach den ersten 2 Impfungen der Grundimmunisierung wurden mit dem ELISA-Immunozytm<sup>®</sup> (Progen Biotech, Heidelberg, Deutschland) untersucht mit dem Ziel, die Anzahl der nicht-Seropositiven zu erfassen. Hier zeigte sich, dass 18% der Impflinge keine schüt-



zende Seropositivität 4-8 Wochen nach der 2. Impfung hatten. Im Weiteren gehen die Autoren auf die Unterschiede bezüglich der verwendeten Impfstoffe ein, dies wird in dem Abschnitt „Diskussion“ Punkt 4.2 nochmals thematisiert.

### **3.6.6. Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung zwei bis drei Jahre nach letzter Impfung bei Älteren**

Zwei Follow-up-Studien behandeln diesen Untersuchungszeitraum. Allerdings wenden sie unterschiedliche Impfschemata an, so dass eine direkte Zusammenfassung der Daten nicht erfolgen kann. Rendi-Wagner et al. [113] messen 2 und 3 Jahre nach einer Auffrischimpfung und einer davor erfolgten Grundimmunisierung, Loew-Baselli et al., 2009 [126] messen 2 und 3 Jahre nach Grundimmunisierung ohne weitere Auffrischimpfung.

Die Studie von Rendi-Wagner et al., 2007 [113] ist eine klassische Follow-Up Studie. Sie verwendet das Patientengut und die Intervention von einer vorausgegangenen Studie (Rendi-Wagner et al., 2004 [117]) und schließt dann einen längeren Nachbeobachtungszeitraum an. In diesem Fall werden die ehemaligen Probanden angeschrieben und zu einer freiwilligen weiteren Blutentnahme nach 2 und 3 Jahren eingeladen. Hier liegt ein Schwachpunkt der Studie: es ist nicht beschrieben, ob in der Zwischenzeit bei den Probanden Interventionen durchgeführt wurden oder Erkrankungen vorgekommen sind. Auch ist die Zahl an Freiwilligen im Vergleich zur Ursprungspopulation gering (von 430 melden sich 195 nach 2 Jahren und 240 nach 3 Jahren zurück, 152 Personen haben alle Blutproben abgegeben). Trotzdem ist die Zahl der Freiwilligen noch ausreichend groß, so dass das Verlustbias als mäßig eingestuft wird. Insgesamt sind die Studiendaten schlüssig dargestellt und aufgrund der objektiven Endpunkte ist das Biasrisiko gering.

Die Gruppe der Älteren stellt nur eine Vergleichsgruppe innerhalb der Studie dar. In der Subgruppenanalyse wird jedoch der GMT-Verlauf nach der Impfung und bei der Nachbeobachtung dargestellt. Es zeigt sich, dass der GMT im Durchschnitt zu jedem Zeitpunkt bei den >50-Jährigen signifikant niedriger ist als im Vergleich zu den ≤50-Jährigen. Auch die Quote an „Low-Respondern“ ist in der älteren Gruppe deutlich höher als bei der Jüngeren (2,59% zu 10,6%). Insgesamt zeigen sich jedoch auch nach 3 Jahren ausreichend schützende Antikörper-Titer bei allen Probanden, so dass diese Studie die neueren Österreichischen Empfehlungen zu einem altersabhängigen Auffrischintervall stützt und insbesondere bei der jüngeren Population keine Risikoerhöhung bei Verlängerung des Intervalls sieht.

Die Veröffentlichung aus 2009 von Loew-Baselli et al. [126] beschreibt die zweite Follow-up-Studie zu der Population aus der Studie von Loew-Baselli et al. aus 2006 [105]. Die Gruppe derjenigen, die in das erste Follow-up aufgenommen wurden und bei denen vor und nach der 3. Impfung der Grundimmunisierung mit FSME-Immun® eine Blutprobe genommen wurde, qualifizierte sich für das weitere Follow-up. In dieser zweiten Studie wurde der Antikörperstatus nach 2 und 3 Jahren bestimmt, eine Auffrischimpfung nach 3 Jahren verabreicht und wiederum die Immunreaktion erfasst. Aufpassen muss man bei der Altersangabe der Stichprobe: In der ersten Studie – der Phase 3 Studie zur Beurteilung der Sicherheit des Impfstoffes - wurde nur 1 Proband eingeschlossen, der älter als 65 Jahre war. In der ersten Follow-up-Studie wurde aber kein Proband über 65 Jahren mehr eingeschlossen. Die Zuteilung bei dem jetzigen Follow-up muss daher nach dem Alter bei Booster-Impfung erfolgt sein, da die damals 65-jährigen jetzt 67 Jahre alt sind. Das heißt zum Zeitpunkt der Grundimmunisierung war die Population tendenziell jünger und die Immunantwort mutmaßlich besser. Dies muss im Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden. In dieser Studie zeigen sich zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant niedrigere Titer bei den Älteren: GMC und GMT sind 1 Monat nach der 3. Impfung 2 bis 2,5-fach niedriger bei den 51-67-Jährigen. Nach 2 und 3 Jahren sind GMC und GMT halb so hoch bei den Älteren wie bei den Jüngeren. Auch die Seropositivität ist stark altersabhängig. Die Seropositivitätsraten bei den 18-50-Jährigen sind 88,7% nach 2 und 92,3% nach 3 Jahren. Bei den 51-67-Jährigen sind es 65,5% nach 2 und 70,9% nach 3 Jahren.

Auch diese Studie hat zwei Endpunkte: neben der Immunreaktion werden die Nebenwirkungen zur Beurteilung der Sicherheit erfasst. Dies geschieht aber nicht mehr nach Alterssubgruppen getrennt. Die weitere Analyse des Endpunktes „Sicherheit und Nebenwirkungen“ folgt unter dem entsprechenden Unterpunkt im gleichen Kapitel. Diese Studie zeigt wenig Schwächen in der Biasbewertung: im Gegensatz zu den Vorgängerstudien aus 2006 ist hier die Subgruppenanalyse vollständiger und die Daten zur Immunogenität sind schlüssiger dargestellt. Lediglich die Analyse der Nebenwirkungen unterliegt immer der subjektiven Einschätzung der Probanden und ein Biasrisiko ist hier nicht auszuschließen.

### **3.6.7. Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung im Langzeit-Follow-up bei Älteren**

Drei Studien betrachten die Immunogenität der Impfung über einen Zeitraum mehr als 3 Jahre nach der letzten Impfung: zwei Follow-up Studien von Paulke-Korinek et al.

aus den Jahren 2009 [141] und 2013 [142] sowie eine Studie von Konior et al. aus dem Jahr 2017 [136].

Paulke-Korinek et al. aus 2009 [141] ist eine Follow-up-Studie, welche das Kollektiv von zwei Vor-Studien weiter nachuntersucht (Rendi-Wagner et al., 2007 [113], Rendi-Wagner et al., 2004 [117]). Im Gesamten haben die Studien das Ziel, den Antikörpertiter-Verlauf über die Jahre hinweg zu untersuchen und damit das richtige Auffrischintervall zu finden. In dieser Studie wird der Antikörpertiter nach 5 und 6 Jahren in den Subgruppen der <60-Jährigen und ≥60-Jährigen mittels Neutralisationstest bestimmt. Die Studie hat insgesamt ein sehr geringes Biasrisiko und ist in sich schlüssig beschrieben. Die Autorin selbst spricht ein mögliches Bias in Bezug auf die Rückmeldung der Probanden an: Es kann sein, dass diejenigen, welche im Jahr zuvor einen sehr hohen Antikörpertiter hatten, sich nicht für einen neuen Test zurückmeldden, da dieser keine Konsequenz für sie hat. Die fehlenden Daten wurden jedoch in diesem Fall durch zu erwartende Titer ersetzt. Ein möglicher Schwachpunkt ist, dass über die „lost of Follow-up“ (die verlorengegangenen) Probanden keine genauen Zahlen und Angaben der Gründe gemacht werden. Von den 430 Probanden, welche eine Auffrischimpfung erhielten und jährlich eingeladen wurden, meldeten sich im Schnitt gut 200 zur Nachuntersuchung zurück.

Die Studie konnte zeigen, dass die Zahl der „Low-Responder“ (Patienten mit geringem Ansprechen) in der Gruppe der Älteren signifikant höher ist (8 von 64, 12,5% bei ≥60-Jährigen, 9 von 232, 3,88% bei den Jüngeren) bzw. das Durchschnittsalter bei denjenigen Individuen, die einen nicht mehr schützenden Titer von ≤10 hatten, um gut Zehn Jahre höher ist als bei denjenigen Individuen mit einem Titer >10. Der GMT ist in jedem Jahr der Nachbeobachtung in der Gruppe der Älteren nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Jüngeren. Trotzdem ist der Großteil der Individuen auch über die empfohlenen Impfintervalle hinaus durch einen ausreichenden Titer geschützt. Die Studie trug zur Anpassung und Ausweitung der empfohlenen Auffrischintervalle für Österreich für die unter 60-Jährigen von 3 auf 5 Jahre bei.

Obwohl beide Follow-Up Studien das gleiche Patientenkollektiv behandeln, teilt Rendi-Wagner die Altersgruppen in <50-Jährige und ≥50-Jährige und Paulke-Korinek in <60-Jährige und ≥60-Jährige. Rendi-Wagner misst per „Enzyme-linked Immunosorbent Assay“ (ELISA) und Neutralisationstest (NT), Paulke-Korinek ausschließlich mit Neutralisationstest.

Die Studie von Paulke-Korinek et al. aus dem Jahr 2013 [142] ist eine weitere von 5 eingeschlossenen Studien, die eine Population von 430 geimpften Freiwilligen über verschiedene Zeiträume nachbeobachtet.

Diese Studie betrachtet den längsten Nachbeobachtungszeitraum von 8-10 Jahren. Wie bei den Vorgängerstudien auch werden die Probanden jährlich eingeladen und die Serumproben analysiert. Da die Probanden immer über die Ergebnisse informiert werden, spricht Paulke-Korinek eine gewisse Bias in der Rückmeldung an: Individuen mit niedrigen Titern haben eine höhere Motivation, im nächsten Jahr diesen wieder bestimmen zu lassen, als Individuen mit hohem Titer. Eine weitere Schwäche der Studie ist, dass sich von den 430 geimpften nur 41% nach 8 Jahren und 43% nach 10 Jahren zurückmelden. Leider bleibt unklar, welches die Gründe für die „lost of follow-up“ (verlorengegangenen) Probanden sind und wie diese prozentual auf die Altersgruppen verteilt sind. Daher kann ein Verlustbias hier nicht voll ausgeschlossen werden.

Diese Studie zeigt klar, dass nach 8 Jahren die Anzahl der Personen mit unzureichendem Titer stark ansteigt, und zwar in allen Altersklassen, aber häufiger in den Subgruppen der Älteren. Es zeigen sich außerdem deutlich niedrigere Antikörpertiter bei den Älteren im Vergleich zu den Jüngeren. Insgesamt können keine Unterschiede in den Gruppen der 50-59-Jährigen im Vergleich mit den älter als 60-Jährigen festgestellt werden. Interessanterweise betrachtet diese Studie auch noch andere Faktoren, welche die Höhe des Antikörperlevels beeinflussen. Die Forscher sehen keinen Zusammenhang mit Impfungen gegen andere Flaviviren, jedoch konnte ein signifikant höheres Antikörperlevel bei Probanden mit Allergien gemessen werden. Andere Faktoren hatten ebenfalls keinen Einfluss. Insgesamt scheint die Studie gut konzipiert und in sich schlüssig, weshalb die Ergebnisse als valide betrachtet werden können.

Eine im Mai 2017 publizierte Zusammenfassung zweier Studien von Konior et al. [136] zeigt den Antikörperverlauf nach kompletter Grundimmunisierung und einmaliger Auffrischimpfung im Jahresverlauf bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren auf (Studie 1: 2-5 Jahre nach Booster, Studie 2: 7-10 Jahre nach Booster). Die Älteren als spezielle Population stellen hier eine kleine Subgruppe dar, insbesondere die Gruppe der älter als 60-Jährigen umfasst nur 10 Probanden. Von diesen scheiden im Verlauf 2 als „Lost of follow -up“ nach 58 Monaten aus, so dass sich die Langzeitdaten auf 8 Probanden stützen. Die Ausscheidungsquote ist mit 20% in dieser Subgruppe deutlich höher als in den anderen Altersgruppen (4,8% Gruppe 18-49-Jährige, 9,3% bei 50-60-Jährigen). Die Gründe bleiben ungeklärt, daher wird hier die „attrition Bias“ als erheblich angesehen. Trotzdem ist es eine sehr gute Studie mit validen Ergebnissen. Als eine der wenigen Studien ist diese zweigeteilte Studie angemeldet gewesen, so dass die Bias durch selektives Berichten als sehr gering eingestuft werden kann. Insgesamt stützt diese Langzeit-Nachbeobachtung die aktuellen Impfempfehlungen. Im Neutralisationstest zeigt sich nach 3 Jahren noch in allen Alterssubgruppen 100% Se-

ropositivität. Nach 4 Jahren in der Subgruppe der über 60-Jährigen 77,8%. Nach 5 Jahren haben 96,7% der 18-49-Jährigen und 92,2% der 50-60-Jährigen schützende Impftiter, hingegen nur 75% der über-60-Jährigen.

Zusammenfassen kann man die drei Studien wie folgt: vor allem bei Älteren nimmt der Impfschutz mit zunehmender Zeit nach der letzten Impfung deutlich ab und ist signifikant schlechter als bei jüngeren Impfungen. Daher stützen alle drei Studien die Impfeempfehlungen zu kürzeren Booster-Intervallen von 3 Jahren bei älteren Menschen.

### **3.6.8. Ergebnissynthese der Studien zur Immunogenität der FSME-Impfung nach irregulärem Impfschema bei Älteren**

Vier Studien beschäftigen sich explizit mit irregulären Impfschemata. Alle vier verabreichen eine Auffrischimpfung. Die Messzeitpunkte und die Messmethoden dieser vier Studien sind heterogen. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Älteren nach irregulärem Impfschema auf eine Auffrischimpfung mit gutem Titeranstieg bzw. hoher Seropositivitätsrate reagieren. Daher lautet das Fazit dieser vier Studien, dass nach irregulärem Impfplan laut regulärem Schema weitergeimpft werden sollte.

Bei der von Rendi-Wagner et al. 2004 veröffentlichten Studie zur Immunogenität und Sicherheit einer Boosterimpfung mehr als drei Jahre nach letzter regulärer Impfung [114] handelt es sich um den ersten von insgesamt fünf in diesen Review eingeschlossenen Artikeln, welche die gleiche Studienpopulation von 430 Geimpften betrachten. Es handelt sich hierbei um eine unkontrollierte Phase-4 Studie zur Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffes Encepur<sup>®</sup>, welcher 1999 auf den Markt gekommen war. Eingeschlossen wurden Freiwillige, die mindestens die Grundimmunisierung, ggf. auch Auffrischimpfungen in der Anamnese erhalten hatten und deren letzte Impfung mindestens 3 Jahre zurück lag. Im Rahmen der Studie erhielten nun alle einen Booster mit Encepur<sup>®</sup>. Die beiden Endpunkte werden getrennt bewertet: Die Daten zu Sicherheit und Nebenwirkungen werden im entsprechenden Unterpunkt analysiert. Der zweite Endpunkt, die Immunogenität, wird mit Neutralisationstest und ELISA gemessen. Insgesamt sind die hier aufgeführten Daten vollständig und nachvollziehbar dargestellt. Auch ein Studienprotokoll existiert, so dass ein selektives Berichten weitgehend ausgeschlossen werden kann. Es handelt sich daher um eine solide geplante und durchgeführte Studie.

Die Studie zeigt den Titeranstieg 21 Tage nach Auffrischimpfung für alle Gruppen, wobei die Älteren  $\geq 50$  Jahre bei niedrigerem Ausgangstiter den höheren relativen Titeranstieg zeigen (geometrische mittlere Titer-Ratio (GMR) 3,2 im Vergleich zu 2,3

bei der Gruppe 18-49-Jährigen). Auch die Prozentzahl derjenigen, die einen 4-fachen Titeranstieg haben, ist in der älteren Population größer als bei der jüngeren Population. Trotzdem haben die Älteren vor wie nach der Impfung den niedrigeren Gesamttiter (Neutralisationstest: Tag 0: GMT der 18-49-Jährigen: 144, der  $\geq 50$ -Jährigen: 44; Tag 21: GMT der 18-49-Jährigen: 332, der  $\geq 50$ -Jährigen: 142).

Die Studie von Schöndorf et al. aus 2006 [143] untersucht die Immunantwort und Sicherheit auf eine Auffrischimpfung nach verlängerter Zeitspanne bezogen auf die Grundimmunisierung gemäß dem Schnell-Impfplan. Die Analyse der Daten zeigte, dass bereits eine Boosterimpfung zu einem starken Titeranstieg führt (im Mittel 11-fach), unabhängig von der Zeitspanne nach Grundimmunisierung und vom Alter. Die Probanden wurden unter anderem in zwei Altersklassen unterteilt. Hier zeigt sich nur ein geringer Unterschied bezüglich des Erreichens eines 4-fachen Titeranstiegs: im Neutralisationstest sind es 82% der Jüngeren (18-49 Jahre) und 79% der Älteren ( $\geq 50$  Jahre), 4-fach Anstieg im ELISA erreichen 84% der Jüngeren und 77% der Älteren. Bezüglich der Sicherheit wird nicht nach Alterssubgruppen unterschieden, es werden typische milde Nebenwirkungen in geringer Zahl berichtet. In dieser Studie zeigen sich wie in anderen Studien dieser Gruppe auch [114] höhere FSME-Antikörperlevel nach dem Booster bei den Jüngeren als bei den Älteren. In der Veröffentlichung sind keine absoluten Zahlen berichtet. Die Autoren sagen jedoch, dass dieser Unterschied weniger ausgeprägt ist als in den genannten anderen Studien. Sie diskutieren, dass die Altersgruppenzuteilung nach dem Alter bei Booster erfolgte. Demzufolge erfolgte die Grundimmunisierung in der Vergangenheit bei einem entsprechend jüngeren Klientel, was zu einem möglichen Vorteil für die Älteren hin zu besseren Titern geführt haben könnte. Dies muss im Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden. Ebenfalls sprechen die Autoren an, dass in dieser Studie deutlich mehr Individuen einen 4-fachen Titeranstieg zeigen als z.B. in der Studie von Rendi-Wagner, 2004 [114]. Sie führen dies darauf zurück, dass bei Rendi-Wagner et al. die Probanden im Schnitt mehrere Auffrischimpfungen bereits erhalten hatten und der Ausgangstiter somit höher war, was einen direkten Vergleich der Studien erschwert. Insgesamt scheint diese Studie gut geplant und durchgeführt worden zu sein, unsere Analyse zeigt nur typische Schwächen bei der Erhebung der Sicherheit der Impfung. Eine Analyse dieses Endpunktes erfolgt gesondert unter dem entsprechenden Unterpunkt.

Die Studie aus der Veröffentlichung von Schosser et al. aus dem Jahr 2014 [115] ist eine große Kohortenstudie (Einschluss von 1115 Erwachsenen) mit dem Ziel, Empfehlungen für die Fortführung der Impfung bei irregulärer Impfanamnese herzuleiten. Die Studie wurde von der Firma Baxter (Hersteller von FSME-Immun<sup>®</sup>) gestaltet und

finanziert, da sie natürlich ein Interesse an der Verwendung des Impfstoffes hat. Die Gruppe der Kinder wird in diesem Review nicht betrachtet. Die Gruppe der Erwachsenen wurde in unter 50-Jährige und  $\geq 50$ -Jährige unterteilt. Weiterhin wurde nach Anzahl der Vorimpfungen analysiert. Die Daten zeigen, dass die Gruppe der Älteren vor wie nach Auffrischimpfung eine niedrigere Gesamt-IgG-Konzentration hat. Wiederum ist diese abhängig von der Anzahl der Vorimpfungen: je mehr Impfungen, desto höher die mittlere Antikörperkonzentration. Es reagieren ältere wie jüngere Individuen mit einem deutlichen Anstieg der Antikörperkonzentration nach Auffrischimpfung, so dass - abhängig von der Anzahl der Vorimpfungen - auch bei den Älteren eine Seroprotektionsrate von 93,3% (nach nur 1 Vorimpfung) bis 96% (bei 2 oder mehr Vorimpfungen) erreicht wird (Jüngere: 94,3% bei nur 1 Vorimpfung,  $>99\%$  nach 2 oder mehr Vorimpfungen).

Die Studie zeigt klar eine Abhängigkeit von der Anzahl der Vorimpfungen auf, welches im Gegensatz zu einer Studie von Askling et al. aus dem Jahr 2012 steht, hier konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. Diese Diskrepanz führen die Autoren auf Unterschiede im Studiendesign und auf kleinere Subgruppen bei Askling et al. zurück. Als Schlussfolgerung geben die Autoren folgende Impfeempfehlungen: nach früherer irregulärer Impfung mit dem gültigen Impfschema weitermachen. Die Studie ist insgesamt sehr gut konzipiert mit einer großen Stichprobe und einer ausreichenden Datenmenge ohne offensichtliche Lücken. Geringe Schwächen zeigen sich in der Endpunkterhebung: für die Blutprobe nach der Auffrischimpfung ist ein relativ großer Zeitraum von 3-12 Wochen nach dem Booster gewählt. Andere Studien sind hier präziser und messen nach 3 oder 4 Wochen mit wenigen Tagen Abweichung, daher ist hier ein leichtes Biasrisiko nicht auszuschließen. Obwohl keine Studienanmeldung gefunden wurde, so wurde doch das Studienziel klar definiert und das Studienprotokoll offengelegt, so dass die Bias durch selektives Berichten als gering eingeschätzt werden kann.

Die im Artikel von Schosser et al. 2014 zum Vergleich zitierte Studie von Askling et al., veröffentlicht 2012 [124], wurde aufgrund dessen nochmals gelesen. Da im Abstrakt zunächst nicht offensichtlich von Älteren die Rede ist, wurde diese Publikation bei der ersten Sichtung als uninteressant ausgeschlossen. Im Volltext findet sich jedoch im Verlauf eine Subgruppenanalyse speziell für die ältere Population  $\geq 50$  Jahre. Daher wurde diese Arbeit im Nachhinein noch in den Review aufgenommen.

Ziel dieser Studie war es, Empfehlungen für die Auffrischimpfung bei verspäteter Impfung abzuleiten. Ein weiterer Endpunkt war die Erfassung von Nebenwirkungen zur Beurteilung der Sicherheit, worauf im entsprechenden Unterpunkt nochmals einge-

gangen wird. Zwar wurde die Studienpopulation in zwei Altersgruppen aufgeteilt (18-49-Jährige und  $\geq 50$ -Jährige), jedoch wird hier nur die Seropositivität ( $NT \geq 5$ ) in ja/nein angegeben. Die Höhe der Titer wird nicht angegeben, in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorimpfungen (ohne Altersklassen) wird differenziert, ob der Titer  $< 5$ ,  $\geq 5$ , 5-10, 10-20 oder  $> 20$  hoch ist. Daher kommen die Autoren bezüglich des Alters auch nur zu dem Schluss, dass das mediane Alter derjenigen Personen ohne Impfantwort gleich ist zu dem der gesamten Studienpopulation. In der Subgruppe mit sehr verspäteter Impfung der  $\geq 50$ -Jährigen zeigten 2 von 5 Probanden keinen Titeranstieg. Auch waren 17 der 20 Individuen in der Gruppe mit verspäteter Impfung und nicht nachweisbarem Titer vor dem Booster  $\geq 50$  Jahre alt. Das Fazit dieser Studie lautet, dass auch nach verspäteter Impfung mit einem guten Titeranstieg und Seropositivität in 96% gerechnet werden kann, weshalb nach gültigen Empfehlungen weitergeimpft werden soll.

Diese Studie zeigt vor allem Schwächen in der Selektion der Teilnehmer. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden nur sehr knapp beschrieben, und die Autoren selbst vermuten, dass noch andere, nicht erfasste Variablen, wie z.B. Gewicht oder Rauchen, Einfluss auf die Immunogenität haben. Daher wird hier das Risiko als erheblich eingestuft. Ebenfalls konnten keine Daten nach 1-3 Monaten von 53 der ehemals 313 eingeschlossenen Probanden erhoben werden, sie waren „Lost of follow up“ (verlorengegangen). Es ist nicht dargelegt, zu welcher Gruppe diese Probanden gehört hätten. Da in diese Studie vor allem Personen mit verspäteter Impfung eingeschlossen wurden, scheint hier ein besonders unzuverlässiges Klientel vorzuliegen. Ein weiterer Kritikpunkt ist der variable Zeitraum der 2. Blutprobe von 1-3 Monaten. Andere Studien sind hier deutlich präziser, weshalb der eigentlich objektive Endpunkt eine gewisse Unschärfe aufweist. Die Bias des selektiven Berichtens wird hier als unklar eingestuft, da das Studienziel sehr weit gesteckt ist und die Daten dazu eher dürftig dargelegt sind (nur Neutralisationstest, keine IgG-Analyse mit ELISA, keine absoluten Titer-Zahlenangaben).

### **3.6.9. Ergebnissynthese der Studien mit abweichenden Testverfahren zur Immunogenität der FSME-Impfung bei Älteren**

Diese drei Studien lassen sich noch schwerer mit anderen vergleichen, da sie einmalig angewendete Testverfahren benutzen. Lediglich die qualitativen Aussagen können verglichen werden, da diese Studien den Endpunkt „Immunogenität“ behandeln. Die älteste eingeschlossene Studie stammt von Biró und Regius aus dem Jahr 1985



[30]. Hier wurde zur Antikörper-Bestimmung noch der Hämagglutinations-Hemmtest eingesetzt, welcher in den jüngeren Studien nicht mehr oder nur in Verbindung mit einem ELISA zur Anwendung kam. Außerdem wurde eine Typisierung der zirkulierenden Lymphozyten vorgenommen und es erfolgte eine Ultrastrukturuntersuchung mit dem Elektronenmikroskop. Die Autoren zeigten, dass es eine geringere und spätere Antikörper-Produktion bei den Älteren gibt. Außerdem zeigte sich mehr bei den Älteren als bei den Jüngeren eine Steigerung der IgM-tragenden Lymphozyten. Multitubuläre Körper in den zirkulierenden Lymphozyten wurden im Elektronenmikroskop nur nach der Impfung gefunden und von den Autoren als Zeichen einer Aktivierung des Immunsystems gewertet. Insgesamt stellten die Autoren fest, dass die Antikörperproduktion bei den älteren Menschen verhindert wurde.

Bei der Studie von Remoli et al. aus 2015 [127] handelt es sich eigentlich um eine Fall-Kontroll-Studie: Blutproben von an FSME Erkrankten werden mit denen von gesunden geimpften Probanden verglichen. Da die Erkrankten uns jedoch nicht interessieren, betrachten wir nur die geimpfte Normalbevölkerung und hier die Unterschiede in den verschiedenen Subgruppen. Es handelt sich dabei für unsere Analyse um ein Follow-up. Die Probanden wurden mit drei Impfungen vollständig Grundimmunisiert. Gemessen wurden die neutralisierenden Antikörper (= neutralizing Antibodies, NAbs) mit einem „Plaque reduction neutralization test (=PRNT)“. Remoli unterteilt in der Analyse in <50-Jährige und ≥50-Jährige. Bei diesem Vergleich zeigt sich, dass der durchschnittliche PRNT-Titer der > 50-Jährigen mit 2,44 deutlich geringer ist als jener der <50-Jährigen mit einem PRNT-Titer von 3,61. Die Probanden mit negativem PRNT-Titer sind im Schnitt deutlich älter (Ø 58,63 Jahre) als Individuen mit positivem PRNT-Titer (Ø 49,39 Jahre).

Die Schwäche dieser Studie ist, dass sie sich der Serumproben von der Vor-Studie von Baldovin et al. 2012 [144] bedient. Daher erfolgt die Intervention vor Studienbeginn und das Studienkollektiv der Geimpften wird auch nicht ausreichend gut beschrieben. Das Selektionsbias lässt sich daher nur schwer beurteilen, das Risiko muss als erheblich eingestuft werden. Ebenso wird bei der Beschreibung deutlich, dass gerade die Älteren die Grundimmunisierung vor mehr als 3 Jahren beendet hatten. Zu der Zeit gab es schon Empfehlungen für geringere Impfabstände. Damit dürften die PRNT-Titer der geimpften Älteren „zu niedrig“ ausfallen und die als systematischer Fehler bei der Endpunkterhebung gewertet werden.

Die 2007 bis 2010 durchgeführte und 2013 veröffentlichte Studie von Aberle et al. [110] ist in allen Punkten ausführlich dargestellt. Es ist eine immunologische Arbeit über die Mechanismen der Abschwächung von Memory-B-Zellen und der Antikörperproduktion

bei den Älteren. Es sind viele Diagramme dargestellt, jedoch keine absoluten Zahlen genannt, die für eine Metaanalyse hilfreich wären. Folgende Schlussfolgerungen ziehen die Autoren aus ihren Daten: Die niedrigere Antikörperreaktion im Alter scheint nur partiell begründet in der reduzierten B-Zell Anzahl und war stark korreliert mit starken funktionellen Defekten der CD4 Hilfe. Es zeigt sich eine signifikante altersbezogene Abnahme in der Generierung von Antigen-spezifischen Memory-B-Zellen nach primärer Impfung. Memory-B-Zellen bei Älteren sind weder in der Aufrechterhaltung noch in der Möglichkeit, nach Auffrischimpfung zu expandieren, beeinträchtigt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle drei Studien eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf eine FSME-Impfung im Alter nachweisen und deutliche Unterschiede zu jüngeren Kontrollgruppen aufzeigen.

### **3.6.10. Ergebnissynthese der Querschnittsstudien zu FSME-Impfung bei Älteren**

Vier Studien zeigen ein ähnliches Design und werden daher gemeinsam betrachtet. Sie sammeln von einer relativ großen Stichprobe zum Zeitpunkt x Blutproben und setzen die erhobenen Daten in Relation zur Impfanamnese. Insgesamt werden so in diesen vier Studien 969 ältere Menschen eingeschlossen und mit 920 Jüngeren verglichen. Allen vier Studien ist gemein, dass die Impfungen nur im Nachhinein per Anamnese/Impfpass/Erinnerung erhoben werden. Darin besteht auch der Hauptschwachpunkt dieser Studien, was die Autoren selbst anmerken. Es kann Fehler bei der Erfassung des Impfstatus und damit auch bei der Selektion der Teilnehmer in der Studiengruppe geben.

Lindblom et al. haben 2014 eine Studie veröffentlicht, welche einen Teil der „TBD STING-Studie“ darstellt [111]. Es handelt sich laut Autoren um eine prospektive Studie mit dem Ziel, mehr Wissen über das allgemeine FSME-Erkrankungsrisiko nach Zeckenbiss zu sammeln. Eingeschlossen wurden Individuen unmittelbar nach Zeckenbiss. Die genaue Betrachtung der Subgruppe der Älteren ergab sich aus dem Selektionsbias: da vor allem ältere Menschen von Zecken gebissen werden (Freizeitaktivität, Naturverbundenheit) und vor allem Frauen gesundheitlich interessiert sind und bereit, die Zeit für die Studie aufzubringen, sind diese Gruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung in der Studie überrepräsentiert. Bei der Analyse der Studiendaten zeigte sich jedoch klar, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Höhe des Impfschutzes hat. Für unsere Fragestellung, nämlich den Zusammenhang von Impfung und Titer-/ Antikörperverlauf handelt es sich jedoch nicht um eine prospektive Studie, da die Interven-

tion nicht der Zeckenbiss, sondern die Impfung darstellt und diese nur im Nachhinein erfasst wurde anhand des Impfpasses.

Insgesamt wurden 12 Faktoren erfasst und mit den Ergebnissen der Serumproben in Beziehung gesetzt. Nur für Alter und Anzahl der Impfungen konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden: es zeigt sich eine signifikant höhere SPR nach 4 oder 5 Impfungen als nach nur 3 Impfungen. SPR und GMT sinken signifikant mit zunehmendem Alter. Leider verzichteten die Autoren auf die Angabe absoluter Zahlen. Im Jahr 2004 brachten Rendi-Wagner et al. eine zweite Veröffentlichung heraus [117]. Hierbei handelt es sich um die Analyse der Blutprobe vor der geplanten Boosterimpfung, auf welche sich die erste Veröffentlichung von Rendi-Wagner et al. bezieht [114]. Dieses ist die rein deskriptive Erfassung des Antikörper- und Titerstatus nach einer Grundimmunisierung oder auch zusätzlichen Boosterimpfung, die mindestens 3 Jahre zuvor abgeschossen war. Die Einteilung erfolgte nach Jahren seit der letzten Impfung und dann in zwei Altersgruppen (18-49 und  $\geq 50$  Jahre).

Die Autoren zeigen in dieser Studie, dass alle Individuen nachweisbare Neutralisationstiter  $\geq 2$  haben. Signifikant niedrigere Titer werden in allen Subgruppen bei den  $\geq 50$ -Jährigen im Vergleich zu den Jüngeren gemessen. Niedrige/Grenzwertige Titer sind signifikant mit zunehmendem Alter, langer Zeit nach letzter Impfung und weniger Impfungen (nur Grundimmunisierung, kein Booster) verknüpft. Zur Zeit der Durchführung dieser Studie war die Empfehlung noch, Auffrischimpfungen generell alle 3 Jahre zu verabreichen, was mit hohen Kosten und niedriger Compliance verbunden war. Diese Studie trug unter anderem zur Verlängerung des Intervalls für  $< 60$ -Jährige auf 5 Jahre bei.

Die 2012 veröffentlichte Studie von Baldovin et al. [144] wurde Anfang 2008 durchgeführt. Mittels Analyse von Immunglobulin G (IgG) wird die Langzeitimmunität nach FSME-Infektion und nach FSME-Impfung in verschiedenen Altersgruppen verglichen. Es werden Personen eingeschlossen, welche die Grundimmunisierung nach normalem Schema vor 3-8 Jahren abgeschlossen haben und jetzt zur ersten Boosterimpfung kommen. Die analysierte Blutprobe erfolgt vor dem geplanten Booster.

Auch für jüngere Probanden ist ein Boosterintervall von mehr als 5 Jahren zu lang. Die angegebenen mittleren Level der Antikörper (geometric mean titer = GMT) der verschiedenen Altersgruppen unterscheiden jedoch nicht mehr das Zeitintervall der zurückliegenden Impfung. Es ist daher möglich, dass durch Probanden, welche das vorgegebene Boosterintervall nicht eingehalten haben, die GMT der Impfgruppe zu niedrig ausfallen und auch die SPR eher niedriger sind, als wenn die Messung zur Zeit des korrekten Boosterintervalls erhoben worden wäre. Da es aber nicht Ziel der

Studie war, nach bestimmten Zeiträumen die Immunität zu erheben, sondern nur generell nach Impfung, handelt es sich nicht um einen systematischen Fehler, es ist nur Vorsicht in der Interpretation der Daten geboten.

Der GMT nach Impfung ist in der älteren Gruppe der >60-jährigen signifikant niedriger als in den beiden jüngeren Gruppen. Auch die seropositive Antikörper-Responz ist bei den Älteren mit 66,7% deutlich niedriger als bei den jüngeren (91,7% bei den 18-40-Jährigen). Die Alterssubgruppen nach durchgemachter FSME-Infektion zeigen keine Unterschiede, die Seropositivität ist bei den Jüngeren wie Älteren 100% und die GMT sind nahezu gleich hoch. Es zeigt sich also nicht der für nach Impfung typische Abfall der FSME-spezifischen IgG mit dem Alter bzw. auch nicht nach einem bestimmten Zeitintervall. Die Erhebung der Blutprobe erfolgte 1,4 bis 13,7 Jahre nach der Erkrankung.

Die Studie von Hainz et al. aus dem Jahr 2005 [112] ist ebenfalls eine klassische Querschnittsstudie: in einer großen Stichprobe wird zum Zeitpunkt x die Antikörperkonzentration gemessen und in Relation zu Alter und Zeit nach der letzten Impfung gesetzt. Betrachtet werden die Antikörperkonzentrationen von FSME und von Tetanus, wobei wir uns in diesem Review auf die Analysen nach FSME- Impfung beschränken. Die Autoren konnten zeigen, dass die Antikörper-Konzentration signifikant negativ mit dem Alter korreliert. Auch die Zeit nach der letzten Impfung hat einen signifikanten Einfluss auf den Antikörper-Titer. Bei Probanden älter als 60 Jahre werden in 5-30% (je nach Zeit nach letzter Impfung) Titer unterhalb der Schutzgrenze gemessen, im Vergleich dazu bei Probanden jünger als 60 Jahre nur in 2%.

Somit zeigen alle vier genannten Querschnittsstudien eine Altersabhängigkeit der Impfwirkung: niedrigere SPR und/ oder GMT bzw. niedrigere Antikörperkonzentrationen bei den Älteren. Lindblom et al. [111] und Rendi-Wagner et al. [117] zeigen zusätzlich eine Abhängigkeit der gemessenen Parameter von der Anzahl der Impfungen auf, Rendi-Wagner et al. [117] und Hainz et al. [112] zeigen zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit letzter Impfung und dem Antikörpertiterabfall vor allem bei den Älteren.

### **3.6.11. Ergebnissynthese der Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit der FSME-Impfung bei Älteren**

Die folgende Tabelle 27 zeigt sowohl die Bewertung als auch die Datensynthese des Endpunktes Sicherheit und Nebenwirkungen. Von den 10 Studien, welche diesen Endpunkt behandeln, befassen sich nur fünf als Hauptthema damit und davon erfassen

nur vier Studien die Nebenwirkungen in guter Qualität. Bis auf den Einzelfallbericht von Goerre et al. unterscheiden diese höherwertigen Berichte leider nicht zwischen den Alterssubgruppen. Es erfassen nur drei Studien die Nebenwirkungen nach Alterssubgruppen getrennt, so dass nur hier ein echter Vergleich zwischen den älteren und jüngeren Probanden gezogen werden kann [125] [123] [114]. In den anderen Studien steht jedoch im Text beschrieben, dass es keine Altersabhängigkeit bei den Nebenwirkungen gibt, weshalb diese für alle Probanden zusammen erfasst wurden.

Außerdem verdeutlicht die Tabelle 27, dass die Studien, welche die Nebenwirkungen nur beiläufig erfassen, qualitativ schlechter zu bewerten sind. Dem Bericht von Konior et al. aus dem Jahr 2017 muss man jedoch bei der negativen Bewertung zugute halten, dass er eindeutig davon spricht, dass es sich bei der Nebenwirkungserfassung nicht um einen offiziellen Endpunkt handelt, sondern die Forscher lediglich angehalten waren, von den Patienten berichtete unerwünschte Ereignisse zu registrieren.

Keine Studie kann eine Altersabhängigkeit, was Anzahl oder Schwere der Nebenwirkungen bzw. Sicherheit des Impfstoffes betrifft, zeigen. Bei den prospektiven Studien zeigt keine Studie Fälle von schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) oder eine Zahl an unerwünschten Ereignissen (AE), welche über das zu erwartende Maß hinausgeht oder Folgeschäden/-erkrankungen an den Probanden verursacht. Hiervon unterscheidet sich ein retrospektiver Fallbericht von Goerre et al. über eine neurologische Erkrankung nach Impfung mit Analyse des schweizerischen „SANZ“-Registers auf Fälle von anderen neurologischen Erkrankungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen aufgetreten sind [123]. Der Autor weist aber darauf hin, dass ein Zusammenhang letztendlich nicht bewiesen, nur vermutet werden kann und dass aus dieser Arbeit keine Schlüsse über die Häufigkeit gezogen werden können. Zwar handelt der Fallbericht von einem 69-jährigen Patienten, die weiteren im Register aufgelisteten Fälle betreffen jedoch Patienten im Alter von 7-50 Jahren, weshalb auch in dieser Arbeit keine Altersabhängigkeit aufgezeigt wird.

Zusammenfassend zeigen die Analysen dieses Reviews, dass keine Studie eine Altersabhängigkeit von Anzahl oder Schwere der Nebenwirkungen bzw. der Impfsicherheit aufzeigt.

**Tabelle 27:** Ergebnissynthese der Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit bei Älteren; CR = Fallbericht, RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie; **O** = mäßig, **+** = gut, **-** = schlecht, **J** = ja, **N** = nein, **J (?)** = wahrscheinlich ja, **EP** = Endpunkt

Autor, Referenz	Studien-design	Haupt- oder Neben-Endpunkt	Qualität der Erfassung	Unterscheidung nach Altersgruppen	Anzahl Individuen	Unterschied in Altersgruppen	Schwere NW beschrieben
Grzeszczuk et al., 1998 [125]	Follow-up	<b>Haupt-EP</b>	<b>O</b>	<b>J</b>	92, >50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Goerre et al., 1993 [123]	CR	<b>Haupt-EP</b>	<b>+</b>	<b>J</b>	1	<b>N</b>	<b>J (?)</b>
Ehrlich et al., 2003 [104]	RCT	<b>Haupt-EP</b>	<b>+</b>	<b>N</b>	405, alle Altersgruppen	<b>N</b>	<b>N</b>
Loew-Baselli et al., 2006 [105]	RCT	<b>Haupt-EP</b>	<b>+</b>	<b>N</b>	133, >50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Loew-Baselli et al., 2009 [126]	Follow-up	<b>Haupt-EP</b>	<b>+</b>	<b>N</b>	55, >50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Rendi-Wagner et al., 2004 [114]	Kohorten	<b>Neben-EP</b>	<b>O</b>	<b>J</b>	160, >= 50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Asking et al., 2012 [124]	Kohorten	<b>Neben-EP</b>	<b>-</b>	<b>N</b>	91, >=50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Schossner et al., 2014 [115]	Kohorten	<b>Neben-EP</b>	<b>-</b>	<b>N</b>	411, >=50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Schöndorf et al., 2006 [143]	Kohorten	<b>Neben-EP</b>	<b>O</b>	<b>N</b>	64, >=50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>
Konior et al., 2017 [136]	Follow-up	<b>Neben-EP</b>	<b>-</b>	<b>N</b>	64, >50 Jahre	<b>N</b>	<b>N</b>

### **3.6.12. Ergebnissynthese der Studien ohne Unterscheidung der Alterssubgruppen zur FSME-Impfung bei Älteren**

Zu diesem Unterpunkt gehören die beiden eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien des Evidenzlevels eins von Ehrlich et al. und Loew-Baselli et al. [104] [105] sowie die Fall-Kontroll-Studie von Stiasny et al. [107]. Da in diesen Studien nicht die Älteren explizit als Gruppe getrennt betrachtet werden, können diese nicht suffizient mit anderen Studien verglichen werden. Sie liefern jedoch aufgrund der Altersstruktur der Probanden - mit einigen Einschränkungen - trotzdem Ergebnisse, welche auf Ältere angewendet werden können. Daher erfolgte der Einschluss dieser Studien. Die in der Veröffentlichung von Ehrlich et al. in 2003 [104] dargestellte Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Dosisfindungsstudie zu dem neuen FSME-Impfstoff. Ehrlich beschreibt, dass der Hersteller Baxter im Jahr 2000 einige Modifikationen im Herstellungsprozess und der Zusammensetzung des Impfstoffes vorgenommen hat, die eine Neuzulassung nötig machten. Zur optimalen Dosisfindung wurde diese Phase-2 Studie durchgeführt. Gesunde Probanden im Alter von 16-65 Jahren wurden in 3 Gruppen randomisiert und mit dem Impfstoff jeweils der Dosis 0,6, 1,2 oder 2,4 µg geimpft. Das Fazit der Autoren lautet, dass 2,4µg die optimale Dosis zu sein scheint, da bei nicht-Unterlegenheit bei den Nebenwirkungen eine noch bessere Immunogenität als bei den beiden niedrigeren Dosierungen besteht.

Die Studie scheint keine großen Schwächen zu haben. Die Gruppe der Probanden ist ausreichend beschrieben, es gibt nur wenig Studienabbrecher, die Endpunktdaten sind schlüssig dargelegt. Bei den beiden Endpunkten Immunogenität und Sicherheit unterscheidet sich die Einstufung etwas: die IgG-Antikörper können objektiv gemessen und beurteilt werden. Die Beurteilung der Nebenwirkungen unterliegt immer der Subjektiven Einschätzung des Patienten und des Beurteilenden. Allerdings wurde hier gut versucht, diesen Endpunkt zu objektivieren: Fieber wurden nach Schema gemessen, und neben einem Patiententagebuch erfolgten auch zu festgelegten Zeiten körperliche Untersuchungen. Daher wird hier das Biasrisiko im Gegensatz zu anderen Studien als „mäßig“ eingestuft.

Die in der Veröffentlichung von Loew-Baselli et al. aus 2006 [105] beschriebene Studie ist eine einfach verblindete, Multi-Center, Phase 3 Studie mit Follow-up zur Sicherheit und Immunogenität des neuen FSME-Immun<sup>®</sup>-Impfstoffes. Zuvor war die Phase 2-Studie zur Dosisfindung von Ehrlich et al. durchgeführt worden, nachdem der Impfstoff durch den Hersteller modifiziert wurde [104]. Im engeren Sinne beschreibt diese Veröffentlichung die Zusammenfassung zweier Studien: die erste untersucht nur die

Sicherheit (Nebenwirkungen, Fieber, SAE´s) im Vergleich zu dem Kontrollimpfstoff Encepur® während der ersten beiden Impfungen der Grundimmunisierung. Die zweite Studie ist das Follow up, hier erhalten alle Probanden den neuen FSME-Immun®-Impfstoff. Erneut wird die Sicherheit erhoben, zusätzlich in einer geringeren Stichprobe mittels ELISA und NT die Immunogenität ermittelt. Als Ergebnis stellt diese Studie dar, dass unter FSME-Immun® seltener Fieber und lokale Nebenwirkungen auftreten als beim Kontrollimpfstoff, bei keinem Probanden SAE´s auftraten und die Immunogenität nach der 3. Impfung hervorragend ist mit hohen Titern und hoher GMC im ELISA. Es wurden - wie die demographische Tabelle im Artikel zeigt - die Probanden in Alterssubgruppen eingeteilt. Die Endpunkte sind nicht nach Altersklassen aufgeschlüsselt, so dass nicht auszuschließen ist, dass die Ergebnisse in den verschiedenen Altersklassen differieren und selektives Berichten für verschiedene Subgruppen nicht voll auszuschließen ist.

Die Fall-Kontroll-Studie von Stiasny et al. aus dem Jahr 2009 [107] untersucht die Antikörperantwort von an FSME erkrankten Patienten, die in ihrem Leben gegen FSME geimpft wurden im Vergleich zu nie geimpften Erkrankten. Da es in Österreich durch das Impfprogramm eine sehr gute Feldimmunität gegen FSME gibt, sind die Fälle rar und so erstreckt sich der Zeitraum, in welchem die Fälle gesammelt wurden, über eine lange Zeit. Das Durchschnittsalter der betrachteten Fälle ist 54 Jahre (5-76 Jahre), und so wurde diese Studie eingeschlossen. Leider gibt es keine Angabe, wie viele der 25 Erkrankungsfälle nach Impfung sich auf die Altersklasse >50 Jahre verteilen. Bei asservierten Blutproben wurde eine Analyse von IgM und IgG durchgeführt sowie die IgG-Avidität bestimmt und ein „Neutralisations-Assay“ durchgeführt. Nur 8 von 25 Impfversagern folgten dem Standard-Impfplan. Geimpfte Patienten hatten typischerweise einen hohen Anstieg von IgG-Antikörpern mit hoher Avidität und mit guter virusneutralisierender Aktivität, dafür eine verspätete IgM- Antikörperantwort. Ungeimpfte Patienten hatten dafür eine frühe hohe IgM-Konzentration und einen späteren und schwächeren IgG-Anstieg. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Patienten zur Bildung von suffizienten Antikörpern in der Lage sind. Die Autoren schlussfolgern, dass wahrscheinlich eine nicht ausreichende Menge von neutralisierenden Antikörpern zum Zeitpunkt der Infektion bei den Impfversagern vorlag.



### **3.6.13. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Kindern nach Thymektomie**

Diese beiden Studien lassen sich nicht quantitativ zusammenfassen, da sie unterschiedliche Messzeitpunkte haben. Es erfolgt die qualitative Auswertung.

Die in der Veröffentlichung aus dem Jahr 2008 beschriebene Studie von Prelog et al. [38] untersucht die Immunantwort auf eine FSME-Impfung von thymektomierten Kindern im Vergleich zu nicht-thymektomierten. Dabei zeigt sich ein signifikant verspäteter Anstieg von FSME-Antikörper-Leveln bei thymektomierten Kindern nach zwei Impfungen im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch eine normale Antwort der thymektomierten Kinder nach der dritten Impfung. Dabei beeinflusste das Alter bei Thymektomie am stärksten die FSME-IgG-Antikörperlevel.

Auch werden die T-Zell Subpopulationen untersucht und Unterschiede festgestellt: Während die Höhe der T-Zell-Subgruppen in der Kontrollgruppe hauptsächlich altersabhängig ist, zeigte sich bei den thymektomierten Kindern die Zeitspanne nach der Thymektomie als maßgeblicher Faktor für die Abnahme der naiven T-Zellen und den kompensatorischen Anstieg der Memory-T-Zellen und Verlorengang des co-stimulierenden Parameters CD28.

Die Studie ist insgesamt schlüssig dargestellt und zeigt in der Analyse nur geringe Schwächen. Es wurde eine passende Studienanmeldung aus Österreich aus dem Jahr 2005 auf EU-CTR ausfindig gemacht, und so ist selektives Berichten nahezu auszuschließen. Lückenhaft ist leider die Angabe der Ausscheider aus der Studie: es fehlen Angaben zu den Gründen. Nur die Ausgeschlossenen, welche bereits FSME- IgG-AK Level vor Studienbeginn zeigten, sind angegeben. Von den initial eingeschlossenen thymektomierten Kindern vollendeten nur 17 von 44 den Impfplan mit Blutabnahmen (= 38,6%), in der Kontrollgruppe sind es 30 von 56 (53,6%). Da jedoch die fehlenden Angaben und Daten etwa bei beiden Gruppen gleich ist, wird das Biasrisiko als mäßig eingestuft.

Die 2010 von Zlomy et al. [128] publizierte Studie ist die Follow-up- Studie mit dem gleichen Kollektiv von Prelog et al.. Von den Probanden sowie der Kontrollgruppe wurden nach 3 Jahren nochmals Blutproben genommen und auf die FSME-IgG-Ak-Level untersucht sowie die Avidität bestimmt. Es zeigte sich nach dieser Zeit kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Auch eine latente CMV-Infektion als mögliche Einflussgröße wurde analysiert, dies hat jedoch ebenfalls keinen Einfluss. Die Studie beschäftigt sich außerdem mit dem Antikörperverlauf nach Masern-Mumps-Röteln-Impfung. Dieser Teil fließt jedoch nicht in unseren Review mit ein.

Als Follow-up-Studie ist diese nachvollziehbar dargestellt und ohne offensichtliche Mängel. Die Daten sind vollständig, es gibt eine ausführliche Liste mit Ausschlusskriterien, welche Erkrankungen betreffen, die das Ergebnis möglicherweise beeinflusst hätten. Im Gegensatz zu der Vor-Studie gibt es hier keine weiteren unerklärten Studienabbrecher mehr, so dass das Biasrisiko in Bezug auf fehlende Daten geringer eingeschätzt wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Prelog et al. zwar eine veränderte Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern nachweisen, dieses jedoch nach Zlamy et al. keinen Einfluss auf den längerfristigen Impfschutz zu haben scheint.

#### **3.6.14. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Transplantierten**

In dieser Gruppe gibt es nur eine eingeschlossene Studie, und zwar von Dengler et al. aus dem Jahr 1999 [56]. Hier wird der Erfolg einer FSME-Impfung bei Patienten nach Herztransplantation (HTX) mit dem einer durchschnittlich erkrankten Kontrollgruppe verglichen. Es zeigt sich ein Unterschied: Die Serokonversionsrate ist signifikant reduziert (35,4% zu 100%), und der GMT ist signifikant niedriger (0,98U/ml zu 5,46 U/ml). Bei der medikamentös stark immunsupprimierten Gruppe der Herztransplantierten war jedoch das individuelle Maß der Immunsuppression nicht mit dem Impferfolg assoziiert. Als weiterer Endpunkt wurde noch die Impfsicherheit und die Nebenwirkungen betrachtet. Es gab ein unerwünschtes Ereignis (AE) in der HTX-Gruppe und ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) in der Kontrollgruppe, die jedoch beide nicht sicher impfassoziert waren. Ansonsten gab es keinen Unterschied in Bezug auf registrierte Nebenwirkungen, alle waren mild und im Rahmen des Erwarteten. Die Autoren folgern aus ihrer Studie, dass eine FSME-Impfung zwar grundsätzlich sicher und unbedenklich in diesem Patientenkollektiv ist, jedoch nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden sollte, da der Impferfolg stark herabgesetzt ist. Daher sollte nach Impfung eine Titerkontrolle erfolgen und zusätzliche Schutzmaßnahmen vor FSME ergriffen werden.

In unserer Biasbewertung zeigen sich nur leichte Schwächen: so sprechen die Autoren selbst demographische Unterschiede zwischen der HTX-Patienten- und Kontrollgruppe an. Die statistische Analyse zeigt jedoch, dass das Alter höchstens grenzwertigen Einfluss hat, andere mögliche Störgrößen zeigen keinen Einfluss in vorigen Studien (Geschlecht, Gewicht). Daher wird das Selektions-Bias als „mäßig“ eingestuft. Die Endpunkte „Serokonversion“ und „Nebenwirkungen“ müssen getrennt be-

wertet werden. Bei dem ersten handelt es sich um einen objektiven Endpunkt, der gut erfasst wird, die Beschreibungen sind hier sehr genau. Bezüglich des zweiten Endpunktes wird nur auf ein Patiententagebuch verwiesen ohne weitere Angaben zu Einstufung, Fiebertmessung, klinischer Untersuchung etc. Daher unterliegt dieses der sehr subjektiven Einschätzung der Probanden und muss als erheblich Bias-belastet gewertet werden. So beschreiben 31% der Kontrollgruppe und nur 12,9% der HTX-Patienten Schmerz an der Injektionsstelle nach der 1. Impfung. Wahrscheinlich ist die Schmerzeinschätzung der HTX-Patienten nach der großen Operation eine subjektiv andere. Insgesamt sind alle Daten dieser Studie schlüssig dargestellt.

### **3.6.15. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei Autoimmunerkrankungen**

Für diese spezielle Population konnte nur eine kontrollierte Studie und ein Fallbericht ausfindig gemacht werden, welche quantitativ aufgrund der unterschiedlichen Population, des Studiendesigns und der Messparameter nicht zusammengefasst werden können. In der qualitativen Auswertung zeigt sich, dass die kontrollierte Studie keinen Zusammenhang zwischen FSME-Impfung und Verschlechterung einer Multiplen Sklerose gezeigt hat. Der Fallbericht schildert die Reaktivierung einer immunthrombozytopenischen Purpura kurz nach einer FSME-Impfung und weist damit auf einen möglichen Zusammenhang hin.

In der Einleitung zu der Studie von Baumhackl et al. aus dem Jahr 2003 [73] diskutieren die Autoren die aktuelle Datenlage und die Bedenken gegen eine Impfung bei Autoimmunerkrankungen: Es gibt die Befürchtung, dass Impfungen eine Autoimmunerkrankung verstärken, ja sogar hervorrufen könnten. Jedoch kann eine Infektion mit einer impfpräventablen Krankheit eine Autoimmunerkrankung verschlechtern. Baumackl et al. weisen darauf hin, dass es zwei doppel-blinde, placebokontrollierte Studien gibt welche zeigen, dass eine Impfung gegen Grippe weder die Rückfallrate noch den Verlauf der MS-Erkrankung verschlechtern, sondern im Gegenteil, die Reduktion von viralen Infekten zu einer geringeren Zahl an Schüben der Multiplen Sklerose führt [145] [146] [147]. Laut Baumhackl et al. haben auch die Herstellerfirmen von Impfstoffen trotz fehlender Datenlage in den Beipackzetteln in der Vergangenheit vor einer möglichen Triggerung von Autoimmunerkrankungen oder Verschlechterung von neurologischen Erkrankungen gewarnt. Daher war es das Ziel dieser Studie, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer einzelnen Impfung und dem Auftreten einer oder mehreren neuen Hirnläsionen und/oder einem klinischen Schub der Multiplen

Sklerose zu untersuchen.

Zwar handelt es sich um eine relativ kleine Stichprobe von 15 Patienten pro Gruppe, doch die Autoren konnten klar zeigen, dass weder die Autoantikörper noch die Entzündungsparameter nach Impfung signifikant erhöht sind. Auch die Anzahl der Patienten mit neuen Hirnläsionen (2 in der geimpften Gruppe, 4 in der nicht-geimpften Gruppe) oder die Anzahl der Patienten mit erneuten Schüben (2 in der geimpften Gruppe gegen 3 in der nicht-geimpften Gruppe) ist nicht erhöht nach FSME-Impfung. Hingegen zeigen sich signifikant erhöhte FSME-spezifische Antikörper im ELISA nach einmaliger Impfung in der Interventionsgruppe im Vergleich zu den nicht-geimpften Patienten der Kontrollgruppe (1054 VIEU/ml vs. 315 VIU/ml, GMV). Die Ergebnisse des Neutralisationstests korrelieren dazu. Baumhackl et al. schlussfolgern daher, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Impfung und einem erneuten Schub oder Krankheitsverschlechterung gibt und dass die Impfung als sicher eingestuft werden kann.

Bei der Biasbewertung schneidet diese Studie sehr gut ab ohne große erkennbare Mängel. Die Gruppen sind sauber zugeteilt, die Probanden wurden zufällig ausgewählt und die Kontrollgruppe gematcht, die Endpunkterhebung erfolgte verblindet und die definierten Studienziele sind erreicht. Es gibt keine offensichtlichen Datenlücken. Daher ist diese Studie als valide einzustufen. Obwohl die Autoren den Fokus mehr auf den Beweis der Unschädlichkeit der Impfung bei MS-Patienten legen, zeigen die Daten der FSME-spezifischen-Antikörper und des Neutralisationstests deutlich, dass eine gute Immunogenität erreicht wird. Nur ein Patient, welcher einen recht hohen Ausgangswert von 638 VIEU/ml hat, zeigt keinen Anstieg. Alle geimpften Patienten haben jedoch nach 6 Wochen schützende Antikörper-Level.

Der kurze Bericht von Benz et al. aus dem Jahr 2009 [129] beschreibt die Reaktivierung einer immun-thrombozytopenischen Purpura kurz nach einer FSME-Impfung. Dieses Phänomen ist laut Autoren von der Masern-Mumps-Röteln-Impfung her bekannt. Der vorherige Krankheitsverlauf der bei Erstdiagnose 34-jährigen Patientin wurde erläutert. Nach einer Splenektomie war sie 3 Jahre lang symptomlos. Zwei Wochen nach einer Impfung mit FSME-Immun wurde aufgrund starker Menstruationsblutung eine erneute Thrombozytopenie festgestellt, welche sich nach Dexamethasongabe rasch erholte. Der kurze Bericht enthält alle wesentlichen Fakten zum Verlauf. Leichte Schwächen des Fallberichtes sind die etwas ungenauen zeitlichen Angaben und die nur im Ergebnis dargestellte Analyse der Thrombozyten. Auch eine selbstkritische Beleuchtung fehlt dem Bericht. Die Autoren diskutieren, dass es sich aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhanges und des Verlaufes der Thrombozytenzahl wohl um eine Impfreaktion handelt. Laut Autoren ist jedoch unklar, ob das

Geschehen immunologisch vermittelt ist oder lediglich eine Art Entzündungsreaktion darstellt. Es handelt sich bei dieser Fallbeschreibung wohl um ein seltenes Ereignis, welches ohne weitere Folgeschäden blieb. Daher werden keine weiteren Konsequenzen von den Autoren gefordert.

### **3.6.16. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei angeborenen Immundefekten**

Vier Studien konnten zu dieser speziellen Population eingeschlossen werden, drei des Evidenzlevels 2 und ein Fallbericht.

Eine etwas ältere Studie, im Jahr 1992 von Wolf et al. publiziert [131], analysiert die zelluläre und humorale Immunantwort bei Hämophiliepatienten auf die FSME-Impfung. Von 16 eingeschlossenen Probanden sind 4 HIV-positiv. Die Unterteilung in HIV-positive und HIV-negative Hämophiliepatienten zieht sich wie ein roter Faden durch die Publikation, da sich zeigt, dass hier die Unterschiede zur Kontrollgruppe liegen. Zwischen den HIV-negativen Patienten und der Kontrollgruppe gibt es keine wesentlichen signifikanten Unterschiede. Für kleinere Unterschiede ist die Stichprobe zu klein, als dass ein signifikantes Niveau erreicht wird. Wesentliche Unterschiede bestehen nur zwischen den HIV-positiven Probanden und der Kontrollgruppe: hier ist der Serum-Antikörpertiter signifikant niedriger nach 3 Impfungen.

Insgesamt scheint die Studie etwas unübersichtlich publiziert, es fällt schwer, genaue Zahlenangaben zu finden. Auch sind die Angaben zu den Anzahlen der Probanden, deren Werte zu dem jeweiligen Messzeitpunkt erfasst werden, unterschiedlich und es ist nicht klar ersichtlich, welches die Gründe für das Fehlen der Daten sind. So wird der Antikörper-Titer laut der Tabelle 3 im Dokument ein und zwei Monate nach der 3. Impfung nur bei 6 HIV-negativen und 3 HIV-positiven Hämophiliepatienten und bei 2 Kontrollen erhoben, im Text ist aber die Rede davon, dass 7 von 7 HIV-negativen Hämophiliepatienten nach der 3. Impfung seropositiv sind. Was mit den übrigen 5 Probanden ist, wird nicht erläutert. Daher wird das Biasrisiko aufgrund von fehlenden Daten als erheblich eingeschätzt. Aufgrund der Schwere der Grunderkrankung kann eine Verzerrung durch andere Störfaktoren nicht voll ausgeschlossen werden, auch wenn das Kollektiv der HIV-positiven gesondert betrachtet wird und die Krankheitsdaten der Probanden sehr ausführlich dargestellt sind. Durchführung der Intervention und Erhebung des Endpunktes scheinen jedoch ohne Schwächen zu sein. Die Endpunkte werden mit anderen Verfahren bestimmt als neuere Publikationen. So wird hier z.B. noch der Hämagglutinations-Hemmtest verwendet, der später kaum noch zum

Einsatz kommt. Daher fällt die Vergleichbarkeit mit neueren Publikationen schwer. Im Jahr 2015 veröffentlichte ebenfalls Wolf et al. eine neue Studie zu dem Thema der Immunglobulintherapie bei Patienten mit „Common variable immunodeficiency“, kurz CVID [63]. Zur Einschätzung, welche Faktoren sinnvoll zu untersuchen sind, um eine IVIG (= i.v.-Immunglobulin)-Therapie-Notwendigkeit herzuleiten, wurde auch die Immunreaktion von CVID-Patienten auf ein primäres Antigen, speziell auf eine FSME-Impfung, anhand der IgG-Serum-Antikörper-Konzentration gemessen und mit gesunden Probanden und CVID-Patienten ohne Impfung verglichen. Es zeigte sich, dass fast keine IgG-Antikörper-Bildung auf das Neoantigen bei CVID-Patienten erfolgt. Die Serumkonzentration nach 3 Impfungen war ähnlich der Serumkonzentration bei Patienten, die nur IVIG erhielten und deutlich unter der bei gesunden Probanden. Die Autoren schlussfolgern unter anderem, dass die fehlende IgG-Antikörper-Antwort auf ein Antigen eher mit der Notwendigkeit einer IG-Ersatztherapie korreliert als die reine Hypogammaglobulinämie.

Die FSME-Impfung und die Immunreaktion darauf stellt nur ein Unterthema dieser Arbeit dar. Da viele der Patienten auch bereits gegen FSME geimpft waren, konnten die Untersuchungen nur an einer kleinen (10 Patienten) Subpopulation durchgeführt werden. Trotzdem liefert diese Studie wertvolle Daten für unseren Review, da man das nicht vorhandene bzw. nur sehr geringe Ansprechen von Patienten mit CVID auf eine FSME-Impfung deutlich erkennt. Die Autoren leiten keine Empfehlungen zu Impfungen in dieser speziellen Population ab. Es drängt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der FSME-Impfung in diesem Patientengut auf, wenn der Aufbau einer ausreichenden Schutzwirkung unwahrscheinlich ist.

Bezüglich der Einschätzung des Biasrisikos zeigt diese Studie nur geringe Schwächen. Es gibt keine demographischen Angaben und keine vollständige Impfanamnese der gesunden Kontrollgruppe. Aufgrund der Schwere der Grunderkrankung der Patientengruppe fallen jedoch solche Faktoren nur wenig ins Gewicht, weshalb das Selektionsbias-Risiko noch als vertretbar eingestuft wird. Ansonsten gibt es keine offensichtlich fehlenden Daten, die Impfung und die Endpunktmessung wurden sauber durchgeführt und analysiert. Es fehlen absolute Zahlenangaben für eine bessere Vergleichbarkeit.

Die recht neu veröffentlichte Arbeit aus 2018 von Garner-Spitzer et al. [132] hat sich zum Ziel gesetzt, Unterschiede in der Immunantwort auf eine FSME-Impfung von Allergikern bzw. Allergikern unter spezifischer Immuntherapie im Gegensatz zur Normalbevölkerung zu untersuchen. Dafür wurde eine prospektive Kohortenstudie mit Kontrollgruppe durchgeführt, welche in Clinicaltrials.gov angemeldet wurde. Obwohl sich

in vielen untersuchten Details Unterschiede der Immunantwort in den drei Gruppen zeigen, so halten die Autoren als Fazit fest, dass eine FSME-Impfung bei Allergikern wie auch Allergikern unter spezieller Immuntherapie eine gute Immunantwort mit dem Aufbau suffizienter Impftiter hervorruft. Auch konnten keine vermehrten Nebenwirkungen oder eine Verschlechterung der Allergiesituation beobachtet werden. Daher empfehlen die Autoren in dieser speziellen Population die Impfung uneingeschränkt. In der Biasbewertung schneidet diese Studie mit kleinen Einschränkungen sehr gut ab. Wie bei anderen Studien auch handelt es sich bei der Erfassung der Nebenwirkungen und Allergiesymptome nur um einen subjektiven Endpunkt. Durch das Führen eines Tagebuches und einer einfachen Einteilung des Schweregrades versuchten die Forscher jedoch eine größtmögliche Objektivierbarkeit zu erzielen. Es erschließt sich nicht ganz, warum die Kohorte der Allergiker unter spezifischer Immuntherapie mehr als die Hälfte kleiner ist als die anderen beiden Gruppen. Zwar zeigen die Autoren auf, dass auch aus statistischer Sicht diese Stichprobe ausreichend vergleichbar ist, die Gründe für diese Ungleichheit bleiben jedoch unklar.

Der Fallbericht von Müller et al. aus dem Jahr 1991 [130] beschreibt unter anderem den Verlauf der IgG-anti-FSME Serumkonzentration vor und nach FSME-Impfung bei einem 41-jährigen Mann mit „Protein-losing Enteropathy“. Hierbei hat die Perikardektomie aufgrund einer konstriktiven Perikarditis positiven Einfluss auf den Anstieg der Antikörper nach Impfung. Da allerdings die Proteinausscheidung nicht gänzlich abgenommen hat, sinken die Antikörperlevel rasch wieder ab. Die Beobachtung dieser Reaktionen auf die Impfung ist nur ein Teilaspekt der immunologisch sehr umfassenden Evaluation des Falles. In allen wesentlichen Punkten der Falldarstellung ist der Bericht vollständig. Leider fehlt eine selbstkritische Diskussion, es werden keinerlei Schwächen oder Limitationen in der Diagnostik oder Falldarstellung erörtert. Bezüglich allgemeiner Schlussfolgerungen bleiben die Autoren ebenfalls zurückhaltend und eng an den fallbezogenen Daten. Die Darstellung suggeriert, dass das Problem des Patienten weniger die Produktion der Antikörper, als vielmehr der direkte Verlust jener über den Stuhl ist. Dieses Problem ist etwas gebessert nach der Pericardektomie, weshalb die Immunreaktion auf die Impfung nach der OP deutlicher ausfällt und länger anhält im Vergleich zu vor der OP. Da es sich um einen sehr speziellen Fall handelt, sind Vergleiche schwierig.

Dieser Bericht wurde bei der Suche nach „angeborenen Immundefekten“ gefunden. Nach Analyse des Falles handelt es sich aufgrund des Erkrankungsalters des Patienten (ca. 38 Jahre) um einen erworbenen Immundefekt. Bei der Suche nach „Erworbenen Immundefekten“ tauchte diese Veröffentlichung jedoch nicht auf, nur noch bei

„Immundefekten Allgemein“, weshalb es in der ursprünglichen Gruppe weitergeführt wurde.

### **3.6.17. Ergebnissynthese der Studien zu FSME-Impfung bei erworbenen Immundefekten**

Die im Jahr 2003 von Panasiuk et al. als Kurzreport veröffentlichte Studie [70] untersucht die Immunantwort von HIV-Positiven Patienten auf die FSME-Impfung. Da es ein Kurzreport ist, bleiben ein paar Fragen unbeantwortet: es ist zwar die Rede davon, dass Messungen des Antikörperlevels nach jeder der vier Impfungen gemacht wurden, veröffentlicht sind aber nur diejenigen unmittelbar nach Abschluss der Grundimmunisierung und ein Jahr später. So bleibt der Antikörperverlauf unklar. Ebenso als Ziel der Studie dargestellt, in den Ergebnissen jedoch kaum erwähnt und nicht diskutiert wird die Frage der Impfsicherheit in dieser Patientengruppe. Daher wird in Bezug auf den Endpunkt „Sicherheit“ ein „mangelhaft“ bei der Biasbewertung vergeben, da unklar bleibt, welche Daten hierzu erhoben wurden. Ebenfalls auffällig ist, dass bei der gesunden, jungen Kontrollgruppe eine Seropositivitätsrate von 85% erreicht wird. In anderen Studien zur speziellen Population der Älteren ist dies in der jungen Kontrollgruppe über 90% ([144], [136]). Hier fehlt die Darstellung weiterer Daten zur Kontrollgruppe. Diese Schwächen der Studie sind jedoch wahrscheinlich der knappen Darstellung geschuldet. Die Studie besticht durch die gute Auswahl des Patientenkollektivs, die häufigen Messungen und die klare und übersichtliche Darstellung. Insgesamt kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die FSME-Impfung zwar sicher, aber weniger wirkungsvoll bei HIV-Positiven Patienten ist und dass die FSME-Immune-Impfung trotz leichter Unterschiede in den Patientengruppen eine CD4-unabhängige Impfung ist.

Bei der 1986 von Zielinski et al. publizierten Studie [133] handelt es sich um die Untersuchung der Immunantwort auf FSME-Impfung bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie. Die Patientinnen wurden in drei Subgruppen aufgeteilt: 1. Grundimmunisierung unter laufender Chemotherapie, 2. Grundimmunisierung 6-12 Monate nach Abschluss der Chemotherapie, 3. Grundimmunisierung vor Krebserkrankung erfolgt, jetzt Boosterimpfung unter laufender Chemotherapie. Hierbei zeigte sich, dass bis auf jeweils eine Ausnahme keine schützenden Antikörperlevel in den ersten beiden Subgruppen aufgebaut wurden. Hingegen erfolgte eine ausreichende Immunantwort in der 3. Gruppe bei allen Patientinnen. Da vor allem in der 2. Gruppe die Ausnahmepatientin auf die Grundimmunisierung mit sehr hohen Antikörperleveln reagiert, diskutie-



ren die Autoren einen Antigenkontakt bei dieser Person in der Vergangenheit (obwohl ein negativer Titer vor der 1. Impfung bestand). Insgesamt schlussfolgern die Autoren, dass die primäre Immunantwort auch lange nach der Chemotherapie noch beeinträchtigt ist, dass jedoch die vor der Chemotherapie aufgebauten schützenden Antikörperlevel erhalten bleiben und im Sinne einer sekundären Immunantwort aufgefrischt werden können. Bei der Biasbewertung dieser Studie zeigen sich keine offensichtlichen Schwächen. Es erfolgte sogar eine verblindete Endpunkterhebung. Die Populationen sind ausreichend genau beschrieben, die Daten ausführlich dargelegt ohne relevante Lücken, die Impfung wurde nach Plan durchgeführt, und das Studienziel scheint erfüllt zu sein.

Kritisch muss man zwei Dinge bewerten: 1. die Studienpopulation war sehr klein, insbesondere bei der Betrachtung der Subgruppen. 2. Heutzutage werden ganz andere Chemotherapie-Protokolle angewendet. Das beschriebene CMF-Regime (= Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluourouracil) ist lange abgelöst. Daher wären neuere Studien wünschenswert zu diesem Thema.

Die im Jahr 2016 von Hertzell et al. publizierte Studie [134] ist eine gut geplante und durchgeführte prospektive Kohortenstudie mit Kontrollgruppe, welche die Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei medikamentös immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Besonders hervorzuheben ist, dass die Studie angemeldet war, das Patientenkollektiv genau beschrieben ist, die Kontrollgruppe bezüglich Alter und Geschlecht gematched wurde und dass es während der Studie keine Ausscheider gab. Die erhobenen Seropositivitätszahlen zeigen klar, dass nur 39% des Patientenkollektivs, jedoch 79% der Kontrollgruppe einen Monat nach Vollendung der Grundimmunisierung seropositiv sind. Hierbei zeigen sich leichte Unterschiede bezüglich des immunsupprimierenden Medikamentes und der Altersgruppe: in der Subgruppe der über 60-jährigen, die mit Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi) und Methotrexat (MTX) behandelt werden, erreichen nur 25% Seropositivität. Die Autoren ziehen daher den Schluss, dass das Standard-Impfschema in dieser Patientengruppe keinen ausreichenden Schutz bietet, weshalb über eine höhere Versagerquote und ein höheres Infektionsrisiko aufgeklärt werden sollte und zusätzliche Impfungen, unabhängig vom Alter, verabreicht werden sollten.

Die Autoren diskutieren, dass es immer noch keine einheitliche standardisierte Methode gibt, um die Seropositivität zu bestimmen. Die hier angewandte ist jedoch laut Autoren gut bekannt und schon mehrfach genutzt. Kritisch anzumerken ist, dass in der gesunden Vergleichsgruppe die Seropositivitätsrate mit 79% hinter anderen Studien zurückbleibt. Im Normalkollektiv sollten über 90% Seropositivität nach Abschluss

der Grundimmunisierung erreicht werden [136].

Eher als „Nebenprodukt“ behandelt wird in dieser Studie der zweite Endpunkt der Sicherheit. Hier wurde nicht standardisiert vorgegangen, sondern die Probanden lediglich bei den Blutabnahme- und Impfterminen nach den Nebenwirkungen und Ereignissen in der Vergangenheit gefragt. Dieser -sowieso schon subjektive- Endpunkt unterliegt stark der Einschätzung und dem Erinnerungsvermögen der Patienten und beinhaltet daher ein erhebliches Biasrisiko. In dem Artikel wird dieser Endpunkt nur am Rande erwähnt, da keine wesentlichen Ereignisse registriert wurden.

Die Studienregistrierung findet sich auf zwei Portalen: EU-CTR und clinicaltrials.gov. Beide Anmeldungen wurden im Jahr 2010 erstellt, jedoch auf Clinicaltrials.gov noch einmal in 2011 aktualisiert. Auf „EU-CTR“ ist nur allgemein die Rede von „Patienten unter immunsuppressiver Therapie“ und in der Erläuterung dann Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis spezifiziert. Auf „Clinicaltrials.gov“ ist jedoch nur noch speziell die Rede von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es scheint so, als sei das Patientenkollektiv mit Beginn der Studie weiter eingegrenzt worden, da sich auch keinerlei Veröffentlichung zu Patienten mit Psoriasis und FSME-Impfung findet. Daher wird für die Biasbewertung die jüngere Anmeldung auf „clinicaltrials.gov“ herangezogen.

Die Querschnittsstudie von Mad'ar et al. aus dem Jahr 2011 [135] ist eine retrospektive Datenanalyse aus der „Avenir Database“, welche in Tschechien alle Impfungen mit jeweiliger Anamnese registriert. Die Autoren wählten hier die Gruppe der Diabetes Mellitus -Patienten für ihre Analyse aus. Nicht beschrieben ist, wie unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen in diesem System erfasst werden. Dazu müssen die Patienten nämlich wiederkommen. Tun sie dies freiwillig, oder wird systematisch wieder einbestellt? Wird Fieber gemessen? Standardisierte Fragen beantwortet? Die Autoren schreiben nur knapp, dass keine unerwarteten Nebenwirkungen auftraten, ohne jegliche weitere Aufschlüsselung.

Allerdings stand die Sicherheitsanalyse nicht im Fokus dieser Studie. Daher wird die harte Biasbewertung, welche sich auf den Endpunkt „Sicherheit/Nebenwirkungen“ bezieht, der Studie insgesamt nicht voll gerecht. Unter diesem Aspekt betrachtet bietet die Studie keine validen Daten.

**Zusammenfassung** Weder bei den angeborenen noch bei den erworbenen Immundefekten wurde eine Studie ausfindig gemacht, welche ein Risiko für die Impflinge im Sinne von Sicherheitsrisiken oder unerwarteten Nebenwirkungen zeigt. Hingegen scheint der Erfolg einer Impfung stark von der Grunderkrankung abzuhängen. Bei

deutlicher Immunsuppression - entweder durch die Grunderkrankung wie „HIV“ oder „Common variable immunodeficiency“, oder durch medikamentöse Immunsuppression wie z.B. unter Chemotherapie oder bei Rheumatoider Arthritis - ist die Immunantwort auf eine FSME-Impfung signifikant schlechter und es wird kein verlässlicher Schutz aufgebaut.

### **3.7. Metaanalyse der Studien zur speziellen Population der Älteren**

Aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Studien - in den Subgruppen „thymektomierte Kinder“, „Menschen mit Autoimmunerkrankungen“ und „Transplantierte“ sind es weniger als 3 Studien - und zusätzlich noch deren sehr verschiedenartiger Aussagen und Designs, vor allem in den Subgruppen der Menschen mit „angeborenen oder erworbenen Immundefekten“, konnte nur für die Subgruppe der „Älteren“ eine Metaanalyse erstellt werden.

Da die meisten Studien jedoch primär keinen dichotomen Endpunkt verfolgten (Ereignis ja/nein), sondern kontinuierliche Endpunkte (bestimmte Höhe eines Wertes), musste zunächst eine Fragestellung entwickelt werden, welche eine dichotome Datenanalyse erlaubt. Hierfür wurde angenommen, dass durch die jeweilige Messung in den Studien ein Impfschutz nachgewiesen werden kann oder auch nicht. Als negativer Impfschutz wurde ein - je nach Messverfahren definierter - negativer oder grenzwertiger Antikörpertiter bzw. Antikörperkonzentration definiert. Das Alter wurde als Risikofaktor angenommen und so konnten Jüngere mit Älteren ( $\geq 50$  Jahre) verglichen werden. Somit lautete die Fragestellung: „Stellt das Alter einen Risikofaktor für einen negativen Impfschutz trotz Impfung dar?“ Damit konnte für die in Frage kommenden Studien die Odds Ratio berechnet werden. Die folgende Tabelle 28 stellt die Datenextraktion zu dieser Fragestellung dar und zeigt zugleich die Unterschiede in den Studien auf. So wurden unterschiedliche Impfschemata verwendet, wie z.B. die Messung nach einer gesamten Grundimmunisierung (GI) oder nach einer einzelnen Auffrischimpfung (Booster) bei bereits in der Vergangenheit stattgefundenener Grundimmunisierung. Es konnten also verschieden viele Vorimpfungen vor der Messung erfolgt sein. Außerdem wurden verschiedene Impfstoffe angewandt - FSME Immun<sup>®</sup> oder Encepur<sup>®</sup> oder beide - sowie auch verschiedene Messverfahren, um den Impferfolg zu kontrollieren bzw. je nach Labor auch bei gleichem Messverfahren verschiedene Cutt-off-Werte. Wichtigster Unterschied war jedoch der Zeitpunkt der Messung. Es wurden letztlich drei Gruppen mit einer genügenden Anzahl von Studien ausfindig gemacht:

1. Messung nach ca. 1 Monat
2. Messung nach ca. 3 Jahren
3. Messung nach mehr als 3 Jahren.

Einige Studien messen bei der gleichen Population zu verschiedenen Zeitpunkten. Daher tauchen diese Studien mehrmals in der Metaanalyse auf (Konior et al., 2017, Loew-Baselli et al., 2009, Rendi-Wagner et al. 2004, Paulke-Korinek et al., 2009). Außerdem bedienen sich mehrere Studien der gleichen Patientenpopulation im Follow-up (Rendi-Wagner et al., 2004 und 2007 und Paulke-Korinek et al., 2009 und 2013; siehe hierzu auch Punkt 3.8.3 Tabelle 30). Somit muss diese Metaanalyse wirklich mit Vorsicht betrachtet werden, da sie mehr Probanden vortäuscht, als es in Wirklichkeit waren, und viele Mehrfachmessungen vorliegen.

**Tabelle 28:** Zusammenfassung der Studien zur Metaanalyse

GI = Grundimmunisierung, Booster = Auffrischimpfung, beides = Auffrischimpfung oder Grundimmunisierung, NT = Neutralisationstest

Studie, Jahr	Messzeitpunkt nach Impfung	>= 50 Jahre, kein Impferfolg	>= 50 Jahre, Impferfolg	< 50 Jahre, kein Impferfolg	< 50 Jahre, Impferfolg	Gewichtung in %	Odds Ratio	Impfung	Impfstoff	Messmethode
Loew-Baselli et al., 2009	1 Monat	2	53	0	292	19,6	27,55	GI	FSME-Immun	NT
Asking et al., 2012	1-3 Monate	4	87	6	163	14,7	1,25	Booster	FSME-Immun	NT
Schösser et al., 2014	3-12 Wochen	13	398	8	696	63	2,84	Booster	FSME-Immun	ELISA Enzygnost
Konior et al., 2017	4 Wochen	0	16	0	31	2,7	0,97	Booster	FSME-Immun	NT
Rendi-Wagner et al., 2007	2 bzw. 3 Jahre	17	143	7	263	53,4	4,47	Booster	Beide	NT
Loew-Baselli et al., 2009	3 Jahre	16	39	21	252	40,7	4,92	GI	FSME-Immun	NT
Konior et al., 2017	3 Jahre	0	16	0	31	5,9	0,97	Booster	FSME-Immun	NT

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 28 Fortsetzung von vorheriger Seite

Studie, Jahr	Messzeit- punkt nach Impfung	>= 50 Jahre, kein Impferfolg	>= 50 Jahre, Impferfolg	< 50 Jahre, kein Impferfolg	< 50 Jahre, Impferfolg	Gewichtung in %	Odds Ratio	Impfung	Impfstoff	Messmethode
Weinberger et al., 2010	> 3 Jahre	4	62	0	14	3,1	4,52	Booster	FSME Immun	NT
Rendi-Wagner et al., 2004	3-5 Jahre	8	98	2	126	9,15	5,14	beides	FSME Immun	NT
Baldovin et al., 2012	3-8 Jahre	8	16	2	22	1,9	5,50	GI	FSME Immun	ELISA Immunozytm
Konior et al., 2017	4 Jahre	6	54	6	239	11,9	4,43	Booster	FSME Immun	NT
Paulke-Korinek et al., 2009	5 Jahre	7	57	9	223	11,58	3,04	Booster	Encepur	NT
Paulke-Korinek et al., 2009	6 Jahre	9	55	1	74	4	2,85	beides	FSME Immun	NT
Konior et al., 2017	7 Jahre	13	46	18	227	11,9	3,56	Booster	FSME Immun	NT
Rendi-Wagner et al., 2004	>= 8 Jahre	6	21	4	63	3,69	4,50	beides	FSME Immun	NT
Konior et al., 2017	10 Jahre	18	41	28	217	11,9	3,40	Booster	FSME Immun	NT

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 28 Fortsetzung von vorheriger Seite

Studie, Jahr	Messzeit- punkt nach Impfung	>= 50 Jahre, kein Impferfolg	>= 50 Jahre, Impferfolg	< 50 Jahre, kein Impferfolg	< 50 Jahre, Impferfolg	Gewichtung in %	Odds Ratio	Impfung	Impfstoff	Messmethode
Paulke-Korinek et al., 2013	10 Jahre	22	41	98	332	19,3	1,82	Booster	Encepur	NT

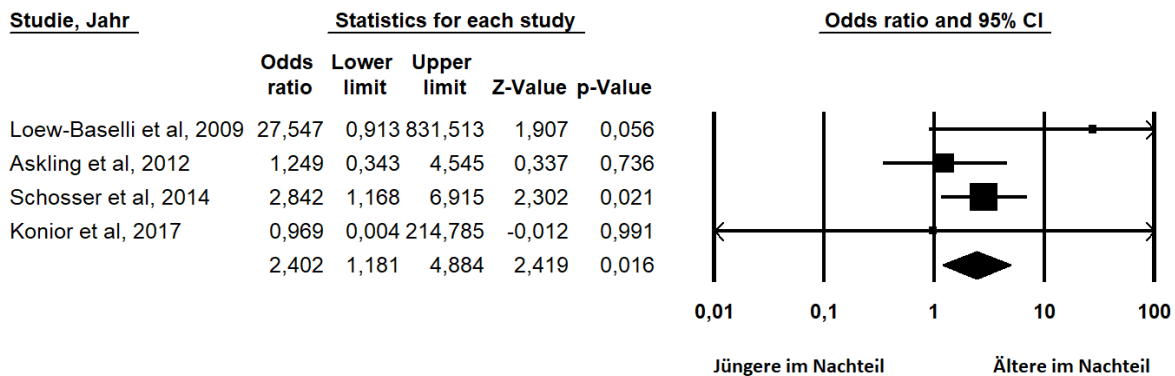
Die in Tabelle 28 aufgezeigten Studien wurde schließlich in die o.g. Gruppen eingeteilt und die folgenden drei Forest Plots erstellt. Die erste Abbildung 19 zeigt die vier Studien im Vergleich, welche nach ca. einem Monat messen. Hier erkennt man deutlich, dass die Studie mit der kleinsten Stichprobengröße von Konior et al. keinen Unterschied darstellen kann (OR 1) bei jedoch sehr großem, unpräzisem Konfidenzintervall. Die Abbildung 20 zeigt drei Studien, welche nach ca. 3 Jahren messen. Auch hier kann die kleine Studie von Konior et al. noch keinen Unterschied in den Gruppen darstellen, was im Gegensatz zu den beiden größeren Studien von Rendi-Wagner et al. und Loew-Baselli et al. steht.

Der größte Forest Plot in Abbildung 21 stellt alle Studien zu späteren Messzeitpunkten als 3 Jahren dar, in aufsteigender Reihenfolge der Messzeitpunkte. Hier ist sehr interessant, dass es mit zunehmender Zeitspanne der Messung nach der letzten Impfung nicht zu einer Erhöhung der Odds Ratio kommt, sondern eher im Gegenteil, zu einer Abnahme und damit der größte Nachteil der Älteren, einen negativen Impfschutz trotz Impfung zu erlangen, im Bereich 3-5 Jahre nach Impfung zu liegen scheint. Dies ist jedoch in dem Studiendesign begründet. Alle Studien, die im Langzeit-follow-up messen (also mehr als 3 Jahre nach Impfung) beobachteten die Probanden über mehrere Jahre und maßen jährlich oder zweijährlich. Fiel der Titer bzw. die Antikörperkonzentration unter eine kritische Grenze, so wurde der Proband erneut geimpft und fiel für den weiteren Nachbeobachtungszeitraum weg. Wenn man also z.B. Impfen würde, und wirklich 10 Jahre warten würde, bevor eine Messung erfolgte, so wäre die Zahl der Probanden mit negativem oder grenzwertigen Impftiter wesentlich höher. Man müsste, um diese Zahlen zu ermitteln, die Ergebnisse über die Jahre kumuliert betrachten. Diese Zahlen geben die veröffentlichten Studien jedoch nicht in diesem Maße her, da die Anzahl der Probanden, die sich für die -freiwilligen- Messungen jeweils zurück melden, von Jahr zu Jahr schwankt.

Zur Überprüfung der Heterogenität der Studien wurden die in Punkt 2.10 erläuterten Werte berechnet. Tabelle 29 zeigt diese gesammelt. Es ist erkennbar, dass jede der drei Metaanalysen eine geringe Heterogenität aufweist. Dies spiegelt die bereits oben beschriebene Ähnlichkeit der Studien mit teilweise gleichen oder sich überschneidenden Patientenpopulationen wider.



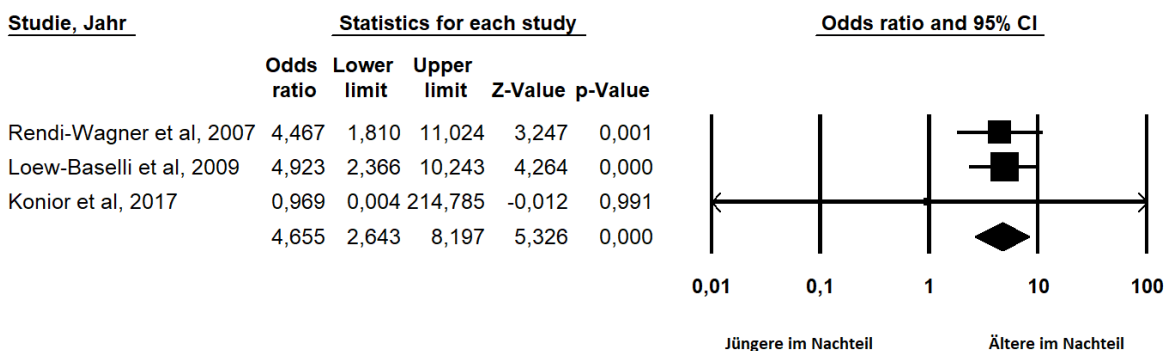
## Negativer oder grenzwertiger Impftiter ca. 1 Monat nach Impfung



Metaanalyse Ältere vs. Jüngere

**Abbildung 19:** Forest Plot zum Impferfolg einen Monat nach Impfung in der speziellen Population der Älteren

## Negativer oder grenzwertiger Impftiter ca. 3 Jahre nach Impfung



Metaanalyse Ältere vs. Jüngere

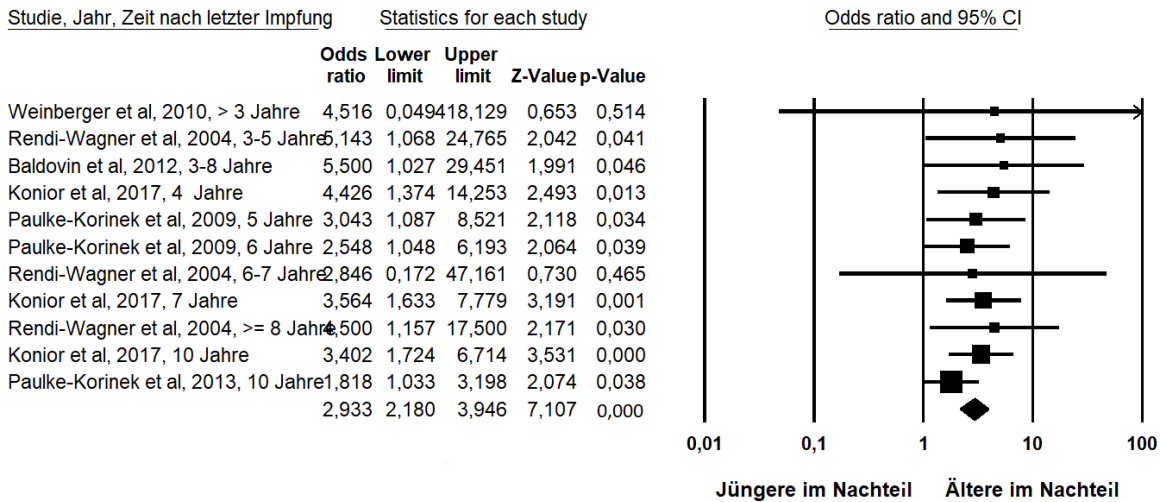
**Abbildung 20:** Forest Plot zum Impferfolg drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren

## 3.8. Risiko von Verzerrung über die Studien hinweg

### 3.8.1. Beurteilung des Publikationsbias

Anhand der im Punkt 2.11 beschriebenen Biasformen erfolgte die Gütebeurteilung unseres Reviews. Der Publikationsbias besagt, dass Studien mit positiven Ergebnissen öfter publiziert werden als Studien mit negativen Ergebnissen [148]. Ein Cochrane Review zeigte [149], dass nur die Hälfte aller Studien, welche als Abstract berichtet oder auf einer Konferenz präsentiert wurden, auch später voll veröffentlicht wurden. Hierzu

## Negativer oder grenzwertiger Impftiter mehr als 3 Jahre nach Impfung



### Metaanalyse Ältere vs. Jüngere

**Abbildung 21:** Forest Plot zum Impferfolg mehr als drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren

**Tabelle 29:** Heterogenitätsmaßzahlen der Metaanalyse zur FSME-Impfung bei Älteren. Berechnet mit dem Programm „Comprehensive Meta Analysis“ nach [100].

Metaanalyse	Q-Wert	$\tau^2$	$I^2$
1 Monat nach Impfung	3,2	0,052	6,241
3 Jahre nach Impfung	0,355	0	0
mehr als 3 Jahre nach Impfung	5,201	0	0

gibt es aber auch ein systematisches Review welches zeigt, dass vor allem ein Zeitproblem der Forscher das Veröffentlichen von Studien hemmt – unabhängig von der Richtung der Ergebnisse [150].

Schmucker et al. haben später versucht, den Effekt des Publikationsbias zu quantifizieren [151]. Sie untersuchten in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen, ob der Einschluss von „grauer Literatur“ und unveröffentlichten Studien zu einer Veränderung des Ergebnisses führt. Im Ganzen konnte ein Effekt nicht gezeigt werden. Er betrifft höchstens eine Minderheit der Reviews. Jedoch führte der Einschluss von grauer und unveröffentlichter Literatur zu einer Präzision der Ergebnisse und Verkleinerung des 95% Konfidenzintervalls. Vor allem bei gesponserten Studien und Herstellerstu-

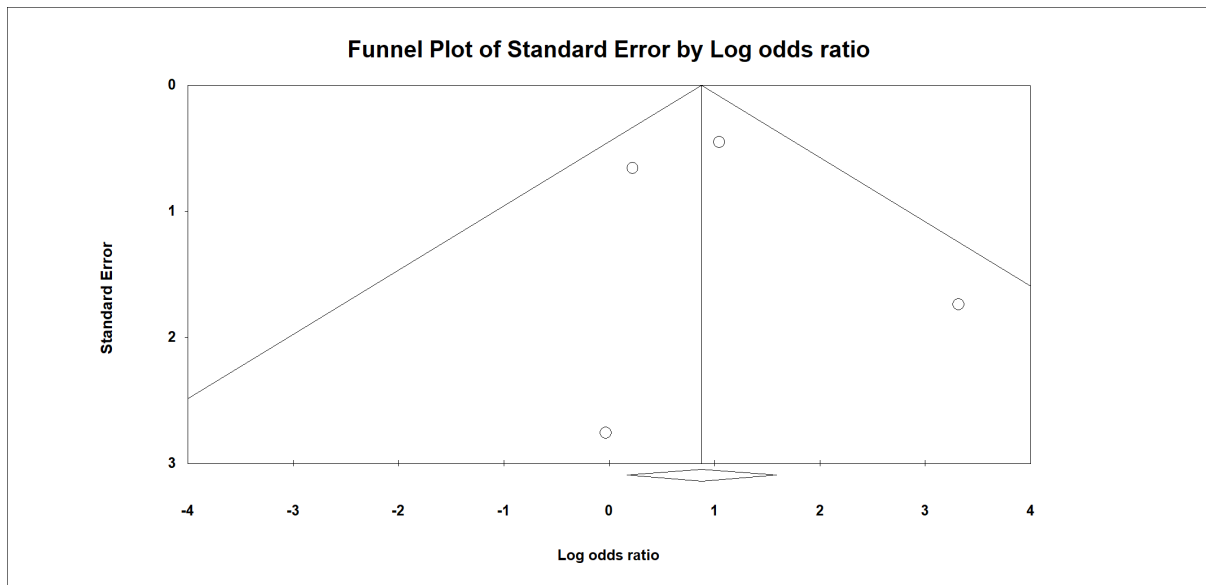
dien darf trotzdem ein starker Publikationsbias zugunsten eines Effektes (z.B. eines neuen Medikamentes) angenommen werden. Zu diesen Feldern gehören die meisten Studien unseres Reviews nicht.

Trotzdem könnte es sein, dass in unserem Fall vor allem Studien veröffentlicht wurden, welche einen Unterschied in der Impfwirkung in speziellen Populationen im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen, da dies durch gängige Lehrmeinung erklärbar und ein zu erwartendes Ergebnis wäre. Ein Publikationsbias über alle Studien hinweg kann daher nicht voll ausgeschlossen werden, dürfte aber im geringen Bereich liegen.

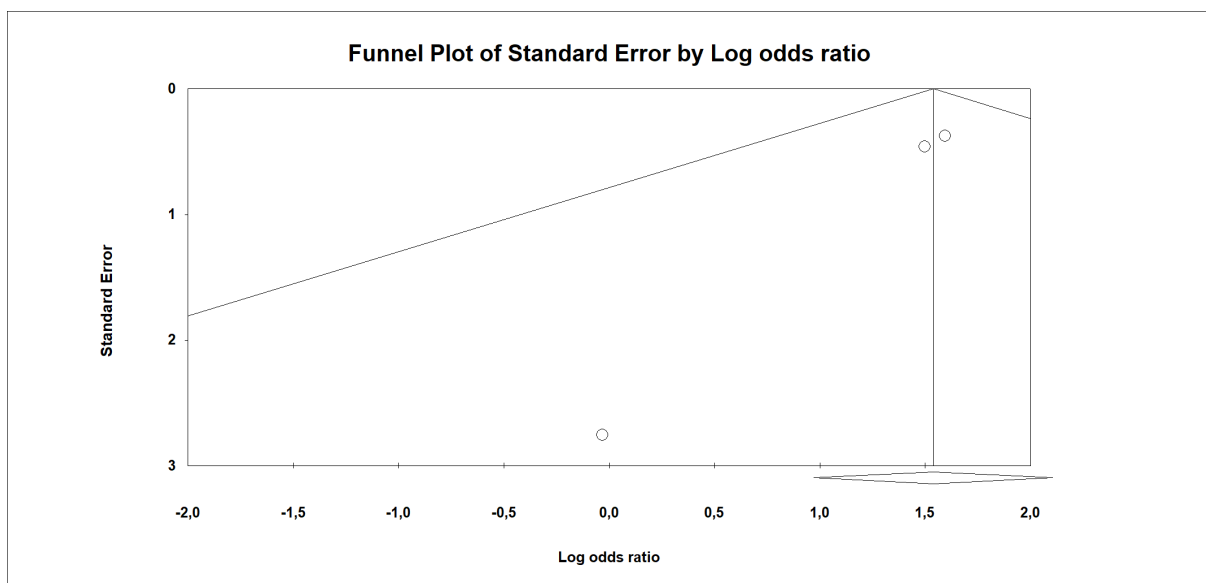
Schmucker et al. empfehlen eine möglichst umfassende Suche von Literatur, wenn es z.B. um das Erstellen von Empfehlungen und Leitlinien geht. Dies ist jedoch sehr aufwendig (Befragung von Autoren, Durchsuchen von Konferenzveröffentlichungen) um jegliche Studien und Literatur zu identifizieren. Sollte es nicht möglich sein, sollte zumindest geprüft werden, ob die Studien in entsprechenden Registern wie „clinicaltrials.gov“ angemeldet wurden. In unserem Fall beschränkten wir uns auf die Recherche in PubMed, da ein erweitertes Aufsuchen von grauer und unveröffentlichter Literatur den zeitlichen und finanziellen Rahmen dieser Arbeit übertreffen würde und ein positiver Effekt im Vorhinein nicht sichergestellt werden konnte.

Für die Studien, welche in die Metaanalyse zur „FSME-Impfung bei Älteren“ aufgenommen wurden, wurde zur Analyse des Publikationsbias Funnel Plots erstellt. Da die Studienanzahl in für die Analysezeitpunkte 1 Monat und 3 Jahre mit 4 bzw. 3 Studien sehr gering ist, sollten diese Funnel Plots nur der sehr groben Orientierung dienen, da bei so wenig Studien nicht sicher ein „Fehlen“ von Studien nachgewiesen werden kann. Trotzdem kann man der Abbildung 22 entnehmen, dass die vier Studien recht symmetrisch der Achse liegen. Ein Fehlen von Literatur scheint hier nicht der Fall zu sein. Mit drei Studien kann es keine Symmetrie im eigentlichen Sinne geben. Trotzdem füllt in Abbildung 23 ein Punkt den oft kritischen Bereich der kleinen Studien (geringe Stichprobe) ohne wesentlichen signifikanten Effekt (kleine Odds Ratio), welche häufig eher nicht veröffentlicht werden und so meistens für den Publikationsbias verantwortlich sind. Also erscheint auch hier ein Publikationsbias nicht nachgewiesen. Die Abbildung 24 sollte mit 11 Studien der aussagekräftigste Funnelplot sein. Doch - wie bereits oben beschrieben - sind es nicht wirklich 11 verschiedene Studien, sondern oft nur andere Datenpaare zu einem weiteren Messzeitpunkt bei der gleichen Stichprobe. Dies spiegelt sich in dem Funnel Plot wider: die meisten Punkte sind im ähnlichen Standard Error = Standardfehler - Bereich angesiedelt, was für die ähnliche Stichprobengröße spricht. Es scheinen kleinere Studien mit weniger signifikantem Ergebnis zu fehlen. Dieser Eindruck kann aber auch der generell geringen Studienanzahl

geschuldet sein.



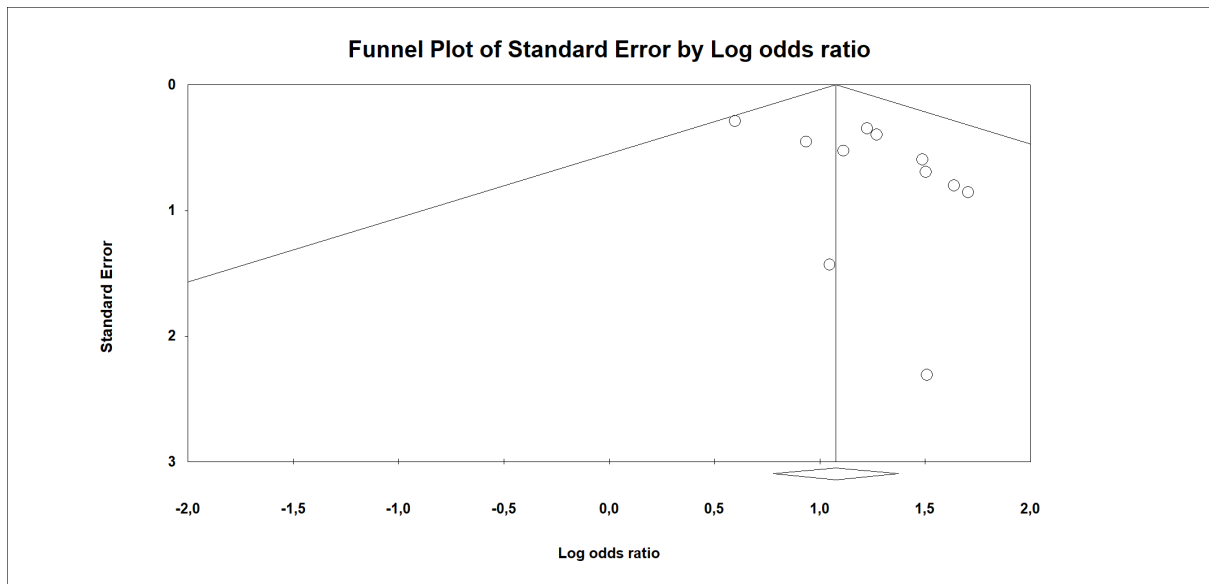
**Abbildung 22:** Funnel Plot zum Impferfolg einen Monat nach Impfung in der speziellen Population der Älteren



**Abbildung 23:** Funnel Plot zum Impferfolg drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren

### 3.8.2. Beurteilung des Sprachbias

Diese Biasform besagt, dass Studien mit nicht signifikantem oder negativem Ergebnis häufiger nur in kleineren Zeitschriften in entsprechender Landessprache publiziert



**Abbildung 24:** Funnel Plot zum Impferfolg mehr als drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren

werden, hingegen Studien mit positivem Ergebnis häufiger in großen, international beachteten Journalen in englischer Sprache. Daher wird eine Verzerrung hin zu einem Effekt erwartet, wenn man sich rein auf englischsprachige Literatur beschränkt. Um diesen Effekt möglichst auszuschließen, wurde Literatur in deutscher Sprache mit eingeschlossen. Somit werden Publikationen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ebenso berücksichtigt. Aus Österreich als besonders betroffenes Land stammen viele Publikationen zum Thema FSME. Bei der Literaturrecherche zeigte sich jedoch, dass ein beträchtlicher Anteil der Studien in anderen Sprachen publiziert wurde. Gerade die durch FSME ebenfalls betroffenen skandinavischen, baltischen und osteuropäischen Länder haben Forschergruppen, die ihre Ergebnisse in den Landessprachen publiziert haben. Vor allem Publikationen vor 1990 sind auch häufig in russischer Sprache verfasst, da dies für die osteuropäischen Staaten die zweite, internationale Sprache darstellte.

Aus finanziellen Gründen war es für diesen Review jedoch nicht möglich, fremdsprachigen Publikationen zu übersetzen und zu berücksichtigen. Daher muss festgehalten werden, dass die Sprachbias zwar aufgrund der Berücksichtigung der deutschsprachigen Literatur wahrscheinlich gering ist, jedoch eine Verzerrung nicht voll ausgeschlossen werden kann.

### **3.8.3. Beurteilung des Mehrfachpublikationsbias**

Diese Bias erhöht zu Unrecht die Patientenzahlen, täuscht so erhöhte Präzision vor und kann das Gesamtergebnis möglicherweise einseitig verzerren. Mehrfachpublikationen zu genau dem gleichen Thema wurden in unserem Review nicht ausfindig gemacht. Allerdings konnten mehrere Studien identifiziert werden, die sich dem gleichen Patientengut bzw. den gleichen Blutproben bedienen, jedoch unterschiedliche Messzeitpunkte bzw. Endpunkte beschreiben. Eine Übersicht bietet Tabelle 30.

Insgesamt fünf Publikationen zu der gleichen Studiengruppe gibt es von Rendi-Wagner et al. und Paulke-Korinek et al.. Sie starten mit Analyse einer Blutprobe vor einer Boosterimpfung, beschreiben dann die unmittelbare Immunreaktion auf den Booster und veröffentlichten dann mehrere Follow-Ups bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren. Dabei verändert sich je nach Publikation etwas die Einteilung nach Altersgruppen, daher schwanken die Zahlen von älteren und jüngeren Probanden. Außerdem wird die Studiengruppe mit Dauer der Nachbeobachtung immer kleiner.

Remoli et al. bedienen sich für ihre Studie der zuvor von Baldovin et al. erhobenen Blutproben und wenden ein anderes Analyseverfahren an. Die Beschreibung der Impfanamnese der Probanden bietet hier einen Schwachpunkt.

Loew-Baselli et al. veröffentlichen eine 2- und 3 Jahres Follow-up-Studie zu ihren Probanden, welche sie zuvor für die Phase -3 Studie eines Impfstoffes rekrutiert haben. Zu der speziellen Population der thymektomierten Kinder gibt es insgesamt wenig Studien, da diese Patienten nicht sehr zahlreich und schwer zu rekrutieren sind (siehe Punkt 3.2.2). Die Studie von Zlamy et al. ist daher das Follow-up nach ca. vier Jahren zu den Studienteilnehmern von Prelog et al..

Diese hier aufgeführten Studien gehören nach der Analyse des Verzerrungspotentials innerhalb der einzelnen Studien zu den gut geplanten, höherwertigen Studien ohne erhebliches Biasrisiko (siehe dazu Punkt 3.3). Daher ist das Biasrisiko durch Mehrfachpublikationen mit dem gleichen Patientengut insgesamt wahrscheinlich gering. Sollte es jedoch trotzdem zu systematischen Fehlern z.B. bei der Rekrutierung der Probanden gekommen sein, so würde sich dieser Fehler natürlich mehrfach auswirken.

### **3.8.4. Beurteilung des Reviewerbias**

Dieser Bias beschreibt den Einfluss der subjektiven Bewertung des Reviewers auf die Ergebnisse eines systematischen Reviews. 1994 veröffentlichten Ernst und Resch eine verblindete Studie zu diesem Thema [152]: sie baten 33 Erstautoren, einen fiktiven Artikel zu ihrem Fachgebiet zu bewerten. In den zu beantwortenden Fragen dazu zeig-

**Tabelle 30:** Studien mit der gleichen Patientenpopulation; J. = Jahre;

<b>Autor, Jahr, Referenz</b>	<b>Publikationsname</b>	<b>Beschreibung</b>
Rendi-Wagner et al., 2004 [117]	Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis— longer than expected?	160 Ältere $\geq 50$ J., 270 Jüngere, Messung vor geplantem Booster, Analyse der Impfanamnese
Rendi-Wagner et al., 2004 [114]	Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation.	160 Ältere $\geq 50$ J., 270 Jüngere, Booster-Impfung, Messung nach 21 Tagen
Rendi-Wagner et al., 2007 [113]	Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up	Messung nach Booster: 117 Ältere nach 2 Jahren, 115 Ältere nach 3 Jahren ( $\geq 50$ J.), 203 Jüngere
Paulke-Korinek et al., 2009 [141]	Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection	64 Probanden $\geq 60$ Jahre, 232 Jüngere $< 60$ J., Messung 5 u. 6 Jahre nach Booster
Paulke-Korinek et al., 2013 [142]	Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination	Messung 8 und 10 Jahre nach Booster 72 Ältere ( $\geq 50$ J.) , 106 $\leq 50$ Jahre
Baldovin et al., 2012 [144]	Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection	31 Ältere ( $> 60$ J.) nach Erkrankung, 24 Ältere ( $> 60$ J.) nach Impfung; Jüngere nach Erkrankung ( $\leq 60$ J.): 35, Jüngere nach Impfung ( $\leq 60$ J.): 102
Remoli et al., 2015 [127]	Anti-TBE virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination	Geimpfte Ältere $> 50$ J.: 58, geimpfte Jüngere $< 50$ J.: 48,
Loew-Baselli et al., 2006 [105]	Safety and immunogenicity of the modified adult TBE vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies	133 Ältere $> 55$ Jahre, 3489 Jüngere $\leq 55$ Jahre, Messung nach 3. Gabe der GI; keine Analyse nach Alterssubgruppen.
Loew-Baselli et al., 2009 [126]	Seropersistence of TBE antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years	55 Ältere $> 50$ Jahre, 291 $\leq 50$ Jahre, Messung 2 u. 3 Jahre nach GI und 21-35 Tage nach Booster
Prelog et al., 2008 [38]	Diminished response to tick-borne encephalitis vaccination in thymectomized children	22 thymektomierte Kinder, davon 5 nur 2 Impfungen erhalten; 52 altersgleiche Kinder, 12 nur 2 Impfungen erhalten; Messung Tag 0, Woche 8 und 48 nach Beginn der GI
Zlamy et al., 2010 [128]	Antibody dynamics after TBE and measles-mumps-rubella vaccination in children post early thymectomy	17 thymektomierte Kinder, 30 gesunde Kinder, Messung 220 Wochen nach Beginn der GI

te sich wenig Übereinstimmung bei den Reviewern. Vielmehr noch zeigte diese Studie, dass die Bewertung jedes einzelnen Reviewers klar von seinen eigenen Vorerfahrungen und Forschungsergebnissen zu dem Fachgebiet abhängt und davon beeinflusst ist, ob die zu bewertende Studie ihre Meinung teilt oder in eine andere Richtung weist. Daher ist es unerlässlich, dass jeder Autor eines Reviews seine eigenen Arbeiten und Beteiligungen an Studien klar zu erkennen gibt. Auch Interessenskonflikte und finanzielle Unterstützungen sollen offengelegt werden.



## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Evidenz

In den folgenden Unterpunkten werden die Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium zusammengefasst sowie die Relevanz für die Zielgruppen wie z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender und politische Entscheidungsträger dargestellt.

#### 4.1.1. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Älteren

**Effizienz** Die einzige Studie zu diesem Endpunkt von Shedrawy et al. aus Schweden von 2018 [116] hält unserer Biasbewertung gut Stand und zeigt daher auf, dass sich die FSME-Impfung auch für die Altersgruppe der 50-Jährigen in einem Endemiegebiet finanziell lohnt. Die Autoren geben ein klares Statement für ein bezahltes Impfprogramm ab und richten sich damit an gesundheitspolitische Entscheidungsträger.

**Effektivität** Drei Querschnittstudien konnten diesem Endpunkt zugeordnet werden [122] [121] [120]. In der Qualitätsbewertung zeigt sich für die Studie von Jacob und Kostev keine wesentliche Schwäche, die Studie von Heinz et al. hat ein Biasrisiko in der Erfassung der Intervention, da die Impfung in der Vergangenheit erfolgte und nur retrospektiv -teilweise aus der Erinnerung der Probanden heraus- erfasst wird. Typisch für das Studiendesign erfassen jedoch alle Studien eine große Datenmenge und erscheinen so insgesamt valide in ihren Aussagen.

Zusammenfassend zeigt die Studie von Heinz et al. eine hohe Evidenz für die Feldefektivität der FSME-Impfung in allen Altersklassen. Bei den Älteren jedoch nur, wenn diese korrekt und regelmäßig appliziert wird. In Deutschland erscheint dies bisweilen sehr ineffektiv mit niedriger Compliance bei den Älteren durchgeführt zu werden, wie die Studie von Jacob und Kostev darstellt. Auch europaweit zeigt der Ländervergleich von Erber und Schmitt große Unterschiede in der Impfcompliance auf. Dies zu verbessern sollte immer wieder Aufgabe aller beteiligter am Gesundheitswesen sein. Auch gesundheitspolitische Entscheidungen sollten an der Optimierung der Impfcompliance vor allem in den Risikogebieten orientiert sein, um unnötige Erkrankungsfälle zu vermeiden.

**Wirksamkeit** Wie in Punkt 3.2.1 in Abschnitt „Endpunkt“ dargestellt wurde, beschreibt die Seropositivitätsrate (SPR) am Besten den Endpunkt Wirksamkeit. Dazu kommt das Themenfeld „Erkrankung trotz Impfung“, welches vor allem in Fallberichten und Fallsammlungen analysiert wird. Insgesamt behandeln so 15 Studien den Endpunkt „Wirksamkeit“. Diese sind allerdings von Studiendesign, Evidenzlevel und ihren Kernaussagen so unterschiedlich, dass eine quantitative Zusammenfassung nicht möglich ist.

Insgesamt können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden: Die randomisierte, kontrollierte Studie von Ehrlich et al. [104] zeigt auf, dass auch für Ältere (das Alter der Probanden war 16-65 Jahre) der neue FSME-Immunglobulin-Impfstoff wirksam und sicher ist. Die Studie von Askling et al. [124] zeigt, dass es keine Abhängigkeit der Seropositivität nach einem Booster von der Anzahl der Vorimpfungen und des Intervalls gibt. Auch nach verlängertem Impfintervall ist eine Boosterimpfung wirksam. Damit richtet sich diese Studie vor allem an Ärzte, da häufig Unsicherheit zum korrekten Vorgehen in irregulären Impfsituationen besteht.

Die Follow-up-Studie von Loew-Baselli et al. [126] zeigt gute Evidenz dafür, dass es bereits nach 2-3 Jahren einen Abfall der Wirksamkeit der FSME-Impfung bei Älteren gibt. Die zwei Studien von Paulke-Korinek et al. aus 2013 [142] und Konior et al. aus 2017 [136] zeigen die Wirksamkeit der Impfung im Langzeit-Follow-Up über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren. Über diese Zeitspanne wird bei den Älteren eine deutlich niedrigere Seropositivitätsrate erzielt als bei den jüngeren Probanden. Damit stützen diese drei Studien die kürzeren Boosterintervalle für ältere Menschen. Auch die beiden Querschnittstudien von Lindblom et al. aus dem Jahr 2014 [111] und Baldovin et al. aus dem Jahr 2012 [144] plädieren in ihren Schlussfolgerungen für altersadaptierte Impfschemata mit kürzeren Boosterintervallen für ältere Menschen und richten sich mit der Forderung vor allem an die Gesundheitspolitik. Beide Studien zeigen gute Evidenz für einen Abfall der Wirksamkeit der FSME-Impfung bei älteren Probanden über diesen längeren Zeitraum.

Die drei Fallsammlungen von Grgič-Vitek et al. [108], Andersson et al. [109] und Lenhard et al. [118], die Studie von Lotrič-Furlan et al. [34] sowie vier Fallberichte können dem Endpunkt Wirksamkeit zugeordnet werden, da sie das Versagen der Impfung beschreiben. Das Evidenzlevel 4 bzw. 3 bei den Fallsammlungen besagt bereits, dass diese Studien insgesamt als die Schwächsten eingestuft werden müssen, da Vergleichsdaten fehlen und keine generellen Aussagen zu Häufigkeit oder Verbreitung eines Ereignisses getroffen werden können [4]. Trotzdem erfolgte der Einschluss, da nur so seltene Ereignisse überhaupt erfasst werden können, und ein in sich schlüssi-

ger und valider Fallbericht zum Gesamtbild einer Fragestellung einen wertvollen Beitrag leistet. In unserer Qualitätsbewertung schneiden die Fallserien insgesamt leicht schlechter als die Fallberichte ab, was der Zusammenfassung der Fälle geschuldet ist. Dabei ist die Fallsammlung von Andersson et al. noch besser bewertet als jene von Grgič-Vitek et al., da Andersson et al. als einziger Bericht Schwächen diskutiert und auch diagnostische Methoden und Interventionen gut beschreibt (siehe hierzu Punkt 3.4).

Drei Fallberichte handeln von älteren Patienten mit schwerer FSME-Erkrankung trotz regulärer Impfung (Koppi et al. [138], Bender et al. [140], Kleiter et al. [137]) und ein Fallbericht beschreibt die Erkrankung eines 54-jährigen Mannes nach zwei Impfungen, bevor nach regulärem Schema die dritte gegeben werden musste (Plisek et al. [139]). Zusammenfassend werden 80 Ältere mit FSME-Erkrankung trotz Impfung beschrieben (komplette oder inkomplette Immunisierung). Damit ist insgesamt festzustellen, dass es FSME-Erkrankungen trotz regulärer Impfung gibt und vor allem bei den Älteren immer wieder beschrieben wird. Die generelle Wirksamkeit der FSME-Impfung wird durch diese Beschreibungen nicht in Frage gestellt, jedoch appellieren die Autoren vor allem an die Kliniken, bei der Diagnostik an Impfversagen zu denken. In unseren Studien zeigt sich ein Trend, dass Impfversagen im Alter häufiger vorkommt als bei Jüngeren. Auch geben die Studien von Lotrič-Furlan et al. [34], Lenhard et al. [118] und Koppi et al. [138] Evidenz dafür, dass bei Impfversagern die Erkrankung besonders schwer zu verlaufen scheint, was allerdings an der Impfung und nicht am Alter zu liegen scheint.

**Immunogenität** Mit 20 Studien, welche Aussagen zu diesem Endpunkt erlauben, erscheint hier die Evidenz am höchsten. Allerdings veranschaulicht unsere gruppierte Betrachtung der Ergebnisse in den Punkten 3.6.5 bis 3.6.10 die Heterogenität dieser Studien, so dass auch hier eine differenzierte Zusammenfassung erfolgen muss.

Die Studien von Stiasny et al. 2012 [31], Weinberger et al. 2010 [32] und Jilkova et al. 2009 [106] messen **vier Wochen nach Impfung**. Stiasny et al. und Weinberger et al. gehören dem Evidenzlevel 2 an und schneiden in der Biasbewertung durchgehend gut oder sehr gut ab und können damit als valide angesehen werden, die Studie von Jilkova et al. gehört als Studie ohne Kontrollgruppe dem Evidenzlevel 3 an und zeigt bei der Biasbewertung Schwächen bei der Selection- und Attritionbias sowie bei der Endpunkterhebung, weshalb die Aussagen als mäßig valide angesehen werden sollten.

Stiasny et al. messen vor allem die Qualität der Immunreaktion bei Älteren und stel-

len fest, dass es hier im Gegensatz zu der Quantität keine Unterschiede zu jüngeren Vergleichsgruppen gibt (Avidität und funktionelle Aktivität sind ohne signifikante Unterschiede). Weinberger et al. setzen den Fokus auf die Alterssubgruppe der 50-59-Jährigen. Sie stellen fest, dass es bereits in diesem Alter herabgesetzte Antikörpertiter nach einem Booster gibt und empfehlen die Ausweitung der kürzeren 3-jährigen Impfindervalle ab dem 50. Lebensjahr. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass gerade die im Fokus stehende Alterssubgruppe aus 12 Probanden besteht.

Jilkova et al. stellen fest, dass 18% der Impflinge über 60 Jahre keine schützende Seropositivität 4-8 Wochen nach der 2. Impfung hatten. Weiter Aussagen bezüglich der Unterschiede von Impfstoffen wurden von anderen Autoren sehr diskutiert und deshalb in Punkt 4.2 nochmals aufgegriffen.

Zwei Studien messen die Immunogenität **2-3 Jahre nach Impfung**: Rendi-Wagner et al., 2007 [113] und Loew-Baselli et al., 2009 [126]. Beide Studien gehören dem Evidenzlevel 2 an und schneiden bei der Biasbewertung durchgehend sehr gut oder gut ab.

Rendi-Wagner et al. zeigen, dass der GMT im Durchschnitt zu jedem Zeitpunkt bei den >50-Jährigen signifikant niedriger ist als im Vergleich zu den ≤50-Jährigen. Auch die Quote an „Low-Respondern“ ist in der älteren Gruppe deutlich höher als bei der jüngeren (2,6% zu 10,6%). In der Studie von Loew-Baselli et al. zeigen sich zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant niedrigere Titer bei den Älteren: GMC und GMT sind 1 Monat nach der 3. Impfung 2 bis 2,5-fach niedriger bei den 51-67-Jährigen. Nach 2 und 3 Jahren sind GMC und GMT halb so hoch bei den Älteren wie bei den Jüngeren. Somit sind die Kernaussagen beider Studien identisch und richten sich an die Gesundheitspolitik sowie an impfende Ärzte, da sie die Empfehlung zu altersadaptierten kürzeren Boosterintervallen (3 Jahre vs. 5 Jahre bei Jüngeren) stützen und gleichzeitig zur Einhaltung ermahnen.

Insgesamt 3 Studien befassen sich mit der Immunogenität im **Langzeit-Follow-Up**: Paulke-Korinek et al., 2009 [141], Paulke-Korinek et al., 2013 [142] und Konior et al., 2017 [136]. Zusammenfassend kann man festhalten, dass deutlicher und schneller bei den Älteren als bei den Jüngeren der Antikörpertiter mit zunehmender Zeit nach der letzten Impfung abfällt und signifikant schlechter ist als bei jüngeren Impflingen. Daher stützen alle drei Studien die Impfeempfehlungen zu kürzeren Booster-Intervallen von 3 Jahren bei älteren Menschen. Alle drei Studien gehören dem Evidenzlevel 2 an. Die beiden Studien von Paulke-Korinek zeigen in der Biasbewertung keine wesentlichen Schwächen. In der Studie von Konior et al. wird das Verlust-Bias durch fehlende Daten als erheblich eingestuft, dafür ist hier wiederum durch eine Anmeldung der Studie das

Reporting-Bias überdurchschnittlich gut bewertet. Daher sollten alle drei Studien als valide angesehen werden.

Vier Studien beschäftigen sich explizit mit **irregulären Impfschemata**: Rendi-Wagner et al., 2004 [114], Schöndorf et al., 2006 [143], Schosser et al., 2014 [115] und Askling et al., 2012 [124]. Da die Studie von Askling et al. lediglich die Seropositivitätsrate misst, wurde sie in der Endpunktanalyse zur Wirksamkeit bereits genauer betrachtet. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Älteren nach irregulärem Impfschema auf eine Boosterimpfung mit gutem Titeranstieg bzw. hoher Seropositivitätsrate reagieren. Daher lautet das Fazit dieser vier Studien, dass nach irregulärem Impfplan nach regulärem Schema weitergeimpft werden sollte und ist vor allem an impfende Ärzte adressiert. Auch machen die Studien deutlich, dass eine Boosterimpfung reicht und nicht eine Grundimmunisierung wiederholt werden muss.

**Drei Studien mit abweichenden Messparametern** beschreiben diesen Endpunkt, wobei alle drei dem Evidenzlevel zwei zugeordnet werden: Biró und Regius aus dem Jahr 1985 [30], Remoli et al., 2015 [127] und Aberle et al., 2013 [110].

Die Studien von Aberle et al. wird als valide und höherwertiger als die beiden anderen eingestuft. Diese Studie stellt dar, dass es starke funktionelle Defekte der CD4 Hilfe bei Älteren gibt. Außerdem zeigt sich eine signifikante altersbezogene Abnahme in der Generierung von Antigen-Spezifischen Memory-B-Zellen, jedoch sind die Memory-B-Zellen weder in der Aufrechterhaltung noch in der Möglichkeit, nach Booster zu expandieren, bei Älteren beeinträchtigt. Damit bestätigen sie die Ergebnisse von Stiasny et al. aus 2012 [31], die auch eine Beeinträchtigung der Antikörper-Quantität aber nicht der Qualität gefunden haben. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass alle drei Studien eine Beeinträchtigung der Immunantwort auf eine FSME-Impfung im Alter nachweisen und deutliche Unterschiede zu jüngeren Kontrollgruppen aufzeigen.

Die **vier eingeschlossenen Querschnittsstudien** des Evidenzlevels 3 behandeln ebenfalls den Endpunkt Immunogenität: Lindblom et al., 2014[111], Rendi-Wagner et al., 2004 (Persistence of protective...) [117], Baldovin et al., 2012 [144] und Hainz et al., 2005 [112]. Bei der Biasbewertung schneidet die Studie von Rendi-Wagner et al. am besten ab, da die Erfassung der Intervention, also der Impfung in der Vergangenheit, trotz der retrospektiven Erfassung recht genau und nachvollziehbar erfolgt. Die anderen Studien weisen hier ein höheres Biasrisiko auf. Alle vier genannten Querschnittsstudien zeigen eine Altersabhängigkeit der Impfwirkung: niedrigere SPR und/oder GMT bzw. niedrigere Antikörperkonzentrationen bei den Älteren. Lindblom et al. [111] und Rendi-Wagner et al. [117] zeigen zusätzlich eine Abhängigkeit der gemessenen Parameter von der Anzahl der Impfungen auf, Rendi-Wagner et al. [117] und

Hainz et al. [112] zeigen zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall seit letzter Impfung und dem Antikörpertiterabfall vor allem bei den Älteren.

Auch die drei **Studien ohne aufgeschlüsselte Analyse der Alterssubgruppen** betrachten den Endpunkt Immunogenität. Hierzu gehören die beiden randomisierten, kontrollierten Studien des Evidenzlevels eins von Ehrlich et al. und Loew-Baselli et al. [104] [105] sowie die Fall-Kontroll-Studie des Evidenzlevels zwei von Stiasny et al. [107]. Entsprechend ihres hohen Evidenzlevels zeigt auch unsere Biasbewertung, dass diese drei Studien keine großen Risiken der Verzerrung aufweisen und damit sauber durchgeführt und valide in der Aussage zu sein scheinen. Die Studien von Ehrlich et al. und Loew-Baselli et al. sind zunächst einmal zur Zulassung des Impfstoffes vom Hersteller nachzuweisende, gesetzlich geforderte Studien. Daher richten sich die Kernaussagen an die Gesundheitsbehörden. Sie zeigen, dass der modifizierte Impfstoff in allen Altersgruppen immunogen und sicher ist. Die Studie von Stiasny et al. hat hohen wissenschaftlichen Wert, da sie vor allem auf die immunologischen Unterschiede zwischen FSME-Erkrankung und -Impfung eingeht auch versucht aufzuzeigen, warum es zu einem Impfversagen bei einzelnen Personen kommt. Mit der Nebenaussage, dass nur ca. 1/3 der Erkrankten trotz Impfung regulär geimpft waren, stützt diese Studie zusätzlich die Forderung zur Wichtigkeit der Einhaltung der Impfschemata und richtet sich damit wieder an aufklärende und impfende Ärzte.

**Nebenwirkungen und Sicherheit** Insgesamt 10 Studien befassen sich mit diesem Endpunkt, allerdings wie in Punkt 3.6.11 beschrieben mit sehr unterschiedlicher Qualität und auch nicht immer mit der expliziten Unterscheidung der Älteren als eigenständige Population im Vergleich zu den Jüngeren. Daher wurde das Biasrisiko bei der Erfassung dieses Endpunktes teilweise als erheblich oder sogar mangelhaft bewertet. Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass keine Studie eine Altersabhängigkeit von Anzahl oder Schwere der Nebenwirkungen bzw. der Impfsicherheit aufzeigt. Somit kann vorsichtig der Rückschluss getroffen werden, dass es keine Unterschiede, was Indikation oder Kontraindikation betrifft, bei Älteren im Vergleich zur Normalpopulation gibt. Damit können diesbezüglich Ängste bei den impfenden Ärzten und auch den Impflingen abgebaut werden, dass die Verträglichkeit der Impfstoffe im Alter ebenfalls sehr gut ist.

#### **4.1.2. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern**

Die beiden hier eingeschlossenen Studien von Prelog et al. aus 2008 [38] und Zlamy et al. aus 2010 [128] behandeln das gleiche Studienkollektiv, wobei Zlamy et al. den Follow-up zu Prelog et al. darstellen. Daher erfolgte nur eine quantitative Auswertung. Bei der Biasbewertung schneiden beide Studien in allen Punkten gut bzw. sehr gut ab und werden daher ohne wesentliche Schwächen als valide angesehen. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Prelog et al. zwar eine veränderte Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern nachweisen, dieses jedoch nach Zlamy et al. keinen Einfluss auf den längerfristigen Impfschutz zu haben scheint.

Diese Kernaussagen sind vor allem wichtig für impfende Kinderärzte, da eine Impfung auch in dieser speziellen Population mit einem wirksamen Impfschutz verbunden zu sein scheint.

#### **4.1.3. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Transplantierten**

Die einzige eingeschlossene Studie von Dengler et al. aus dem Jahr 1999 [56] untersucht den Erfolg einer FSME-Impfung bei Patienten nach Herztransplantation (HTX). Die Autoren folgern aus ihrer Studie, dass eine FSME-Impfung zwar grundsätzlich sicher und unbedenklich in diesem Patientenkollektiv ist, jedoch nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden sollte, da der Impferfolg stark herabgesetzt ist. Daher sollte nach Impfung eine Titerkontrolle erfolgen und zusätzliche Schutzmaßnahmen vor FSME ergriffen werden. Damit wenden sich die Autoren vor allem an die nachsorgenden und impfenden Ärzte der HTX-Patienten. Offen bleibt, ob die Ergebnisse auf alle Organtransplantierten übertragbar sind. Hier fehlen weitere Studien zum Vergleich. In unserer Biasbewertung schneidet diese Studie grundsätzlich gut ab. Allerdings werden die zwei wesentlichen Endpunkte - Wirksamkeit und Sicherheit - unterschiedlich bewertet: da der Endpunkt „Sicherheit“ nur subjektiv erfasst wird, ist das Biasrisiko hier erheblich. Der Endpunkt „Wirksamkeit“ kann mit den angewendeten Verfahren als valide erfasst betrachtet werden.

#### **4.1.4. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen**

Die hier eingeschlossene kontrollierte Studie von Baumhackl et al. aus dem Jahr 2003 [73] und der Fallbericht von Benz et al. aus dem Jahr 2009 [129] können ebenfalls nicht quantitativ zusammengefasst werden. In der Auswertung stellt sich dar, dass die kontrollierte Studie keinen Zusammenhang zwischen FSME-Impfung und Verschlechterung einer Multiplen Sklerose gezeigt hat. Der Fallbericht schildert die Reaktivierung einer immun-thrombozytopenischen Purpura kurz nach einer FSME-Impfung und weist damit auf einen möglichen Zusammenhang hin. Sowohl vom Studiendesign her als auch in der Biasbewertung hat die Studie von Baumhackl et al. keine wesentlichen Schwächen und ist damit als valide anzusehen. Hingegen ist der Fallbericht von Benz et al. dem Evidenzlevel vier zuzuordnen und weist auch in der Bewertung einige Schwächen auf. Damit sollten die Aussagen des Fallberichtes nicht unkommentiert verallgemeinert werden, können jedoch als Einzelfallbeschreibung zur Kenntnis genommen werden. Aus den wenigen Studiendaten lassen sich insgesamt keine allgemeingültigen Empfehlungen für impfende Ärzte ableiten.

#### **4.1.5. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit angeborenen Immundefekten**

Die vier hier eingeschlossenen Studien behandeln sehr unterschiedliche Patientengruppen: der Fallbericht von Müller et al. aus dem Jahr 1991 [130] beschreibt einen 41-jährigen Mann mit „Protein-losing Enteropathy“, die im Jahr 1992 von Wolf et al. publizierte Studie [131] analysiert die zelluläre und humorale Immunantwort bei Hämophiliepatienten auf die FSME-Impfung und im Jahr 2015 veröffentlichte ebenfalls Wolf et al. eine neue Studie zu dem Thema der Immunglobulintherapie und Impfung bei Patienten mit „Common variable immunodeficiency“, kurz CVID [63]. Dazu kommt die neueste Arbeit aus 2018 von Garner-Spitzer et al. [132] zu Patienten mit Allergie. Damit existieren zu dieser speziellen Population drei Studien des Evidenzlevels zwei und eine des Evidenzlevels vier. Die Studie von Wolf et al. aus dem Jahr 1992 weist fehlende Daten auf und damit wird das „Attrition Bias“ als erheblich eingestuft, ansonsten sind jedoch beide Studien von Wolf et al. ohne größere Schwächen. Ebenso die Studie von Garner-Spitzer et al., welche lediglich eine Schwäche in der Endpunkterhebung von Nebenwirkungen aufweist. Der Fallbericht von Müller et al. ist vollständig in der Darstellung des Falles, es fehlt jedoch eine selbstkritische Diskussion. Insgesamt sind die Stichproben aller vier Studien sehr klein, so dass allgemeine Rückschlüsse



schwer fallen.

Zwei Studien berichten über teilweise fehlende bzw. sehr rasch abfallende Impftiter unter der Grunderkrankung, zwei Studien zeigen keinen Einfluss der Grunderkrankung auf die Impfung. Damit zeigt sich schwache Evidenz dafür, dass eine FSME-Impfung je nach Schwere des Immundefizits in vielen Fällen wirkungslos ist, andererseits jedoch der Impferfolg stark von der Schwere der Grunderkrankung abzuhängen scheint. Über Nebenwirkungen und Sicherheit der Impfung berichtet nur die Studie von Garner-Spitzer mit eingeschränkter Evidenz, hier werden keine vermehrten Nebenwirkungen und keine Verstärkung allergischer Symptome beobachtet. Daher bleibt als Schlussfolgerung für den Anwender, im Zweifel den Impferfolg zu kontrollieren und häufigere Booster-Impfungen vorzunehmen, um dem rascheren Titerabfall gerecht zu werden. Erhöhte Risiken scheinen sich nicht zu ergeben.

#### **4.1.6. Zusammenfassung der Evidenz für FSME-Impfung bei Patienten mit erworbenen Immundefekten**

Auch die vier zu dieser speziellen Population ausfindig gemachten Studien behandeln sehr unterschiedliche Patientengruppen: Bei der 1986 von Zielinski et al. publizierten Studie [133] handelt es sich um die Untersuchung der Immunantwort auf FSME-Impfung bei Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie. Panasiuk et al. aus 2003 [70] untersucht die Immunantwort von HIV-Positiven Patienten auf die FSME-Impfung, die Querschnittsstudie von Mad'ar et al. aus dem Jahr 2011 [135] analysiert Diabetes Mellitus -Patienten und die im Jahr 2016 von Hertzell et al. publizierte Studie [134] untersucht die Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei medikamentös immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis. Außer der Querschnittsstudie von Mad'ar et al. (Evidenzlevel 3) werden die Studien dem Evidenzlevel 2 zugeordnet und diese drei Studien schneiden auch in unserer Biasbewertung sehr gut ab. Lediglich der in den Studien von Panasiuk et al. und Hertzell et al. zusätzlich erhobene Endpunkt „Nebenwirkungen und Sicherheit“ hat durch die rein subjektive Beschreibung ein hohes Biasrisiko.

Die Querschnittsstudie von Mad'ar untersucht ebenfalls nur den Endpunkt „Nebenwirkungen und Sicherheit“ und schneidet durch die retrospektive Datenanalyse und das Studiendesign in der Biasbewertung schwach ab mit erheblichen Verzerrungsrisiken vor allem bei der Endpunkterhebung. Sie ist daher trotz der großen Stichprobe (229 Patienten) nur von untergeordnetem Stellenwert.

Zielinski et al. zeigen in ihrer Studie, dass sich bei den Probanden, welche vor einer

geplanten Chemotherapie geimpft werden, normale Impftiter aufbauen, welche auch über die Chemotherapie hinweg bestehen bleiben. Hingegen zeigt sich -bis auf einen Fall- kein signifikanter Titeranstieg bei Impfung während oder auch ca. 6 Monate nach der Chemotherapie. Die Autoren schlussfolgern, dass die Chemotherapie einen anhaltenden Immundefekt auslöst der eine suffiziente Antikörperproduktion verhindert. Panasiuk et al. stellen dar, dass nur 44,8% der HIV-Patienten nach einer Impfung schützende Antikörpertiter entwickeln. Hertzell et al. kommen zu dem Ergebnis, dass die Standardimpfung nur insuffizienten Schutz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bietet, da nach 3 Impfungen nur 39% der Patienten schützende Level von neutralisierenden Antikörpern zeigen.

Alle drei Studien, welche den Endpunkt „Sicherheit und Nebenwirkungen“ betrachtet haben - Zielinski et al., Panasiuk et al. und Mad'ar et al. - können keine schweren unerwünschten Ereignisse verzeichnen. Einzig erwartbare Nebeneffekte wie lokaler Schmerz sind bei Hertzell et al. beschrieben.

Damit kann insgesamt die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Impfung auch bei immunsupprimierten Patienten bzw. bei Patienten mit Immundefekten zwar ohne schwere Nebenwirkungen und damit sicher zu sein scheint, dass sich jedoch häufig kein ausreichender Impftiter aufbaut und damit die Impfung nicht sicher wirksam in dieser speziellen Population ist. Damit stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit bei dieser Patientengruppe. In Anlehnung an Zielinski et al. könnte man empfehlen, dass eine Impfung bestenfalls vor einer geplanten (medikamentösen) Immunsuppression stattfinden sollte. In der Praxis wird dies schwer umsetzbar sein, da auch eine geplante Immunsuppression meist zeitnah begonnen werden muss.

## **4.2. Einflüsse und Einschränkungen des Studiendesigns**

Auf mehreren Ebenen kann es zu Beeinflussung des Ergebnisses dieses Reviews kommen. Erstens auf Ebene der einzelnen eingeschlossenen Studien, zweitens auf der Ebene der Zielkriterien und drittens auf Ebene dieser Übersichtsarbeit. Im Folgenden werden diese drei Ebenen mit ihren möglichen Schwächen beleuchtet.

### **4.2.1. Einflüsse und Einschränkungen der einzelnen Studien**

Exemplarisch für die Schwächen einer jeden Studie soll die folgende veröffentlichte Diskussion dargestellt werden:

Die aus Tschechien stammende Studie von Jilkova et al. mit der Veröffentlichung aus 2009 [106] beschäftigt sich explizit mit älteren Impfungen über 60 Jahren und analy-

siert hier eine relativ große Stichprobe (185 Probanden) nach den ersten 2 Impfungen der Grundimmunisierung. Bei der Subgruppenanalyse je nach appliziertem Impfstoff - FSME-Immun<sup>®</sup> oder Encepur<sup>®</sup> - fiel auf, dass Encepur eine deutlich schlechtere Immunantwort hervorzurufen schien. Der ELISA Enzygnost<sup>®</sup> (Dade Behring, Marburg, Deutschland) zeigte keinen signifikanten Unterschied, der „Virology in-house“ ELISA zeigte einen signifikanten Unterschied in der GMC und der Neutralisationstest zeigte einen signifikanten Unterschied in der SPR. Positiv ist anzumerken, dass diese Tests in verblindeter Weise in Wien erfolgten.

Da die Ergebnisse dieser Studie sich stark von denen anderer Studien (z.B. Loew-Baselli et al., Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN...[105]) unterscheidet, die diesen Unterschied in den Impfstoffen nicht zeigen, ist sie sehr diskutiert worden. Es gibt einen, in 2009 veröffentlichten, sehr kritischen Kommentar von Jiri Beran zu dieser Studie [153], in welchem er alle möglichen Schwachpunkte aufzählt. Dazu nimmt die Autorin der Studie, Frau Jilkova, jeweils Stellung. Unsere Biasbewertung zeigt, dass J. Beran in manchen Punkten recht hat, in manchen Punkten jedoch die Kritik sehr überzogen erscheint.

Als erstes führen die Autoren Jilkova et al. den großen Unterschied in der Analyse mit dem ELISA Immunozyt<sup>®</sup> (Progen Biotechnik, Heidelberg, Deutschland) auf die Erregerstämme zurück: der Immunozyt<sup>®</sup> (Progen Biotechnik, Heidelberg, Deutschland) basiert ebenso wie der Impfstoff FSME-Immun<sup>®</sup> auf dem Neudörfl- Stamm, weshalb er mutmaßlich mit dem Impfstoff Encepur<sup>®</sup>, der auf dem Karlsruhe-Stamm basiert, nicht so reagibel ist. Daher wohl der nicht-signifikante Unterschied im Enzygnost<sup>®</sup>-ELISA (Dade Behring, Marburg, Deutschland), welcher wie der Impfstoff Encepur<sup>®</sup> auf dem Karlsruhe- Stamm aufbaut. Allerdings- andere Studien zeigten diesen signifikanten Unterschied in den beiden ELISA-Tests nicht.

Die Autoren gestehen in der Diskussion Schwächen ein, die mit dem Studiendesign zusammenhängen. Letztendlich muss man im Auge behalten, dass die Studie nicht konzipiert wurde, um Unterschiede zwischen den Impfstoffen aufzuzeigen, sondern die Rate an Impfungen unter den Älteren zu bestimmen, die nach 2 Impfungen noch nicht adäquat ansprechen und ggf. Schlüsse über das weitere Vorgehen abzuleiten. Die Darstellung von Unterschieden je nach Impfstoff ist eine Post-hoc- Analyse und muss in Bezug auf das dafür inadäquate Studiendesign kritisch hinterfragt werden.

Anhand dieser wissenschaftlichen Diskussion zu nur einer Studie sieht man exemplarisch, wie kritisch eine jede Studie zu hinterfragen ist und wie stark - auch methodisch gut durchgeführte Studien - diskutiert werden und sich Schwachpunkte zeigen. Es können also trotz aller Sorgfalt und angewandten Bewertungsmethoden weitere nicht

aufgedeckte Verzerrungen und Unschärfen in jeder Studie nicht voll ausgeschlossen werden.

#### 4.2.2. Einschränkungen und Verzerrungen auf Ebene der Zielkriterien

Um einen genauen Zusammenhang zwischen einer Intervention und einem Effekt aufzuzeigen zu können ist es wünschenswert, Studien höchster Qualität, also bevorzugt randomisierte, kontrollierte Studien durchzuführen, um den höchsten Grad an Evidenz zu erlangen. In unserem Fall ist jedoch die Intervention, die FSME-Impfung, immer gleich. Lediglich die Ausgangspopulation ist verändert, nämlich spezielle Populationen.

Damit sind randomisierte, kontrollierte Studien nicht durchführbar um direkt zwischen der Normalbevölkerung und spezieller Population zu vergleichen. Daher werden sich keine randomisierten, kontrollierten Studien identifizieren lassen, die einen direkten Vergleich von Normalpopulation zu der jeweils betrachteten speziellen Population in Bezug auf einen der Endpunkte anstellen. Hier sind mit dem höchsten Evidenzgrad lediglich Studien des Evidenzlevels 2, also prospektive Studien mit Kontrollgruppe, möglich. Daher besteht ein Schwachpunkt in der Fragestellung selbst. Allerdings beschreiben Kunz/Khan/Kleijnen/Antes in ihrem Buch auch die Wichtigkeit des Einschlusses und der Berücksichtigung anderer Studiendesigns für die Gesamtaussage eines systematischen Reviews [4], da sonst wichtige Aspekte einer Fragestellung unberücksichtigt bleiben. Ebenso in dem Buch von Razum/Breckenkamp/Brzoska wird ausführlich jedes Studiendesign mit seiner Daseinsberechtigung erläutert und darauf hingewiesen, dass es ganz darauf ankommt, was man betrachten will, und sich daraus ein Studiendesign ableitet [154]. Damit ist nicht automatisch jeder Fallbereich (Evidenzlevel 4) als minderwertig zu betrachten.

Die meisten ausfindig gemachten Studien befassen sich im weitesten Sinne mit der **Wirksamkeit** des Impfstoffes und es ist für uns von Interesse, inwieweit diese in den speziellen Populationen verändert bzw. eventuell herabgesetzt war. Dabei ist die Wirksamkeit eng verbunden mit der Immunogenität eines Impfstoffes: nur wenn eine genügende Immunantwort ausgelöst werden kann, dann kann auch eine Wirkung erwartet werden. Aber: nicht jede Immunantwort hinterlässt einen genügend anhaltenden wirksamen Schutz vor einer Krankheit. Daraus ergibt sich die Fragestellung nach geeigneten Messverfahren, Titergrenzen und sinnvollen Nachbeobachtungszeiträumen. Hier gibt es keine einheitlichen Definitionen bzw. die Messverfahren wechseln auch mit der Einführung modernerer Testverfahren. Daher erklärt sich auch die Heterogenität der eingeschlossenen Studien: verschiedene Messmethoden und Tests, verschiede-

ne Grenzwerte und verschiedenen lange Nachbeobachtungszeiträume. Dies erschwert die Vergleichbarkeit und macht eine Metaanalyse nur eingeschränkt möglich, da sich nur wenige Studien für eine quantitative Zusammenfassung eignen. Daher wurden die meisten Studien in diesem Review qualitativ zusammengefasst und Gemeinsamkeiten bestmöglich herausgearbeitet.

Für die Diagnose einer FSME-Erkrankung genauso wie für die Kontrolle eines Impferfolges werden verschiedene Tests angewandt. Am häufigsten wird in unseren Studien der „Neutralisations-Test“, = „NT“ und der „ELISA“ = „Enzyme-linked immunosorbent assay“ angewendet. Der Neutralisationstest ist komplizierter und zeitaufwändiger in der Durchführung. Daher hat sich in der Praxis häufig die Durchführung eines ELISA auch zur quantitativen Bestimmung von Antikörpern bewährt. Es gibt mehrere kommerziell erhältliche ELISA, die in unseren Studien gebräuchlichsten sind der „Immunozyt“<sup>®</sup>-ELISA (Progen Biotechnik, Heidelberg, Deutschland) und der „Enzygnost“<sup>®</sup>-ELISA (Dade Behring, Marburg, Deutschland). Wie in Punkt 4.2.1 bereits anhand der Diskussion der Studie von Jilkova et al. aufgezeigt wurde, beruhen diese zwei ELISAs auf unterschiedlichen FSME-Erregerstämmen und Jilkova et al. legen nahe, dass die Tests mit den entsprechend verwendeten Impfstoffen unterschiedlich gut reagieren. In einer Veröffentlichung aus 2018 haben Ackermann-Gäumann et al. vier verschiedene kommerzielle ELISA getestet (Enzygnost Anti-TBE/FSME Virus IgG assay (Siemens), Anti-FSME/TBE Virus ELISA (IgG) assay (Euroimmun), Anti-FSME/TBE Virus ELISA „Vienna“ (IgG) assay (Euroimmun), RIDASCREEN<sup>®</sup> FSME/TBE IgG EIA assay (R-Biopharm)) und zeigen auf, dass es große Unterschiede gibt. Abweichende Ergebnisse wurden in 37,2% der getesteten Blutproben gefunden. Die Abweichungen der Tests sind besonders groß bei Blutproben, die nach Impfung abgenommen wurden [155]. Die gleiche Autorin veröffentlichte 2018 noch einen Vergleich von drei anti FSME -IgG und -IgM ELISA (SERION ELISA classic FSME Virus/TBE Virus IgG und IgM Kit (Virion/Serion), RIDASCREEN<sup>®</sup> FSME/TBE IgG und IgM Kit (R-Biopharm), Anti-FSME/TBE Virus ELISA „Vienna“ IgG/Anti-FSME/TBE Virus ELISA IgM Kit (Euroimmun)). Auch hier fand sie statistisch signifikante Unterschiede bei insgesamt 14,7% der Blutproben [156].

2013 veröffentlichten Litzba et al. eine Studie, in der sie verschiedene FSME-Diagnosemethoden evaluierten [157]. Sie sehen den Neutralisationstest als die am meisten spezifische Untersuchungsmethode an. Allerdings gibt es wohl je nach Labor sehr verschiedene Durchführungen des Neutralisationstestes, die bisher nicht extern überprüft wurden. Daher verglichen die Autoren acht europäische Labore. Nur vier Labore zeigten eine gute Qualität bei der Analyse der dargebotenen Proben, vier

Labore hatten Sensitivitätsprobleme und zwei davon zusätzlich Spezifitätsprobleme. Außerdem verglichen die Autoren auch noch 15 kommerziell erhältliche IgG-ELISA miteinander. Hier zeigte sich eine hohe Sensitivität bei allen ELISA, jedoch auch einen hohen Grad an Flavivirus-Kreuzreaktivität (z.B. bei Dengue-Fieber). Bei der Bewertung mancher Tests in „Vienna Units“ zeigen sich Abweichungen in den Standards. Die Autoren plädieren daher für die Einführung einheitlicher Standards, schlussfolgern jedoch aus ihren Ergebnissen, dass die meisten Labore zuverlässige Ergebnisse liefern und die ELISA weitestgehend gut übereinstimmen.

Die Endpunkte **Effizienz und Effektivität** bergen in sich verschiedene Biasrisiken: damit die Studienergebnisse repräsentativ für einen bestimmten Teil der Bevölkerung sind, muss auch die Stichprobe repräsentativ sein. In beiden Endpunkten spielt der Aufwand eine Rolle: beim Thema Effizienz im Sinne von Wirtschaftlichkeit als Verhältnis zwischen Erfolg und erforderlichem Aufwand und bei der Effektivität untergeordnet, da dieses Verhältnis von angestrebtem zu erreichtem Ziel zunächst einmal unabhängig vom Aufwand sein sollte, was aber bei zu hohem Aufwand in der Realität nicht mehr durchführbar ist. Aufwand kann einmal finanziell gemessen werden, aber auch personeller und logistischer Aufwand spielen eine Rolle. Wie aufwändig ist es z.B., ein neues Impfprogramm durchzuführen? Dies ist schwer zu messen und birgt daher auch ein Biasrisiko, da der tatsächliche Aufwand letztendlich nur geschätzt werden kann. Am effektivsten ist ein Impfstoff, wenn die Erkrankung nicht mehr auftritt. Daher beschäftigen sich viele Fallberichte und -serien mit Erkrankten bzw. dem Versagen von Impfung. Leider ist bei Erkrankten die Anamnese nicht immer vollständig erhebbar, und so können Impfpässe oder -nachweise fehlen, relevante Erkrankungen nicht nachvollziehbar sein und sich daraus Verfälschungen des Berichtes ergeben.

Ebenso schwierig ist es, **Nebenwirkungen und Sicherheit** eines Impfstoffes genau festzuhalten. Wie in Punkt 3.3 bereits beschrieben unterliegen diese Endpunkte der größten subjektiven Einschätzung von Patient und Untersucher. Visuelle Skalen und Fragebögen schaffen eine gewisse Objektivierbarkeit, sind jedoch auch nicht verzerrungsfrei. Daher ist der Endpunkt „Nebenwirkungen“ immer kritisch zu bewerten und birgt ein großes Biasrisiko. „Sicherheit“ ist meist definiert als das Fehlen von schwerer Erkrankung oder Tod. Bei diesen Ereignissen spielt immer der zeitliche Zusammenhang zur Impfung eine Rolle. Glücklicherweise sind Schilderungen von solchen schwerwiegenden Ereignissen generell selten. Daher sind Studien zu schwerwiegenden Erkrankungen oder Tod nach FSME-Impfung in speziellen Populationen noch seltener, da einfach die Populationen sehr klein sind.

Der Blick in Länder mit großen Bevölkerungszahlen kann vielleicht weiterhelfen. In den

USA gibt es ein Register zur Erfassung von impfassozierten, unerwünschten Ereignissen, das „VAERS“ (= Vaccine Adverse Event Reporting System). In Europa fehlt eine solche systematische Erfassung. In den USA gibt es keine FSME. Eine 2016 von Lindsey et al. veröffentlichte Studie [158] zu den negativen Ereignissen nach Gelbfieberimpfung analysiert die Daten dieses Registers. Bei Gelbfieber handelt es sich wie bei FSME um eine Flavivirus-Erkrankung. Lindsey et al. zeigen auf, dass vor allem SAE's (= serious adverse events) - also schwerwiegende Nebenwirkungen und Tod - bei über 60-Jährigen zunehmen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Rate an Komplikationen im tolerablen Bereich ist und die generelle Sicherheit des Impfstoffes stützt. Allerdings sollte gerade bei älteren Impfungen immer eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden. Ein 2015 von Miller et al. veröffentlichtes Manuskript über die Evidenz von Tod nach Impfung [159] verdeutlicht, dass bei Analyse der VAERS-Daten sich kein wissenschaftlich begründeter Zusammenhang zwischen Impfung (V.a. MMR-Impfung) und Tod zeigt. Alle berichteten Todesfälle werden noch einmal von der FDA (= Food and Drug Administration) und CDC (= Centers for Disease Control and Prevention) ärztlich aufgearbeitet und es fanden sich keine beunruhigenden Zusammenhänge. Die Autoren stellen nochmals klar, dass es eine überwältigende Evidenz für die Sicherheit der in den USA zugelassenen Impfstoffe gibt.

Obwohl es also analog zur Gelbfieberimpfung möglich wäre, dass Nebenwirkungen und sicherheitsrelevante Ereignisse bei älteren Impfungen auch nach FSME-Impfung häufiger vorkommen, zeigt unsere Literaturrecherche keinerlei Evidenz dafür. Das mag den oben genannten Schwächen dieser Endpunkterfassung geschuldet sein, andererseits weicht damit unser Ergebnis nicht von den Ergebnissen anderer Studien zu anderen Impfstoffen ab [158] [159] [160].

#### **4.2.3. Einflüsse und Einschränkungen der Übersichtsarbeit, methodische Limitationen**

Die in Punkt 2.11 aufgezeigten Biasformen wurden in Punkt 3.8 für diesen Review beurteilt und überprüft. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zwar keine Biasform voll ausgeschlossen werden kann, das Verzerrungspotential der einzelnen Biasformen jedoch im geringen Bereich liegen dürfte. Trotzdem sollen hier nochmals einige Punkte, welche diese Übersichtsarbeit beeinflussen können, kritisch beleuchtet werden.

Ein Publikationsbias könnte durch einen Sprachbias entstehen, da nur englisch- und deutschsprachige Artikel in den Review einbezogen wurden. Nicht von allen Artikeln

konnten die Volltexte bezogen werden, da keine externe Finanzierung für den systematischen Review zur Verfügung stand.

Schließlich wurde versucht, diesen Review in seiner Gliederung sehr eng an die Vorgaben des PRISMA-Statements anzulehnen. Dies soll gewährleisten, dass nach Möglichkeit methodisch transparent gearbeitet wird und wenig Verzerrungen auftreten. Allerdings birgt ein sehr starres Schema auch immer die Gefahr, dass interessante Nebenaspekte keine Beachtung finden und eine Anpassung des Schemas zur Herausarbeitung der Kernaussagen des Reviews neben den vielen zu beachtenden Punkten zu wenig erfolgt. Es wurde neben dem starren PRISMA-Schema daher versucht, in der Zusammenfassung nochmals die wichtigsten Aspekte des Reviews zu beleuchten.

Die größte Limitation dieses Reviews liegt allerdings in der Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Auch innerhalb einer betrachteten Subgruppe der speziellen Populationen sind die betrachteten Stichproben mit ihren Krankheitsbildern sehr unterschiedlich. Dies gilt vor allem für die Subgruppen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, mit Autoimmunerkrankungen und nach Transplantation. Z.B. kann in der speziellen Population der Patienten mit erworbenen Immundefekten nicht ein Patient mit HIV gegenüber Patienten mit Allergien oder nach Chemotherapie verglichen werden. Somit liegt ein Grund für die Heterogenität in den betrachteten speziellen Populationen selbst. Da sich beim Probesuchlauf zeigte, dass Studien zu speziellen Populationen generell selten sind, wurden Studien jeglichen Designs und Evidenz eingeschlossen. Auch hieraus ergibt sich eine Ebene der Heterogenität, da Studien unterschiedlichen Designs schwer vergleichbar sind. Selbst, wenn Studien die gleiche Population beleuchten und das gleiche Studiendesign aufweisen, können immer noch viele Faktoren unterschiedlich ausfallen und die Vergleichbarkeit beeinflussen: in unserem Fall z.B. das angewendete Impfschema, der Impfstoff, der Messzeitraum oder das Messverfahren. Da bei einer Impfung immer mehrere Aspekte berücksichtigt werden müssen, sind auch die betrachteten Endpunkte verschieden und sorgen für eine weitere Heterogenität. Trotzdem war es für diesen Review wichtig, diese ganz verschiedenen Endpunkte zu berücksichtigen, um die Informationen möglichst vollständig zusammenzutragen. Für die Metaanalyse wurden in der speziellen Population der Älteren Studien ausfindig gemacht, die vergleichbar erscheinen. Hier wurden die Heterogenitätsmaße berechnet. Es zeigte sich eine sehr geringe Heterogenität. Der Grund dafür liegt allerdings darin, dass mehrere dieser in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien die gleiche Patientenpopulation betrachten. Dadurch ist das Bild eher irreführend homogen. Es ist somit eine Metaanalyse mit vielen methodischen Einschränkungen. Es musste für die -eher kleine- Metaanalyse auf diese wenigen Stu-



dien zurückgegriffen werden, da alle anderen Studien so unterschiedlich in ihren Parametern waren, dass sie nicht quantitativ zusammengefasst werden konnten. Daher wurden in diesem Review die Ergebnisse aller Studien in ihren Kernaussagen berücksichtigt und qualitativ zusammengefasst. Einen großen Einfluss auf die Gewichtung haben dabei die Bias- und Qualitätsbewertung der Studien. Trotzdem ist eine qualitative Zusammenfassung durch die Fülle an Aussagen limitiert, da diese immer schwer zusammenzufassen sind, ohne dass Informationen verloren gehen.

### **4.3. Einflüsse und Einschränkungen der speziellen Populationen**

Nach Schütte/Schmies gilt folgendes für spezielle Populationen: „Speziell ist eine Subgruppe aufgrund einer gemeinsamen, teilweise auch seltenen Eigenschaft“ [161]. Durch die häufig seltene Eigenschaft, wie z.B. eine seltene Erkrankung, kann es schwierig sein, eine genügend große Stichprobe für eine aussagekräftige Studie zu rekrutieren. Studien müssten also für eine genügend Teilnehmerzahl als größere Multi-Center-Studien angelegt werden, und dies erfordert einen höheren logistischen und finanziellen Aufwand als eine Single-Center-Studie. Größere Multi-Center-Studien werden eher bei großem Interesse an den Ergebnissen durchgeführt. Und hier liegt wieder das Problem, dass das öffentliche Interesse oder das Interesse der Hersteller von Medikamenten und Impfstoffen an seltenen Subgruppen nicht groß genug ist, so dass der Aufwand für mögliche Sponsoren nicht lohnt und größere Studien meist nicht durchgeführt werden.

Eine weitere Limitation bei der Forschung an speziellen Populationen sind die ethischen Aspekte. Bei Kindern muss in besonderem Maße geprüft werden, dass keinerlei gesundheitliche Nachteile durch eine Intervention im Rahmen einer Studie entstehen. Kleine Kinder können noch nicht für sich selbst sprechen, und so müssen die Erziehungsberechtigten und die behandelnden Ärzte die Interessen des Kindes berücksichtigen. Thymektomierte Kinder leiden zudem meist an einem Herzfehler, sonst wäre die Thymektomie gar nicht notwendig. Kinder mit solchen Erkrankungen haben eine lange Krankengeschichte voller Krankenhausaufenthalte, Untersuchungen, Medikamente und Überwachungsmaßnahmen. Jede zusätzliche Maßnahme stellt eine weitere Belastung für die kleinen Patienten und ihre Familien dar. Daher ist es schwierig, in diesem besonderen Patientenklientel Studien durchzuführen, welche alle diese Aspekte berücksichtigen.

Ähnlich verhält es sich bei Schwangeren. Auch hier kann das ungeborene Leben noch nicht für sich selbst sprechen und muss in besonderem Maße geschützt werden. Jede

Noxe könnte Auswirkungen auf die Gesundheit des Embryos oder Fetus haben. Viele Erkenntnisse z.B. zu Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit stützen sich daher lediglich auf retrospektive Beobachtungen und Fallberichte.

Auch chronisch Kranke Menschen, wie mit Immundefekten, Krebserkrankungen oder bei Z.n. Transplantation, haben wie Kinder nach Thymektomie schon eine lange Krankengeschichte hinter sich. Häufig stehen solche Patienten jeder zusätzlichen Intervention oder Untersuchung sehr kritisch gegenüber, da ein Stück ihrer kostbaren Freizeit und Lebensqualität gefährdet sein kann. Daher sind auch in diesem Patientenkollektiv Studien häufig schwierig.

Lediglich unsere spezielle Population der Älteren ist nicht selten. Im Gegenteil, gerade in den Industrienationen wie Deutschland nimmt der Anteil Älterer an der Bevölkerung zu [162]. Wie bereits in der Einleitung in Kapitel 1.4.1 dargestellt wurde, gibt es keine einheitliche Altersgrenze, ab wann ein Mensch als älter gilt. Daher wurde für diesen Review die Grenze 50 Jahre gewählt, da ab hier bereits immunologische Veränderungen nachzuweisen sind. Diese Grenze wird jedoch nicht in allen Studien angewandt, weshalb die Studien auch in diesem Punkt sehr heterogen sind und die Vergleichbarkeit nochmals erschwert wird.

Aus diesen genannten Punkten wird ersichtlich, dass Studien an speziellen Populationen sehr viel seltener sind als an der Normalbevölkerung. Die wenigen verfügbaren Studien sind sehr heterogen in ihrem Aufbau und der Fragestellung, den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien sowie den Messmethoden. In diesem Review wurden die ausfindig gemachten Studien daher bestmöglich qualitativ zusammengefasst.

#### **4.4. Schlussfolgerungen**

Am Ende dieser Arbeit bleibt wie so oft in der Medizin die Feststellung, dass der aktuelle Stand der Forschung in nicht allen Bereichen zufriedenstellend ist. So versuchen wir zunächst die eingangs in Kapitel 1.6 gestellten Fragen mit dem Wissenszugewinn dieser Arbeit zu beantworten:

1. Wenn das Immunsystem verändert ist, reagiert es dann auch anders auf die etablierten Impfungen, und ergeben sich hieraus Wirkeinheiten?

Diese Frage wird nicht ganz so klar mit „Ja“ beantwortet, wie es auf den ersten Blick scheint. Betrachtet man beispielsweise die Arbeiten zu thymektomierten Kindern, so zeigen Prelog et al. [38] eine insgesamt herabgesetzte Antwort auf die FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern. Zlomy et al. [128] stellen zu der gleichen Population im Langzeit-Follow-up eine verspätete primäre Immunantwort bei thymektomierten

Kindern fest, nach 3 Jahren allerdings besteht kein signifikanter Unterschied in den FSME- IgG-Antikörpern bei thymektomierten Kindern und der Kontrollgruppe.

Auch die Studien zu Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten zeigen ein gemischtes Bild. So ist die Immunantwort auf eine FSME-Impfung stark von der Grunderkrankung abhängig. Allergien [132], Hämophilie [131] oder auch eine Krebserkrankung nach erfolgter Impfung [133] haben zunächst keine signifikante Auswirkung auf die Immunogenität der FSME-Impfung. Auch unter einer Autoimmunerkrankung wie der Multiplen Sklerose werden wirksame Impftiter erreicht [73]. Wird allerdings unter stärkerer Immunsuppression geimpft wie z.B. bei einer HIV-Erkrankung [70], unter Chemotherapie [133] oder immunsuppressiver Therapie wie z.B. nach Herztransplantation [56] und bei rheumatoider Arthritis [134], so ist die Immunantwort auf die Impfung stark abgeschwächt.

Wie in der Einleitung in Kapitel 1.4.1 dargestellt wurde, wird bei den älteren Menschen die Veränderung des Immunsystems mit dem Begriff der Immunoseneszenz erklärt. Mehrere Studien zeigen auf, dass diese Veränderungen bereits ab dem 50. Lebensjahr einsetzen [32][113][142]. Obwohl die Immunantwort auf eine Boosterimpfung zunächst nicht viel schlechter ist als bei den Jüngeren (Kapitel 3.6.8) gibt es eine breite Evidenz dafür, dass die Antikörperkonzentrationen schneller wieder absinken (Kapitel 3.6.5 bis 3.6.9) und es häufiger zu einem Versagen der Wirksamkeit kommt (Kapitel 3.6.4). Eine Studie stellt allerdings dar, dass zwar die Funktionalität der Antikörper nicht durch das Alter beeinflusst ist, jedoch die Quantität [31]. Generell muss aber unterschieden werden, ob es sich um Immunogenitätsdaten handelt, aus denen eine „Protektion“ nur abgeleitet wird, oder um Daten der Effektivität der Impfung.

Die aktuelle Studienlage lässt daher den Schluss zu, dass das Immunsystem in speziellen Populationen natürlich anders reagiert, aber nicht generell immer viel schlechter, und daher ein Impferfolg durchaus vorhanden sein kann.

2. Wie sicher sind die Impfungen in speziellen Populationen, oder gibt es mehr Nebenwirkungen?

Dieser Punkt kann nach Sichtung der Studienlage erstaunlich klar beantwortet werden, obwohl die Sicherheit nicht immer der primäre Endpunkt der einzelnen Studien war: es gibt für alle speziellen Populationen keine Evidenz dafür, dass Nebenwirkungen oder sicherheitsrelevante Zwischenfälle bei der FSME-Impfung häufiger oder stärker auftreten als in der Normalpopulation. Auch eine Verstärkung der Grunderkrankung durch die FSME-Impfung wird in keiner Studie beschrieben (Kapitel 3.6).

3. Lohnt sich die Impfung überhaupt, wenn ein Nutzen fraglich ist?

Pauschale Antworten fallen in der Medizin immer schwer. Trotzdem können ein paar

Aussagen hierzu auf der Grundlage der analysierten Studien getroffen werden. Aus der Beantwortung der Frage 2 geht hervor dass es „Keinen Grund gibt, nicht zu Impfen“ [135]. Auch die Studie zur Kosten-Nutzen-Analyse bei Älteren zeigt auf, dass aus finanzieller Sicht die Impfung auch im höheren Alter noch lohnt [116]. Natürlich bedarf es bei jeder Medikamentengabe immer der richtigen Indikationsstellung, d.h. es muss ein Risiko der Zeckenexposition in Risikogebieten vorliegen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung der Gesellschaft und der besseren Supportivtherapie von Menschen mit Immundefekten oder Autoimmunerkrankungen ist jedoch auch die Freizeitaktivität dieser Menschen höher als noch vor einigen Jahren, und daher die Indikation häufig gegeben. Allerdings sollten die Impfschemata genau eingehalten werden und bei Älteren kürzere Boosterintervalle befolgt werden, um die optimale Wirksamkeit zu gewährleisten.

Aus der Beantwortung dieser drei Eingangsfragen ergeben sich weitere Schlussfolgerungen. Betrachten wir nochmals die verschiedenen speziellen Populationen der Reihe nach.

#### **4.4.1. Ältere**

Zu der speziellen Population der Älteren existieren die meisten Publikationen. Zu den gängigen Fragestellungen finden sich hier valide Studien. Aufgrund der Forschung von der Gruppe aus Wien um Pamela Rendi-Wagner welche zeigen konnten, dass bei Jüngeren der Impferfolg sehr lange erhalten bleibt [114][117], wurde z.B. in Österreich das Booster-Intervall für Jüngere von 3 auf 5 Jahre verlängert [163]. Allerdings sind die aktuellen Empfehlungen uneinheitlich: in Österreich wird das längere Auffrischintervall bis 60 Jahre vorgegeben. Die Fachinformationen der beiden Impfstoffe geben unterschiedliche Altersgrenzen an: FSME-Immun<sup>®</sup> empfiehlt 3-jährliches Auffrischen ab 60 Jahren und Encepur<sup>®</sup> ab 50 Jahren [24] [25](siehe auch Tabelle 2). Die ständige Impfkommision gibt für Deutschland jeweils die Herstellerangaben vor. Die Ergebnisse dieses Reviews und auch die immunologischen Arbeiten zur Immunoseneszenz zeigen jedoch schon Veränderungen des Immunsystems und einen deutlichen Abfall des Impferfolges ab 50 Jahren [36] [32] [142], so dass seitens der Behörden eine einheitliche Herabsetzung der Altersgrenze für kürzere Auffrischintervalle auf 50 Jahre zu diskutieren wäre. Leider fehlen hier Kosten-Nutzen-Analysen, so dass zum wirtschaftlichen Erfolg dieser Maßnahme keine Stellung bezogen werden kann und weiter Forschung diese Lücke füllen müsste.

#### **4.4.2. Kinder nach Thymektomie**

Die beiden eingeschlossenen Studien zeigen zwar eine verzögerte Antwort auf eine Impfung, nach Komplettierung der Grundimmunisierung und im Langzeit-Follow-Up besteht jedoch im Impferfolg kein wesentlicher Unterschied zu der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 23). Folgerichtig wird diese spezielle Population auch bei den Impfeempfehlungen nicht weiter verfolgt, es existieren keine expliziten Empfehlungen zu thymektomierten Kindern in den deutschsprachigen Empfehlungen. Somit ergibt sich für den Anwender - also die impfenden Ärzte - eine Entlastung, da keine Abweichungen zum Standardschema nötig sind. Unserer Review zeigt jedoch zwei wichtige Schlussfolgerungen auf: Erstens, dass eine Compliance zur vollständigen, zeitgerechten Grundimmunisierung in dieser speziellen Population für den Impferfolg wichtig ist und Zweitens, dass bei begründetem Verdacht auf eine Einschränkung des Immunsystems eine Kontrolle des Impferfolges erfolgen sollte.

#### **4.4.3. Transplantierte, Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten**

Zunächst kann festgestellt werden, dass in den letzten Jahren das Bewusstsein für die Problematik von „Impfen bei Immundefekten“ gestiegen ist, mehr Studien berücksichtigt werden und immer bessere Literatur den impfenden und betreuenden Ärzten als Handlungsgrundlage zur Verfügung steht. So hat das Robert-Koch-Institut seit 2017 jährlich Anwendungshinweise für das Impfen bei Immundefizienz herausgebracht. Neben der Erstellung eines Grundlagenpapiers [164] wurde das Impfen bei primären Immundefekten und HIV [165] sowie bei Autoimmunerkrankungen, chronisch-entzündlicher Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie [166] beleuchtet. Eine entsprechende Stellungnahme zum Impfen bei hämatologischen und onkologischen Grundkrankheiten, Organ- / Stammzelltransplantation und Asplenie soll noch folgen. In Österreich wurde bereits 2016 von einer Expertenkommission eine Stellungnahme zum „Impfen bei Immundefekten/Immunsuppression“ veröffentlicht [167], welche alle diese Teilbereiche berücksichtigt. Hier wird sehr pragmatisch der Grad der Immunsuppression in drei Stadien eingeteilt und danach Empfehlungen für die Impfungen abgeleitet.

In Bezug auf die FSME-Impfung decken sich die Stellungnahmen beider Länder mit den Ergebnissen unseres Reviews. Es konnte in diesem Review gezeigt werden, dass sich für diese speziellen Populationen potentiell Wirkeinheiten bei der FSME-Impfung ergeben, welche jedoch stark von Art und Schwere der Immundefizienz bzw. Immun-

suppression abhängen (Siehe Tabellen 23, 24). Allerdings stellt die FSME-Impfung, da sie ein Totimpfstoff ist, nie ein erhöhtes Gesundheitsrisiko dar, d.h. die Sicherheit ist auch bei schweren Immundefekten gegeben. Die Österreicher empfehlen daher die FSME-Impfung bei allen Graden der Immunsuppression als Routineimpfung, ab Grad II (geringe bis mittelgradige Immunsuppression) allerdings mit Titerkontrolle durch Neutralisationstest [167]. Die deutsche Expertenkommission äußert sich zur FSME-Impfung nur am Rande, da sie in Deutschland als Reise- und Indikationsimpfung gilt. Je nach Erkrankung empfiehlt auch diese Kommission eine Titerkontrolle. Außerdem weisen die Empfehlungen beider Länder darauf hin, dass sich Autoimmunerkrankungen und chronisch entzündliche Erkrankungen nicht durch eine Impfung verschlechtern bzw. auch nicht durch Impfungen hervorgerufen werden, was sich ebenfalls mit dem Ergebnis unseres Reviews deckt [73] [135]. In Bezug auf eine geplante immunmodulatorische Therapie - z.B. bei Autoimmunerkrankungen oder vor geplanter Organtransplantation - weisen die Experten darauf hin, dass Impfungen mit Totimpfstoffen am wirksamsten sind, wenn sie bis zwei Wochen vor Therapiebeginn verabreicht wurden. Auch dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus unseren eingeschlossenen Studien [133].

Sowohl die deutschen wie auch die österreichischen Empfehlungen weisen jedoch auf die eingeschränkte Studienlage hin. Diese wird erklärt durch die Heterogenität der Krankheitsbilder, dem seltenen Vorkommen einzelner Erkrankungen, der schweren Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Therapieregime und dem Fehlen von hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studien. Auch diese Feststellung wird durch diesen Review gestützt, da insgesamt nur sehr wenige Studien zur FSME-Impfung in diesen Patientenpopulationen existieren. Somit ist überall dort, wo Empfehlungen nur durch theoretische Überlegungen, Expertenmeinungen oder Rückschlüsse aus anderen Impfungen entstehen, weitere fundierte Forschung notwendig.

#### **4.5. Ausblick zur FSME-Impfung in speziellen Populationen**

Die Schlussfolgerungen zeigen noch große Lücken in der Evidenz zur Impfung in speziellen Populationen. Auch, wenn die Literatur bei den Älteren schon recht vollständig zu sein scheint, so fehlt es doch an einer einheitlichen Definition, ab wann „Älter“ anfängt. Dieser Review zeigt Evidenz dafür, dass kürzere Booster-Intervalle bereits ab 50 Jahren sinnvoll sind. Es fehlen hier jedoch belastbare Zahlen zur Effizienz. Dies wäre wünschenswert, damit die bestehenden Empfehlungen vereinheitlicht und damit für die impfenden Ärzte und Anwender vereinfacht werden könnten.

Für die spezielle Population der Kinder nach Thymektomie ist die Gesamtstudienlage ebenfalls eingeschränkt. Es wäre sehr wünschenswert, wenn die Erkenntnisse von Prelog et al. und Zlamy et al. noch durch weitere Studien gestützt werden könnten. Außerdem fehlen Langzeitstudien vollkommen. Wie verhält sich das Immunsystem auf die FSME-Impfung im Alter, wenn in der Kindheit die Thymektomie erfolgte? Haben sich die Unterschiede „verwachsen“ oder eher im Gegenteil verstärkt? Besteht evtl. eine vorzeitige Alterung des Immunsystems? Müssten Auffrischimpfungen eventuell eher verabreicht werden? Hierzu besteht noch keinerlei belastbare Evidenz, so dass hier Studien notwendig sind.

Die erweiterten Empfehlungen der deutschen und österreichischen Expertenkommissionen zu den Impfungen bei Patienten mit Immundefekten, Autoimmunerkrankungen und unter immunmodulatorischen Therapien gehen auf die verschiedenen Erkrankungen mit ihren Schweregraden ein und empfehlen ggf. Kontrollen des Impferfolges. Es fehlen jedoch konkrete Angaben zu Zeitraum, Häufigkeit und Grenzwerten dieser Kontrollen. Auch hier sind weitere Forschung und Studien sinnvoll, damit impfende Ärzte und Anwender einerseits genügend engmaschig Tests durchführen, andererseits jedoch nicht zu viele kostspielige und belastende Untersuchungen durchführen und ggf. eine Auffrischimpfung planen können. Bei sehr schwerer Grunderkrankung bzw. Immunschwäche wäre zu fordern, dass der Impferfolg zeitnah kontrolliert wird, da hier ein Nicht-Ansprechen sehr häufig auftritt [56] [130] [63] [133] [70] [134]. Genauere Angaben, wann bzw. ab welchen Werten ein erneuter Booster sinnvoll ist, fehlen in den Empfehlungen ebenfalls. Auch hier ist weitere Forschung notwendig.

Für Deutschland muss außerdem beachtet werden, dass es sich bei diesen Empfehlungen, obwohl sie vom Robert-Koch-Institut beauftragt und verbreitet werden, nicht um offizielle STIKO-Empfehlungen handelt! Das hat insofern Relevanz, als das diese teilweise abweichenden und ergänzenden Empfehlungen zu den STIKO-Richtlinien nicht in die Schutzimpfungs-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses übernommen sind und damit nicht regelhaft von den Krankenkassen übernommen werden [165][166]. Wenn also diese Expertenkommissionen zu Titerkontrollen und ggf. früheren Auffrischimpfungen z.B. bei HIV-Infizierten rät, dann sollte zuvor die Kostenübernahme mit der Krankenkasse des Patienten geklärt werden. Dies ist natürlich ein aufwändiges Procedere. Die STIKO prüft aktuell, diese Empfehlungen mit in die Impfempfehlungen voll aufzunehmen. Aus Sicht dieses Reviews wäre dies auf jeden Fall sinnvoll und wünschenswert.

Angeborene Immundefekte sind vielzählig, heterogen in Art und Ausprägung und selten. Auch Organ- oder Stammzelltransplantationen sind eher selten in der Allgemein-

bevölkerung. Daher ist es nicht lohnenswert, in diesen speziellen Populationen zusätzliche allgemeingültige Empfehlungen auszusprechen. Individualentscheidungen und Titerkontrollen zum Impferfolg scheinen hier praktikable Lösungen zu sein. Dies fordert allerdings ein sehr hohes Maß an Mitarbeit von den Patienten ab. Allerdings haben chronisch Kranke eher häufige Arztkontakte, so dass in diesem Rahmen die Titerkontrollen und Auffrischimpfungen durchgeführt werden könnten. Daher liegt die Verantwortung wieder bei den langzeitbetreuenden Hausärzten und Ambulanzen, die hier durch differenziertes Wissen pragmatische Lösungen finden müssen.

Eine immer größer werdende Population stellen Patienten mit Diabetes Mellitus, Autoimmunerkrankungen oder unter immunmodulatorischer Therapie - auch Kortisontherapie - z.B. bei rheumatischen Erkrankungen, chronisch entzündlichen Erkrankungen oder bei Krebserkrankungen dar. Hier ist die Datenlage, verglichen mit der Häufigkeit des Vorkommens, gering. Meist führen diese Erkrankungen nur zu einer als gering einstuftbaren Beeinträchtigung des Immunsystems. Auch, wenn die Expertenkommissionen hier keine Titerkontrollen fordern, gibt es keinerlei Studien bisher zum Langzeiterfolg der FSME-Impfung und den Seroprotektionsraten abhängig von der Anzahl der Impfungen oder den Zeitabständen seit der letzten Impfung. Hier ist eine deutliche Lücke in der Evidenz, die dringend geschlossen werden sollte. Es fehlen hier Studien zur Immunogenität bzw. Wirksamkeit in diesen großen, speziellen Populationen. Es könnte z.B. denkbar sein, dass analog zu den Älteren bei diesen leichten Immundefekten bzw. das Immunsystem beeinflussenden Erkrankungen der Impferfolg schneller nachlässt und ebenfalls engere Boosterintervalle sinnvoll wären. Da diese Patientenpopulationen sehr groß sind und in den nächsten Jahren aufgrund der gesellschaftlichen Entwicklungen noch zunehmen werden, lohnt sich die Forschung, um allgemeingültige Empfehlungen ableiten zu können. Aufwändige Titerkontrollen und Individualentscheidungen würden so bei sehr vielen Patienten entfallen und die Ärzte und das Gesundheitssystem entlasten. Außerdem würde evtl. eine Risikominimierung bezüglich einer FSME-Erkrankung trotz Impfung erfolgen.

In welchen Zeitabständen Auffrischimpfungen in diesen speziellen Populationen stattfinden sollten, kann in diesem Review nicht abschließend geklärt werden. Hier sind gut geplante, randomisierte, kontrollierte Studien notwendig, welche z.B. bei Patienten mit Diabetes Mellitus oder unter immunmodulatorischer Therapie zwei verschiedene Impfgemeinschaften miteinander vergleichen. Auch wären weitere Studien und Forschung zu folgenden Schwerpunkten wichtig: der Erfolg einer FSME-Impfung bei weiteren immunologischen Erkrankungen oder unter immunmodulatorischen Therapien, um dies differenzierter beschreiben zu können. Es fehlen z.B. Untersuchungen zur FSME-



Impfung unter neueren Chemotherapieregimen, unter Antikörpertherapie, unter Therapie mit Kortikosteroiden, bei chronisch-Entzündlichen Darmerkrankungen etc.. Weiter wäre der Langzeiterfolg der FSME-Impfung bei entsprechender Erkrankung von großem Interesse.

Das Bewusstsein über die Wichtigkeit von Impfungen gerade in Risikogruppen scheint in den letzten Jahren gestiegen zu sein. So veröffentlichte B. Weinberger 2018 einen Review über Impfungen für die Älteren [168], in welchem sie die gültigen Impfempfehlungen für Ältere in verschiedenen Ländern vergleicht und zusammenfasst und gleichzeitig auf die Gefahren der einzelnen Erkrankungen für die Älteren eingeht. Außerdem skizziert sie einen Ausblick über neue Entwicklungsziele für Impfstoffe. So gibt es z.B. Bestrebungen, einen universellen Influenza-Impfstoff zu entwickeln, der stammübergreifend wirkt und ein jährliches Nachimpfen überflüssig machen würde. Ähnliches gilt für die Pneumokokkenimpfung, welche noch serotypbezogen ist und es etwa 100 bekannte Serotypen gibt. Außerdem zeigt die Autorin spezielle Ansätze zur Verbesserung des oft niedrigen und rasch abfallenden Titers für Ältere auf. So könnte die Antigenosis erhöht, Adjuvantien verwendet oder der Applikationsweg verändert werden. Weiterhin betont sie, dass die bestehenden Empfehlungen erst einmal konsequent umgesetzt werden müssten, da das Impfbewusstsein bei Älteren stark hinter dem für Kinder zurückbleibt.

Es laufen Forschungen, einen neuen Impfstoff gegen FSME zu entwickeln. 2019 veröffentlichten Tsetsarkin et al. ihre Studien zu einem neuen Lebendimpfstoff gegen FSME, der bisher an nichtmenschlichen Primaten getestet wurde und welcher stabil und hoch immunogen zu sein scheint [169]. Es besteht dadurch die Hoffnung, mit nur einer Impfung eine genügende Immunantwort hervorzurufen, so dass durch nur eine Impfung die Akzeptanz sichtlich verbessert würde.

Dass dies ein wichtiger Schritt wäre, zeigt eine Studie aus Schweden von 2018. Slunge und Bomann untersuchten Risikovorstellungen und Präventionsmaßnahmen in Bezug auf Zeckenstiche in Schweden [170]. Es zeigte sich, dass nur 43% der Befragten einen Zeckenstich als Gesundheitsrisiko wahrnehmen. Entsprechende Schutzmaßnahmen werden im Besten Fall von zwei Drittel der Befragten durchgeführt. Dabei berichten 68% von mindestens einem Zeckenbiss in ihrem Leben. Die Studie zeigt also, dass das Krankheitsbewusstsein in der Bevölkerung selbst in Risikogebieten noch relativ gering ist.

2017 veröffentlichten Steininger et al. einen Fallbericht von zwei Patienten unter Rituximab mit sehr schweren Verläufen einer FSME-Erkrankung [171]. Rituximab wird zur Therapie von B-Zell-Lymphomen wie auch Autoimmunerkrankungen wie der rheu-

matoiden Arthritis eingesetzt. Bei diesen Patienten wurde keine Antikörperproduktion nachgewiesen, die Diagnostik lief über den Nachweis von RNA (=Ribonukleinsäure) via PCR (=Polymerase-Kettenreaktion). Die Autoren betonen in ihrer Schlussfolgerung die Wichtigkeit einer prophylaktischen Impfung von Personen in Endemiegebieten, möglichst noch vor Beginn einer Therapie mit Rituximab.

Immer wieder wird jedoch - nicht nur von Impfgegnern - die Frage aufgeworfen, ob Impfungen die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen begünstigen. 2016 veröffentlichten Morgan et al. einen systematischen Review zu der Fragestellung, ob Routine-Impfungen in der Kindheit ein Risiko für Typ 1 Diabetes darstellen [172]. Für diese These konnten die Autoren keinerlei Evidenz feststellen. 2017 veröffentlichten Beyerlein et al. aus München eine prospektive Kohortenstudie zu dem gleichen Thema [173]. Auch sie stellten fest, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass frühe Impfungen in der Kindheit das Risiko einer T1D-assoziierten Inselzell-Autoimmunität erhöhen. Ebenfalls aus München veröffentlichten Hapfelmeier et al. 2019 eine große Fall-Kontroll-Studie [174]. Sie untersuchten einen großen Datensatz der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns zu der Frage, ob Impfungen ein Risiko für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose darstellen. Nach Analyse von über 220 000 Patientendaten kommen die Forscher zu dem Ergebnis, dass Impfungen -insbesondere die FSME-Impfung- eher mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Multiplen Sklerose innerhalb der nächsten 5 Jahre nach Impfung einhergeht. Damit bestätigen diese Studien die etwas dünne Datenlage unseres Reviews zur Sicherheit der FSME-Impfung in Patienten mit Autoimmunerkrankungen.

Bei der Recherche über angemeldete Studien zum Thema FSME und spezielle Populationen auf den Studienregistern „clinicaltrials.gov“, „EU-Clinical Trials Register, EU-CTR“ und dem Portal der WHO „international clinical trials registry platform, IC-TRP“ finden sich einige sehr interessante und vielversprechende Arbeiten, die jedoch noch nicht veröffentlicht sind. Die Publikation dieser Daten wird diesen Review sicherlich gut ergänzen.

So ist aus Wien/Österreich von Christina Forster eine nicht-randomisierte, interventionelle Phase-2 Studie unter dem Kurztitel „Humoral and cellular immunity for TBE vaccination in allogenic blood and marrow graft recipients“ auf beiden erstgenannten Plattformen angemeldet, die sich noch in der Rekrutierungsphase befindet und voraussichtlich im April 2018 abgeschlossen sein wird. Eine ähnliche Studie wurde 2014 vom „Sahlgrenska University hospital“ aus Schweden mit dem Titel „Antibody-mediated immune response after immunization with FSME-Immun® against Tick Borne Encephalitis(TBE) after hematopoietic autologous and allogeneic stem cell trans-

plantation.“ angemeldet. Da bisher keine Arbeiten zu dieser speziellen Population der Stammzelltransplantierten ausfindig gemacht werden konnte, werden diese Arbeiten mit Spannung erwartet.

Lars Rombo aus Schweden hatte 2011 eine Studie zu dem Thema „Humoral response to tick borne encephalitis in the elderly“ angemeldet. Eine zweite Studienanmeldung in gleich lautender Weise „New Study-Humoral response to tick borne encephalitis in the elderly“ scheint 2016 abgeschlossen zu sein, aber Ergebnisse sind ebenfalls noch nicht veröffentlicht. Laut Beschreibung soll es sich um eine randomisierte Phase 2 Studie handeln, in welcher die Immunantwort bei verschiedene Impfschemata in verschiedenen Altersgruppen untersucht wird.

Ebenfalls von Lars Rombo auf „EU-CTR“ wurde 2013 eine Studie unter dem Titel: „Can the dosage of vaccine against TBE is optimized by means of changes in dosing interval for those over 50 years“ angemeldet. In der Pubmed-Suche finden sich noch keine passenden Publikationen.

Im „EU clinical trials register -EUCTR“ ist eine Studie aus Schweden seit 2014 mit dem Titel „Is it possible to improve humoral response to TBE vaccine in elderly (50+ year olds) by means of changed dosage intervals/number of doses?“ angemeldet. Es finden sich leider noch keine Publikationen.

Von Judith Aberle aus Wien ist 2013 eine Studie unter dem Titel „Long-term immunity after primary vaccination against tick-borne encephalitis in the elderly“ angemeldet worden. Es handelt sich um die Nachbeobachtung des Kollektiv aus ihrer Studie von 2013 (Aberle et al., Mechanistic insights into the impairment of memory B cells and antibody production in the elderly [110]).

Die Datenlage ist in vielen speziellen Populationen noch unbefriedigend. So gibt es zu Schwangeren noch keinerlei aussagekräftige Studien, zu Transplantierten bisher nur eine, und auch die speziellen Populationen mit Autoimmunerkrankungen und Immundefekten werden nur unzureichend durch die aktuelle Studienlage abgebildet, wie oben bereits erläutert. Weitere Forschung ist also notwendig, um diese Lücken zu schließen.

Wie sollte also die optimale Studie der Zukunft konzipiert sein? Zunächst sollte sie eine der oben genannten speziellen Populationen aufgreifen, da besonders hier noch lückenhafte Datenlagen vorherrschen. Wie in Kapitel 2.9 dargestellt wurde, sind randomisierte, kontrollierte Studien im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kaum durchzuführen, da es sich bei unserer Fragestellung nicht um einen dichotomen, sondern kontinuierlichen Endpunkt handelt. Trotzdem sind Studien mit Kontrollgruppe natürlich wünschenswert. Randomisierte, kontrollierte Studien wären z.B. denkbar zum Ver-

gleich verschiedener Impfregime innerhalb einer speziellen Population. Die Stichproben sollten ausreichend groß gewählt werden, um Verzerrungen durch die Auswahl der Probanden vorzubeugen. Natürlich sollten die Regeln der „Good clinical practice“ angewendet werden, das Studienprotokoll befolgt und die Daten vollständig dargelegt werden. Und die Fragestellung sollte einen praktischen Nutzen für den Anwender widerspiegeln, damit die Ergebnisse möglichst bald Einzug in Leitlinien und Impfpraxen erhalten.

#### **4.6. Finanzielle Unterstützung**

Die Autorin erklärt, dass für diesen systematischen Review keine Drittmittel oder sonstige finanzielle Unterstützungen angenommen wurden. Nötige Ausgaben, wie z.B. für Arbeitsmaterialien oder Fernleihe von Artikeln, wurden von der Autorin selbst getragen. Arbeitsunterstützung im Sinne von zur Verfügung stellen von Dateien und Literatur erhielt die Autorin durch Frau Professor Dr. med. M. Prelog, Kinderklinik der Universität Würzburg.

## 5. Zusammenfassung

### 5.1. Einleitung, Methoden

Die FSME-Impfung hat zu einer Reduktion der Krankheitsfälle in Endemiegebieten geführt [75]. Wenn jedoch spezielle Situationen berücksichtigt werden müssen, bleiben die Impfeempfehlungen häufig vage, systematische Untersuchungen fehlen und es wird auf theoretische Bedenken verwiesen. Daher soll dieser systematische Review nach PRISMA- Statement die Immunogenität und Sicherheit der FSME-Impfung bei besonderen Populationen (Ältere, Schwangere, Kinder nach Thymektomie, Menschen mit angeborenen und erworbenen Immundefekten, Menschen mit Autoimmunerkrankungen) zusammenfassen und eine evidenzbasierte Grundlage schaffen.

Die Literatursuche fand vom 21. bis 23. Juni 2017 und zur Aktualisierung am 24. und 25. September 2019 statt. Bei der Literaturrecherche wurde die Datenbank Medline/ PubMed durchsucht. In Anlehnung an das Flussdiagramm des „PRISMA“-Schemas wurde die identifizierte Literatur nach den vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des „ACROBAT-NRSI“-Tool der Cochrane Collaboration [90] sowie einer Qualitätscheckliste in Anlehnung an die „CARE-Guidelines“ [92] auf ihre Qualität bewertet. Zur Synthese der Studien wurde eine Datenextraktionstabelle angefertigt. Die Zusammenfassung der Studienlage erfolgte getrennt nach den jeweiligen speziellen Populationen und Endpunkten.

### 5.2. Ergebnisse, Zusammenfassung

**Ältere** Finanziell gesehen lohnt sich die FSME-Impfung auch für die Altersgruppe der 50-Jährigen in einem Endemiegebiet [116].

Die Studie von Heinz et al. [120] zeigt hohe Evidenz für die Feldeffektivität der FSME-Impfung in allen Altersklassen. Bei den Älteren jedoch nur, wenn diese korrekt und regelmäßig appliziert wird. In Deutschland erscheint dies sehr ineffektiv mit niedriger Compliance bei den Älteren durchgeführt zu werden [122]. Auch europaweit zeigt der Ländervergleich [121] große Unterschiede in der Impfcompliance. Dies zu verbessern sollte Aufgabe aller beteiligter am Gesundheitswesen sein.

15 Studien behandeln den Endpunkt Wirksamkeit und lassen folgende Schlüsse zu: Auch nach verlängertem Impfintervall ist eine Boosterimpfung ausreichend wirksam [124]. Bereits nach 2-3 Jahren gibt es einen Abfall der Wirksamkeit der FSME-Impfung bei Älteren [126]. Die eingeschlossenen Studien stützen die kürzeren Boosterintervalle von 3 Jahren für ältere Menschen.

In unseren Studien zeigt sich ein Trend, dass Impfversagen im Alter häufiger vorkommt. Auch geben die Studien Evidenz dafür, dass bei Impfversagern die Erkrankung besonders schwer zu verlaufen scheint, was allerdings an der Impfung und nicht am Alter zu liegen scheint [34] [118] [138].

20 Studien wurden dem Endpunkt Immunogenität zugeordnet. Alle Studien zeigen eine Beeinträchtigung der Immunogenität bei den Älteren auf. Stiasny et al. messen die Qualität der Immunreaktion bei Älteren und stellen fest, dass es hier im Gegensatz zu der Quantität keine Unterschiede zu jüngeren Vergleichsgruppen gibt [31]. Zu allen Messzeitpunkten (4 Wochen, 2-3 Jahre sowie im Langzeit-Follow-up bis zu 10 Jahre nach Impfung) kann ein signifikanter Unterschied zu den Jüngeren festgestellt werden, was die Impfempfehlungen zu kürzeren Booster-Intervallen von 3 Jahren bei älteren Menschen untermauert. Bei irregulärem Impfschema reagieren die Älteren auf eine Boosterimpfung mit gutem Titeranstieg. Daher soll bei irregulärem Impfplan nach regulärem Schema weiter geimpft werden.

Zu Nebenwirkungen und Sicherheit wurden 10 Studien analysiert. Trotz unterschiedlicher Qualität kann festgehalten werden, dass keine Studie eine Altersabhängigkeit von Anzahl oder Schwere der Nebenwirkungen bzw. der Impfsicherheit aufzeigt. Es scheint keine Unterschiede, was Indikation oder Kontraindikation betrifft, bei Älteren im Vergleich zur Normalpopulation zu geben.

**Thymektomierte Kinder** Prelog et al. [38] können zwar eine veränderte Immunantwort auf eine FSME-Impfung bei thymektomierten Kindern nachweisen, dieses scheint jedoch nach Zlamy et al. [128] keinen Einfluss auf den längerfristigen Impfschutz zu haben. Dies ist wichtig für impfende Kinderärzte, da auch in dieser speziellen Population mit einem wirksamen Impfschutz gerechnet werden kann.

**Transplantierte** Die Studie von Dengler et al., 1999 [56] untersucht den Erfolg einer FSME-Impfung nach Herztransplantation. Die Autoren folgern aus ihrer Studie, dass eine FSME-Impfung zwar grundsätzlich sicher ist, jedoch nicht als Routinemaßnahme empfohlen werden sollte, da der Impferfolg stark herabgesetzt ist. Daher sollte nach Impfung eine Titerkontrolle erfolgen und zusätzliche Schutzmaßnahmen vor FSME ergriffen werden.

**Patienten mit Autoimmunerkrankungen** Aus den Studien von Baumhackl et al., 2003 [73] und Benz et al., 2009 [129] lassen sich keine allgemeingültigen Empfehlungen für diese spezielle Population ableiten. Baumhackl et al. können keinen Zu-

sammenhang zwischen FSME-Impfung und Verschlechterung einer Multiplen Sklerose zeigen. Benz et al. schildern die Reaktivierung einer immun-thrombozytopenischen Purpura kurz nach einer FSME-Impfung und weisen damit auf einen möglichen Zusammenhang hin.

**Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten** Es zeigt sich Evidenz dafür, dass eine FSME-Impfung in vielen Fällen wirkungslos ist und der Impferfolg stark von der Schwere der Grunderkrankung abhängt. Über Nebenwirkungen und Sicherheit der Impfung berichten nur wenige Studien mit eingeschränkter Evidenz, hier werden keine vermehrten Nebenwirkungen und keine Verstärkung bestehender Symptome beobachtet. Daher bleibt als Schlussfolgerung für den Anwender, im Zweifel den Impferfolg zu kontrollieren und ggf. häufigere Booster-Impfungen vorzunehmen. Eine Impfung sollte bestenfalls vor einer geplanten (medikamentösen) Immunsuppression stattfinden.

**Schwangere** Es fanden sich keine Studien

### 5.3. Einschränkungen und finanzielle Unterstützung

Auf drei Ebenen kann es zu Beeinflussung des Ergebnisses dieses Reviews kommen. Erstens auf Ebene der einzelnen eingeschlossenen Studien, zweitens auf der Ebene der Zielkriterien und drittens auf Ebene dieser Übersichtsarbeit.

1. Auch methodisch gut durchgeführte Studien werden in der Fachwelt diskutiert und es zeigen sich Schwachpunkte. Es können also weitere, nicht aufgedeckte Verzerrungen und Unschärfen in jeder Studie nicht voll ausgeschlossen werden.

2. Nicht jeder Endpunkt kann mit objektiven Messmethoden erfasst werden. Bei der Analyse von Nebenwirkungen kommt es zu Biasrisiken aufgrund der subjektiven Einschätzung. Auch die Messmethoden zur Analyse der Wirksamkeit und Immunogenität unterliegen Qualitätsschwankungen, so gibt es z.B. bei den ELISA´s keine einheitlichen Qualitätsstandards [157].

3. Für die Übersichtsarbeit müssen folgende Biasformen berücksichtigt werden: Sprachbias, Publikationsbias, Mehrfachpublikationsbias und Reviewerbias. Es kann festgehalten werden, dass zwar keine Biasform voll ausgeschlossen werden kann, das Verzerrungspotential jedoch im geringen Bereich liegen dürfte.

Diese Studie wurde in keinem Studienregister angemeldet. Es gab keine Quellen der finanziellen Unterstützung.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Cochrane Deutschland. Über uns, Wer ist Cochrane? Website, 2019. Online erhältlich unter <https://www.cochrane.de/de/cochrane>; abgerufen am 6. Januar 2019.
- [2] Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin. Wer wir sind. Website, 2019. Online erhältlich unter <https://www.ebm-netzwerk.de/wer-wir-sind>; abgerufen am 6. Januar 2019.
- [3] David L. Sackett, William M. C. Rosenberg, J. A. Muir Gray, R. Brian Haynes, and W. Scott Richardson. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312(7023):71–72, January 1996.
- [4] Regina Kunz, Khalid S Khan, Jos Kleijnen, and Gerd Antes. Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. *Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen*, 2:18–19, 2009.
- [5] Meike Ressing, Maria Blettner, and Stefanie J Klug. Systematische übersichtsarbeiten und metaanalysen. *Dtsch Arztebl Int*, 106(27):456–63, 2009.
- [6] David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, and Douglas G Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Annals of internal medicine*, 151(4):264–269, 2009.
- [7] Robert Koch-Institut. Das Robert Koch Institut. Website, 26.06.2018. Online erhältlich unter [https://www.rki.de/DE/Content/Institut/institut\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Institut/institut_node.html); abgerufen am 6. Januar 2019.
- [8] R Kaiser et al. S1-leitlinie frühsommer-meningoenzephalitis (fsme) 2016. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 31.10. 2017)*, 2019.
- [9] SO Brockmann, R Oehme, T Buckenmaier, M Beer, A Jeffery-Smith, M Spannenkrebs, S Haag-Milz, C Wagner-Wiening, C Schlegel, J Fritz, et al. A cluster of two human cases of tick-borne encephalitis (tbe) transmitted by unpasteurised goat milk and cheese in germany, may 2016. *Eurosurveillance*, 23(15), 2018.



- [10] Katrine M Paulsen, Snorre Stuen, Carlos G das Neves, Faisal Suhel, Deepa Gurung, Arnulf Soleng, Karin Stiasny, Rose Vikse, Åshild K Andreassen, and Erik G Granquist. Tick-borne encephalitis virus in cows and unpasteurized cow milk from norway. *Zoonoses and public health*, 66(2):216–222, 2019.
- [11] Abteilung für Infektionsepidemiologie Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Frühsommer-Meningoenzephalitis. Website, 18.08.2015. Online erhältlich unter [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_FSME.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_FSME.html); abgerufen am 6. Januar 2019.
- [12] Reinhard Kaiser. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain*, 122(11):2067–2078, 1999.
- [13] Patrick Michael Meyer, Hanspeter Zimmermann, and Philippe Goetschel. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs—a case series. *European journal of pediatrics*, 169(6):767–769, 2010.
- [14] R Kaiser. Langzeitprognose bei primär myelitischer Manifestation der FSME: Eine Verlaufsanalyse über 10 Jahre (Originalien). *Der Nervenarzt*, 82(8):1020–1025, 2011.
- [15] KL Mansfield, N Johnson, LP Phipps, JR Stephenson, AR Fooks, and T Solomon. Tick-borne encephalitis virus—a review of an emerging zoonosis. *Journal of General Virology*, 90(8):1781–1794, 2009.
- [16] Petra Bogovic and Franc Strle. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 3(5):430, 2015.
- [17] Jochen Süß. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in europe and asia—an overview. *Ticks and tick-borne diseases*, 2(1):2–15, 2011.
- [18] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. pages 90–95.
- [19] P Taba, E Schmutzhard, Pia Forsberg, I Lutsar, U Ljøstad, Å Mygland, I Levcenko, F Strle, and I Steiner. Ean consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European journal of neurology*, 24(10):1214–e61, 2017.

- [20] P. Noel Barrett, Susanne Schober-Bendixen, and Hartmut J. Ehrlich. History of TBE vaccines. *Vaccine*, 21 Suppl 1:S41–49, April 2003.
- [21] Olaf Zent and Michael Bröker. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present. *Expert Review of Vaccines*, 4(5):747–755, October 2005.
- [22] Paul-Ehrlich-Institut. PEI Liste zugelassener Impfstoffe gegen FSME - FSME-Impfstoffe. Website, Februar 2019. Online erhältlich unter <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/fsme-fruehsommer-meningoenzephalitis/fsme-fruehsommer-meningoenzephalitis-alle-table.html?nn=3252218>; abgerufen am 13. Februar 2019.
- [23] Michael Bröker and Ines Schöndorf. Are tick-borne encephalitis vaccines interchangeable? *Expert Review of Vaccines*, 5(4):461–466, August 2006.
- [24] PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation FSME Immun Erwachsene 04/2015. pages 1–4, April 2015.
- [25] GSK Vaccines GmbH. Fachinformation Encepur Erwachsene 04/2017. pages 1–8, April 2017.
- [26] Europäische Patientenakademie EUPATI. Spezielle Populationen in klinischen Studien. Website, August 2015. Online erhältlich unter <https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/spezielle-populationen-in-klinischen-studien/>; abgerufen am 18. März 2019.
- [27] C.C. Sieber. Der ältere Patient – wer ist das? *Der Internist*, 48(11):1190–1194, November 2007.
- [28] S. Krähenbühl. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Praxis*, 93(33):1305–1310, August 2004.
- [29] Eduardo Fuentes, Manuel Fuentes, Marcelo Alarcón, Iván Palomo, Eduardo Fuentes, Manuel Fuentes, Marcelo Alarcón, and Iván Palomo. Immune System Dysfunction in the Elderly. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89(1):285–299, March 2017.
- [30] J. Biró and O. Regius. [Active immunization against tick-borne encephalitis in the elderly]. *Zeitschrift Fur Gerontologie*, 18(6):337–339, December 1985.

- [31] Karin Stiasny, Judith H. Aberle, Michael Keller, Beatrix Grubeck-Loebenstein, and Franz X. Heinz. Age affects quantity but not quality of antibody responses after vaccination with an inactivated flavivirus vaccine against tick-borne encephalitis. *PloS One*, 7(3):e34145, 2012.
- [32] Birgit Weinberger, Michael Keller, Karl-Heinz Fischer, Karin Stiasny, Christoph Neuner, Franz X. Heinz, and Beatrix Grubeck-Loebenstein. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. *Vaccine*, 28(20):3511–3515, April 2010.
- [33] Ursula Kunze, Ulf Baumhackl, Rudolf Bretschneider, Vaclav Chmelik, Beatrix Grubeck-Loebenstein, Mats Haglund, Franz Heinz, Reinhard Kaiser, Peter Kimmig, Christian Kunz, Michael Kunze, Aukse Mickiene, Ljiljana Misic-Majerus, Sarah Randolph, Burkhard Rieke, Pawel Stefanoff, Jochen Süß, Ronald Wimmer, and International Scientific Working Group on Tick-borne encephalitis. The Golden Agers and Tick-borne encephalitis. Conference report and position paper of the International Scientific Working Group on Tick-borne encephalitis. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 155(11-12):289–294, June 2005.
- [34] S. Lotrič-Furlan, P. Bogovič, T. Avšič-Županc, M. Jelovšek, L. Lusa, and F. Strle. Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease. *Journal of Internal Medicine*, 282(2):142–155, 2017.
- [35] Hajime Orimo, Hideki Ito, Takao Suzuki, Atsushi Araki, Takayuki Hosoi, and Motoji Sawabe. Reviewing the definition of “elderly”. *Geriatrics & Gerontology International*, 6(3):149–158, 2006.
- [36] Graham Pawelec. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Experimental Gerontology*, 105:4–9, 2018.
- [37] Dennis D. Taub and Dan L. Longo. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunological Reviews*, 205:72–93, June 2005.
- [38] Martina Prelog, Cordula Wilk, Michael Keller, Thomas Karall, Dorothea Orth, Ralf Geiger, Gernot Walder, Guenther Laufer, Marco Cottogni, Bernd Zimmerhackl Lothar, Joerg Stein, Beatrix Grubeck-Loebenstein, and Reinhard Wuerzner. Diminished response to tick-borne encephalitis vaccination in thymectomized children. *Vaccine*, 26(5):595–600, January 2008.

- [39] S. Brearley, T. A. Gentle, M. I. Baynham, K. D. Roberts, L. D. Abrams, and R. A. Thompson. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clinical and Experimental Immunology*, 70(2):322–327, November 1987.
- [40] W. J. Wells, R. Parkman, E. Smogorzewska, and M. Barr. Neonatal thymectomy: does it affect immune function? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 115(5):1041–1046, May 1998.
- [41] J. H. Eysteinsdottir, J. Freysdottir, A. Haraldsson, J. Stefansdottir, I. Skaftadottir, H. Helgason, and H. M. Ogmundsdottir. The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life. *Clinical and Experimental Immunology*, 136(2):349–355, May 2004.
- [42] A. Rubinstein, B. Pelet, and V. Schweizer. Immunological decay in thymectomized infants. *Helvetica Paediatrica Acta*, 30(4-5):425–433, January 1976.
- [43] L. Moretta, M. C. Mingari, S. R. Webb, E. R. Pearl, P. M. Lydyard, C. E. Grossi, A. R. Lawton, and M. D. Cooper. Imbalances in T cell subpopulations associated with immunodeficiency and autoimmune syndromes. *European Journal of Immunology*, 7(10):696–700, October 1977.
- [44] A. Katharina Simon, Georg A. Hollander, and Andrew McMichael. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), December 2015.
- [45] Gil Mor and Ingrid Cardenas. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 63(6):425–433, June 2010.
- [46] R Fischer-Betz. Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. *Der Internist*, 53(9):1047–1053, 2012.
- [47] T Berger and F Di Pauli. Multiple Sklerose und Schwangerschaft. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 10(1):26–31, 2009.
- [48] M Gorczyca. Myasthenia gravis und Schwangerschaft. *Speculum*, 34(1):17–20, 2016.
- [49] Geeta K. Swamy and R. Phillips Heine. Vaccinations for Pregnant Women. *Obstetrics and gynecology*, 125(1):212–226, January 2015.

- [50] Nikolai M. Scheller, Björn Pasternak, Ditte Mølgaard-Nielsen, Henrik Svanström, and Anders Hviid. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 376(13):1223–1233, March 2017.
- [51] Ousseney Zerbo, Sharareh Modaresi, Berwick Chan, Kristin Goddard, Ned Lewis, Karin Bok, Bruce Fireman, Nicola P. Klein, and Roger Baxter. No association between influenza vaccination during pregnancy and adverse birth outcomes. *Vaccine*, 35(24):3186–3190, 2017.
- [52] Mark McMillan, Michelle Clarke, Adriana Parrella, Deshayne B. Fell, Gayatri Amirthalingam, and Helen S. Marshall. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics and Gynecology*, 129(3):560–573, 2017.
- [53] RKI - Impfthemen A - Z - Impfen: Häufig gestellte Fragen und Antworten.
- [54] BfArM, Paul-Ehrlich-Institut, and C. Volz-Zang. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI. pages 16–20, 4 2014.
- [55] BGV Info Gesundheit e.V. BGV Info Organtransplantation - Transplantat Abstoßungsreaktionen Immunsuppression. Website. Online erhältlich unter <https://www.bgv-transplantation.de/immunsuppression.html>; abgerufen am 25. März 2019.
- [56] T. J. Dengler, R. Zimmermann, J. Meyer, F. U. Sack, O. Girgsdies, and W. E. Kübler. Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine*, 17(7-8):867–874, February 1999.
- [57] P. Pérez-Romero, A. Bulnes-Ramos, J. Torre-Cisneros, J. Gavaldá, T. A. Aydililo, A. Moreno, M. Montejo, M. C. Fariñas, J. Carratalá, P. Muñoz, M. Blanes, J. Fortún, A. Suárez-Benjumea, F. López-Medrano, J. L. Barranco, M. Peghin, C. Roca, R. Lara, E. Cordero, Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipient Study Group, Spanish Network of Research in Infectious Diseases (REIPI-GESITRA), and Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipient Study Group Spanish Network of Research in Infectious Diseases REIPI-GESITRA. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation

- is efficacious and safe. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(11):1040.e11–18, November 2015.
- [58] Evelina Croce, Christoph Hatz, Emile F. Jonker, L. G. Visser, Veronika K. Jaeger, and Silja Bühler. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*, 35(9):1216–1226, 2017.
- [59] Nizar Mahlaoui, Klaus Warnatz, Alison Jones, Sarita Workman, and Andrew Cant. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. *Journal of Clinical Immunology*, 37(5):452–460, 2017.
- [60] Kelly Walkovich and James A. Connelly. Primary immunodeficiency in the neonate: Early diagnosis and management. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21(1):35–43, February 2016.
- [61] S. Farmand, U. Baumann, H. von Bernuth, M. Borte, E. Foerster-Waldl, K. Franke, P. Habermehl, P. Kapaun, G. Klock, J. Liese, R. Marks, R. Müller, T. Nebe, T. Niehues, V. Schuster, K. Warnatz, T. Witte, S. Ehl, and I. Schulze. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k). *Klin Padiatr*, 223(06):378–385, November 2011. 378.
- [62] Ulrich Salzer and Klaus Warnatz. Primary Immunodeficiency in Adults. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, 142(11):829–832, June 2017.
- [63] Hermann M. Wolf, Vojtech Thon, Jiri Litzman, and Martha M. Eibl. Detection of impaired IgG antibody formation facilitates the decision on early immunoglobulin replacement in hypogammaglobulinemic patients. *Frontiers in Immunology*, 6:32, 2015.
- [64] F. S. Rosen. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *The Journal of Clinical Investigation*, 75(1):1–3, January 1985.
- [65] Clive S. Zent. CLL: an acquired immunodeficiency disease. *Blood*, 128(15):1908–1909, October 2016.
- [66] Petros Christopoulos and Paul Fisch. Acquired T-Cell Immunodeficiency in Thymoma Patients. *Critical Reviews in Immunology*, 36(4):315–327, 2016.

- [67] S. E. Geerlings and A. I. Hoepelman. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS immunology and medical microbiology*, 26(3-4):259–265, December 1999.
- [68] Tong Zhou, Zheng Hu, Shuo Yang, Lin Sun, Zhenxiang Yu, and Guixia Wang. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus, 2018.
- [69] Ronald B. Goldberg. Cytokine and Cytokine-Like Inflammation Markers, Endothelial Dysfunction, and Imbalanced Coagulation in Development of Diabetes and Its Complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9):3171–3182, September 2009.
- [70] B. Panasiuk, D. Prokopowicz, and A. Panasiuk. Immunological response in HIV-positive patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Infection*, 31(1):45–46, January 2003.
- [71] Lifeng Wang, Fu-Sheng Wang, and M. Eric Gershwin. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4):369–395, 2015.
- [72] Jan Willem van der Laan, Sarah Gould, Jennifer Y. Tanir, and ILSI HESI Vaccines and Adjuvants Safety Project Committee. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine*, 33(13):1507–1514, March 2015.
- [73] Ulf Baumhackl, Claudia Franta, Johann Retzl, Erich Salomonowitz, and Gerald Eder. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. *Vaccine*, 21 Suppl 1:S56–61, April 2003.
- [74] Bundesministerium für Gesundheit BMG. Statement zu Schutzimpfungen vom Bundesministerium für Gesundheit. Website. Online erhältlich unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/schutzimpfungen.html>; abgerufen am 24. Juni 2019.
- [75] H.Kollaritsch. FSME (Frühsommer-Meningoencephalitis) - Zentrum für Reisemedizin. Website. Online erhältlich unter <https://www.reisemed.at/krankheiten/fsme-fr%C3%BChsommer-meningoencephalitis>; abgerufen am 01. Juli 2019.
- [76] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Effizienz. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Effizienz>; abgerufen am 21. Januar 2020.

- [77] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Effektivität. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Effektivit%C3%A4t>; abgerufen am 21. Januar 2020.
- [78] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Wirksamkeit. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Wirksamkeit>; abgerufen am 21. Januar 2020.
- [79] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Immunogenität. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Immunogenit%C3%A4t>; abgerufen am 21. Januar 2020.
- [80] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Nebenwirkung. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Nebenwirkung>; abgerufen am 21. Januar 2020.
- [81] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Sicherheit. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Sicherheit>; abgerufen am 21. Januar 2020.
- [82] D Moher, A Liberati, J Tetzlaff, and DG Altman. Bevorzugte report items für systematische übersichten und meta-analysen: Das prisma-statement. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08):e9–e15, 2011.
- [83] Julian PT Higgins and Sally Green. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, volume 4. John Wiley & Sons, 2011.
- [84] Christian Kunz. The vaccination and the austrian experience. *Vaccine*, 21:S50–S55, 2003.
- [85] U.S. National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information. PubMed. Website. Online erhältlich unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>; abgerufen am 12. Februar 2020.
- [86] Universitätsbibliothek Heidelberg. Was ist pubmed? Website, 2018. Online erhältlich unter [https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/\\_was\\_ist\\_pubmed.html](https://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/_was_ist_pubmed.html); abgerufen am 7. Januar 2018.
- [87] pubmeddev. Home - PubMed - NCBI. Website, 2018. Online erhältlich unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; abgerufen am 7. Januar 2018.
- [88] Universitätsbibliothek Wuerzburg. DBIS. Website, 2018. Online erhältlich unter [http://dbis.uni-regensburg.de/dbinfo/detail.php?bib\\_id=ub\\_wue&colors=&ocolors=&lett=fs&tid=0&titel\\_id=294](http://dbis.uni-regensburg.de/dbinfo/detail.php?bib_id=ub_wue&colors=&ocolors=&lett=fs&tid=0&titel_id=294); abgerufen am 22. Januar 2018.



- [89] NCBI. Mesh-terms Definition. Website. Online erhältlich unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>; abgerufen am 14. Juni 2020.
- [90] Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Institut für Medizinisches Wissensmanagement, C Schmucker, M Nothacker, G Rücker, C Muche-Borowski, I Kopp, J Meerpohl, et al. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung, 2016. 1. Auflage Verfügbar: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>.
- [91] Cochrane Deutschland. Über uns | Cochrane Deutschland. Website, 2018. Online erhältlich unter <http://www.cochrane.de/de/cochrane>; abgerufen am 23. Januar 2018.
- [92] David Riley MD and other CARE group members. CARE Guidelines. Website, 2018. Online erhältlich unter <http://www.care-statement.org>; abgerufen am 22. Januar 2018.
- [93] Wikipedia freie Enzyklopädie. Neutralisationstest. Website, July 2017. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Neutralisationstest>; abgerufen am 07. September 2019.
- [94] Herbert Hof, Rüdiger Dörries, and Gernot Geginat. *Medizinische Mikrobiologie*, volume 733. Thieme Stuttgart, 2009.
- [95] Wikipedia freie Enzyklopädie. Enzyme-linked Immunosorbent Assay. Website, March 2019. Online erhältlich unter [https://de.wikipedia.org/wiki/Enzyme-linked\\_Immunosorbent\\_Assay](https://de.wikipedia.org/wiki/Enzyme-linked_Immunosorbent_Assay); abgerufen am 07. September 2019.
- [96] Ryan Robinson and Stefan Pellenz. Eine Einführung in die ELISA-Methode (Teil 1). Website. Online erhältlich unter <https://www.antikoerper-online.de/resources/17/1461/eine-einfuehrung-in-die-elisa-methode-teil-1/>; abgerufen am 07. September 2019.
- [97] Oliver Razum, Jürgen Breckenkamp, and Patrick Brzoska. *Epidemiologie für Dummies*. John Wiley & Sons, 2011.
- [98] C Valenzuela. 2 solutions for estimating odds ratios with zeros. *Revista medica de Chile*, 121(12):1441–1444, 1993.

- [99] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Forest plot. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Forest-Plot>; abgerufen am 25. Februar 2020.
- [100] Stephanie Knippschild, Christine Baulig, and Frank Krummenauer. Heterogenität in Meta-Analysen—kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt... *Zeitschrift für Zahnärztliche Implantologie*, 2:224–229, 2015.
- [101] Morten Wang Fagerland. Chapter 12 - Evidence-Based Medicine and Systematic Reviews. In Petter Laake, Haakon Breien Benestad, and Bjorn Reino Olsen, editors, *Research in Medical and Biological Sciences (Second Edition)*, pages 431 – 461. Academic Press, Amsterdam, second edition edition, 2015.
- [102] Statistik Nachhilfe-Homepage. Standardfehler Definition. Website. Online erhältlich unter <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/deskriptive-statistik/masszahlen/streuungsmaesse-variabilitaet-dispersion/standardfehler>; abgerufen am 02. März 2020.
- [103] Wikipedia-Freie Enzyklopädie. Funnel plot. Website. Online erhältlich unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Funnel-Plot>; abgerufen am 25. Februar 2020.
- [104] Hartmut J. Ehrlich, Borislava G. Pavlova, Sandor Fritsch, Eva Maria Poellabauer, Alexandra Loew-Baselli, Ortrun Obermann-Slupetzky, Friedrich Maritsch, Ingeborg Cil, Friedrich Dorner, and P. Noel Barrett. Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine*, 22(2):217–223, December 2003.
- [105] A. Loew-Baselli, R. Konior, B. G. Pavlova, S. Fritsch, E. Poellabauer, F. Maritsch, P. Harmacek, M. Krammer, P. N. Barrett, H. J. Ehrlich, and FSME-IMMUN study group. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*, 24(24):5256–5263, June 2006.
- [106] E. Jílková, P. Vejvalková, I. Stiborová, J. Skorkovský, and V. Král. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly—results from an observational study. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 9(7):797–803, July 2009.
- [107] Karin Stiasny, Heidemarie Holzmann, and Franz X. Heinz. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*, 27(50):7021–7026, November 2009.

- [108] Marta Grgič-Vitek, Tatjana Avšič-Županc, and Irena Klavs. Tick-borne encephalitis after vaccination: vaccine failure or misdiagnosis. *Vaccine*, 28(46):7396–7400, October 2010.
- [109] Charlotta Rydgård Andersson, Sirkka Vene, Mona Insulander, Lars Lindquist, Ake Lundkvist, and Göran Günther. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 28(16):2827–2831, April 2010.
- [110] Judith H. Aberle, Karin Stiasny, Michael Kundi, and Franz X. Heinz. Mechanistic insights into the impairment of memory B cells and antibody production in the elderly. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(2):371–381, April 2013.
- [111] Pontus Lindblom, Peter Wilhelmsson, Linda Fryland, Andreas Matussek, Mats Haglund, Johanna Sjöwall, Sirkka Vene, Dag Nyman, Pia Forsberg, and Per-Eric Lindgren. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PloS One*, 9(6):e100860, 2014.
- [112] Ursula Hainz, Brigitte Jenewein, Esther Asch, Karl-P. Pfeiffer, Peter Berger, and Beatrix Grubeck-Loebenstein. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 23(25):3232–3235, May 2005.
- [113] Pamela Rendi-Wagner, Maria Paulke-Korinek, Michael Kundi, Ursula Wiedermann, Brigitte Laaber, and Herwig Kollaritsch. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 25(27):5097–5101, June 2007.
- [114] Pamela Rendi-Wagner, M. Kundi, O. Zent, A. Banzhoff, P. Jaehnig, R. Stemberger, G. Dvorak, E. Grumbeck, B. Laaber, and H. Kollaritsch. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine*, 23(4):427–434, December 2004.
- [115] Rudolf Schosser, Anja Reichert, Ulrich Mansmann, Bernd Unger, Ulrich Heininger, and Reinhard Kaiser. Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine*, 32(20):2375–2381, April 2014.
- [116] Jad Shedrawy, Martin Henriksson, Maria-Pia Hergens, and H. Helena Askling. Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 2018.

- [117] P. Rendi-Wagner, M. Kundi, O. Zent, G. Dvorak, P. Jaehrig, H. Holzmann, A. Mikolasek, and H. Kollaritsch. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis—longer than expected? *Vaccine*, 22(21-22):2743–2749, July 2004.
- [118] Thorsten Lenhard, Daniela Ott, Nurith J. Jakob, Francisco Martinez-Torres, Caspar Grond-Ginsbach, and Uta Meyding-Lamadé. Clinical outcome and cerebrospinal fluid profiles in patients with tick-borne encephalitis and prior vaccination history. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(4):882–888, 2018.
- [119] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 17/2017. page 15, 2017.
- [120] Franz X. Heinz, Heidemarie Holzmann, Astrid Essl, and Michael Kundi. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 25(43):7559–7567, October 2007.
- [121] Wilhelm Erber and Heinz-Josef Schmitt. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(4):768–777, 2018.
- [122] L. Jacob and K. Kostev. Compliance with vaccination against tick-borne encephalitis virus in Germany. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, January 2017.
- [123] S. Goerre, J. Kesselring, K. Hartmann, M. Kuhn, and W. H. Reinhart. [Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. Case report and experiences of the Swiss Center for Adverse Drug Effects]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 123(14):654–657, April 1993.
- [124] H. H. Askling, S. Vene, L. Rombo, and L. Lindquist. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine*, 30(3):499–502, January 2012.
- [125] A. Grzeszczuk, E. Sokolewicz-Bobrowska, and D. Prokopowicz. Adverse reactions to tick-borne encephalitis vaccine: FSME-Immun. *Infection*, 26(6):385–388, December 1998.
- [126] Alexandra Loew-Baselli, Eva-Maria Poellabauer, Borislava G. Pavlova, Sandor Fritsch, Manuela Koska, Roman Bobrovsky, Ryszard Konior, and Hartmut J. Ehrlich. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster

- response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years. *Human Vaccines*, 5(8):551–556, August 2009.
- [127] Maria Elena Remoli, Antonella Marchi, Claudia Fortuna, Eleonora Benedetti, Giada Minelli, Cristiano Fiorentini, Rosanna Mel, Giulietta Venturi, and Maria Grazia Ciufolini. Anti-tick-borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination. *Pathogens and Disease*, 73(2):1–3, March 2015.
- [128] Manuela Zlamy, Reinhard Würzner, Heidemarie Holzmann, Anita Brandstätter, Verena Jeller, Lothar Bernd Zimmerhackl, and Martina Prelog. Antibody dynamics after tick-borne encephalitis and measles-mumps-rubella vaccination in children post early thymectomy. *Vaccine*, 28(51):8053–8060, November 2010.
- [129] Rudolf Benz, Martin Krause, and Christian Taverna. Immune thrombocytopenic purpura reactivation after tick-borne encephalitis vaccination. *Vaccine*, 27(38):5172–5173, August 2009.
- [130] C. Müller, H. Wolf, J. Göttlicher, C. C. Zielinski, and M. M. Eibl. Cellular immunodeficiency in protein-losing enteropathy. Predominant reduction of CD3+ and CD4+ lymphocytes. *Digestive Diseases and Sciences*, 36(1):116–122, January 1991.
- [131] H. M. Wolf, M. Pum, R. Jäger, L. István, J. W. Mannhalter, and M. M. Eibl. Cellular and humoral immune responses in haemophiliacs after vaccination against tick-borne encephalitis. *British Journal of Haematology*, 82(2):374–383, October 1992.
- [132] Erika Garner-Spitzer, Claudia Seidl-Friedrich, Ines Zwazl, Michael Hofer, Tamar Kinaciyani, Reinhart Jarisch, Karin Stiasny, Gerhard J. Zlabinger, Michael Kundi, and Ursula Wiedermann. Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias. *Vaccine*, 36(20):2816–2824, 2018.
- [133] C. C. Zielinski, I. Stuller, F. Dorner, P. Pötzi, C. Müller, and M. M. Eibl. Impaired primary, but not secondary, immune response in breast cancer patients under adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 58(8):1648–1652, October 1986.

- [134] Katarina Brodin Hertzell, Karlis Pauksens, Lars Rombo, Ann Knight, Sirkka Vene, and Helena H. Askling. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine*, 34(5):650–655, January 2016.
- [135] Rastislav Mad'ar, Dagmar Benesová, Dana Brandejská, Miriam Cermáková, Alena Dvorková, Olga Gazárková, Silvana Jakubalová, Ilona Kochová, Jana Lastovicková, Dagmar Nebáznivá, Marta Orolinová, Karel Polomis, Václav Rehka, Ludmila Sattranová, Miriam Schejbalová, Alena Slámová, Deanna Skalleová, Hana Sevcíková, Hana Tkadlecová, Marta Tmejová, Josef Trmal, and Dagmar Turková. Vaccination of patients with diabetes mellitus—a retrospective study. *Central European Journal of Public Health*, 19(2):98–101, June 2011.
- [136] R. Konior, J. Brzostek, E. M. Poellabauer, Q. Jiang, L. Harper, and W. Erber. Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5ml in adults. *Vaccine*, 35(28):3607–3613, June 2017.
- [137] I. Kleiter, W. Jilg, U. Bogdahn, and A. Steinbrecher. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection*, 35(1):26–29, February 2007.
- [138] S. Koppi, P. Faé, G. Hartmann, R. Höftberger, and H. Holzmann. [Fatal outcome of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination]. *Der Nervenarzt*, 82(4):506, 508, April 2011.
- [139] Stanislav Plísek, Karel Honegr, and Jirí Beran. TBE infection in an incomplete immunized person at-risk who lives in a high-endemic area—impact on current recommendations for immunization of high-risk groups. *Vaccine*, 26(3):301–304, January 2008.
- [140] A. Bender, G. Jäger, W. Scheuerer, B. Feddersen, R. Kaiser, and H.-W. Pfister. Two severe cases of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination—the significance of neutralizing antibodies. *Journal of Neurology*, 251(3):353–354, March 2004.
- [141] Maria Paulke-Korinek, Pamela Rendi-Wagner, Michael Kundi, Brigitte Laaber, Ursula Wiedermann, and Herwig Kollaritsch. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine*, 27(50):7027–7030, November 2009.

- [142] Maria Paulke-Korinek, Michael Kundi, Brigitte Laaber, Natascha Brodtraeger, Claudia Seidl-Friedrich, Ursula Wiedermann, and Herwig Kollaritsch. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine*, 31(9):1293–1297, February 2013.
- [143] Ines Schöndorf, Christian Schönfeld, Uwe Nicolay, Olaf Zent, and Angelika Banzhoff. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *International journal of medical microbiology: IJMM*, 296 Suppl 40:208–212, May 2006.
- [144] Tatjana Baldovin, Rosanna Mel, Chiara Bertoncello, Graziella Carpenè, Fabio Soppelsa, Aurore Giliberti, and Vincenzo Baldo. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection. *Journal of Medical Virology*, 84(8):1274–1278, August 2012.
- [145] A. E. Miller, L. A. Morgante, L. Y. Buchwald, S. M. Nutile, P. K. Coyle, L. B. Krupp, C. A. Doscher, F. D. Lublin, R. L. Knobler, F. Trantas, L. Kelley, C. R. Smith, N. La Rocca, and S. Lopez. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*, 48(2):312–314, February 1997.
- [146] J. De Keyser, C. Zwanikken, and M. Boon. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 159(1):51–53, July 1998.
- [147] M. Salvetti, A. Pisani, S. Bastianello, E. Millefiorini, C. Buttinelli, and C. Pozzilli. Influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*, 49(5):1474–1475, November 1997.
- [148] Christine Schmucker, Lisa K. Schell, Susan Portalupi, Patrick Oeller, Laura Cabrera, Dirk Bassler, Guido Schwarzer, Roberta W. Scherer, Gerd Antes, Erik von Elm, Joerg J. Meerpohl, and on behalf of the OPEN Consortium. Extent of Non-Publication in Cohorts of Studies Approved by Research Ethics Committees or Included in Trial Registries. *PLOS ONE*, 9(12):e114023, December 2014.
- [149] Roberta W Scherer, Patricia Langenberg, and Erik von Elm. Full publication of results initially presented in abstracts. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, April 2007. DOI: 10.1002/14651858.MR000005.pub3.

- [150] Roberta W. Scherer, Cesar Ugarte-Gil, Christine Schmucker, and Joerg J. Meerpohl. Authors report lack of time as main reason for unpublished research presented at biomedical conferences: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 68(7):803–810, July 2015.
- [151] Christine M. Schmucker, Anette Blümle, Lisa K. Schell, Guido Schwarzer, Patrick Oeller, Laura Cabrera, Erik von Elm, Matthias Briel, Joerg J. Meerpohl, and OPEN consortium. Systematic review finds that study data not published in full text articles have unclear impact on meta-analyses results in medical research. *PLoS One*, 12(4):e0176210, 2017.
- [152] E. Ernst and K. L. Resch. Reviewer bias: a blinded experimental study. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 124(2):178–182, August 1994.
- [153] Jirí Beran. Comment and reply on: Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly—results from an observational study. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 9(10):1241–1242; author reply 1242–1244, October 2009.
- [154] Oliver Razum, Jürgen Breckenkamp, and Patrick Brzoska. *Epidemiologie für Dummies*. John Wiley & Sons, 2011.
- [155] Rahel Ackermann-Gäumann, Claudia Eyer, Stephen L. Leib, and Christoph Niederhauser. Comparison of Four Commercial IgG-Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for the Detection of Tick-Borne Encephalitis Virus Antibodies. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 19(5):358–364, December 2018.
- [156] Rahel Ackermann-Gäumann, Marie-Lise Tritten, Mona Hassan, and Reto Lienhard. Comparison of three commercial IgG and IgM ELISA kits for the detection of tick-borne encephalitis virus antibodies. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(4):956–962, 2018.
- [157] Nadine Litzba, Hana Zelená, Thomas R. Kreil, Bo Niklasson, Ilona Kühnmann-Rabens, Maria Elena Remoli, and Matthias Niedrig. Evaluation of Different Serological Diagnostic Methods for Tick-Borne Encephalitis Virus: Enzyme-Linked Immunosorbent, Immunofluorescence, and Neutralization Assay. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 14(2):149–159, December 2013.



- [158] Nicole P. Lindsey, Ingrid B. Rabe, Elaine R. Miller, Marc Fischer, and J. Erin Staples. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *Journal of Travel Medicine*, 23(5), May 2016.
- [159] Elaine R. Miller, Pedro L. Moro, Maria Cano, and Tom Shimabukuro. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine*, 33(29):3288–3292, June 2015.
- [160] Jeanne P. Spencer, Ruth H. Trondsen Pawlowski, and Stephanie Thomas. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *American Family Physician*, 95(12):786–794, June 2017.
- [161] Miriam Schütte and Tobias Schmies. Befragung von speziellen populationen. *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*, pages 799–809, 2014.
- [162] Statistisches Bundesamt, Thomas Haustein, Johanna Mischke, Frederike Schönfeld, and Ilka Willand. Ältere Menschen in Deutschland und der EU, 2016. pages 6–7, 2016.
- [163] Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2020. *Broschüre des Sozialministeriums*, 1:19–22, 2020.
- [164] Tim Niehues, Christian Bogdan, Jane Hecht, Thomas Mertens, Miriam Wiese-Posselt, and Fred Zepp. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 60(6):674–684, June 2017.
- [165] Stephan Ehl, Christian Bogdan, Tim Niehues, Gerd Burchard, Ulrich Baumann, Jane Hecht, Judith Koch, Jennifer Neubert, Miriam Wiese-Posselt, and Fred Zepp. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen.(II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 61(8):1034–1051, August 2018.
- [166] Norbert Wagner, Frauke Assmus, Gabriele Arendt, Erika Baum, Ulrich Baumann, Christian Bogdan, Gerd Burchard, Dirk Föll, Edeltraut Garbe, Jane Hecht, Ulf Müller-Ladner, Tim Niehues, Klaus Überla, Sabine Vygen-Bonnet, Thomas Weinke, Miriam Wiese-Posselt, Michael Wojcinski, and Fred Zepp. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impf-

- kommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 62(4):494–515, April 2019.
- [167] Ursula Wiedermann, Harald H Sitte, Heinz Burgmann, Alexander Eser, Petra Falb, Heidemarie Holzmann, Maria Kitchen, Marcus Köller, Herwig Kollaritsch, Michael Kundi, et al. Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression–Expertenstatement und Empfehlungen. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128(4):337–376, 2016.
- [168] Birgit Weinberger. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immunity & Ageing: I & A*, 15:3, 2018.
- [169] Konstantin A. Tsetsarkin, Olga A. Maximova, Guangping Liu, Heather Kenney, Natalya L. Teterina, and Alexander G. Pletnev. Stable and Highly Immunogenic MicroRNA-Targeted Single-Dose Live Attenuated Vaccine Candidate against Tick-Borne Encephalitis Constructed Using Genetic Backbone of Langat Virus. *mBio*, 10(2), 2019.
- [170] Daniel Slunge and Anders Boman. Learning to live with ticks? The role of exposure and risk perceptions in protective behaviour against tick-borne diseases. *PloS One*, 13(6):e0198286, 2018.
- [171] Philipp A. Steininger, Tobias Bobinger, Wenke Dietrich, De-Hyung Lee, Michael Knott, Christian Bogdan, Klaus Korn, and Roland Lang. Two Cases of Severe Tick-Borne Encephalitis in Rituximab-Treated Patients in Germany: Implications for Diagnosis and Prevention. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(4):ofx204, 2017.
- [172] Eileen Morgan, Sophia R. Halliday, Gemma R. Campbell, Chris R. Cardwell, and Chris C. Patterson. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, 59(2):237–243, February 2016.
- [173] Andreas Beyerlein, Andreas N. Strobl, Christiane Winkler, Michaela Carpus, Annette Knopff, Ewan Donnachie, Donna P. Ankerst, and Anette-G. Ziegler. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*, 35(14):1735–1741, March 2017.

- [174] Alexander Hapfelmeier, Christiane Gasperi, Ewan Donnachie, and Bernhard Hemmer. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, 93(9):e908–e916, August 2019.

## I. Abkürzungsverzeichnis

---

ACROBAT-NRSI	A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions
AE	Adverse event, unerwünschtes Ereignis
CI	Konfidenzintervall
CR	Case Report
CVID	Common variable immunodeficiency
D.M.	Diabetes Mellitus
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FSME	Frühsommer- Meningoenzephalitis
GI	Grundimmunisierung
GMC	Geometric mean concentration, geometrische mittlere Konzentration
GMR	Geometric mean titer ratio, Relativer Anstieg des geometrischen mittleren Titer
GMT	Geometric mean titer, geometrischer mittlerer Titer
HTX	Herztransplantation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 31 Fortsetzung von vorheriger Seite

---

IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IVIG	i.v. Immunglobulin - Therapie
J	Jahre
LOE	Level of Evidence, Evidenzlevel
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NT	Neutralisationstest
NW	Nebenwirkungen
OR	Odds Ratio
PID	Primäre Immundefekte
PRNT	Plaque reduction neutralization test
R.A.	Rheumatoide Arthritis
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
RoB	Risk of Bias, Biasrisiko
RR	Relatives Risiko
s.U.	siehe Unten
SAE	Serious adverse event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SPR	Seropositivitätsrate

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 31 Fortsetzung von vorheriger Seite

---

STIKO	Ständige Impfkommission
TBE	Tick-borne encephalitis
TK	Thymektomierte Kinder
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
VBT	Vaccination break through, Impfversager
Vgl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel

---

## II. Abbildungsverzeichnis

1	Flussdiagramm zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse . . . . .	19
2	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Älteren . . . . .	41
3	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Schwangeren . . . . .	42
4	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit angeborenen Immundefekten . . . . .	42
5	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit erworbenen Immundefekten . . . . .	42
6	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit Immundefekten . . . . .	43
7	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Patienten mit Autoimmunerkrankungen . . . . .	43
8	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Thymektomierten . . . . .	43
9	Flussdiagramm zur Literatursauswahl in der speziellen Population der Transplantierten . . . . .	44
10	Verteilung der Evidenzlevel der Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	45
11	Verteilung der Geschlechter in den Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	48
12	Verteilung der verwendeten Impfstoffe in den Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	50
13	Verteilung der verwendeten Impfschemata in den Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	51
14	Häufigkeit der analysierten Endpunkte zur speziellen Population der Älteren . . . . .	53
15	Häufigkeit der verwendeten Tests in den Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	54
16	Auswertung des Biasrisikos der Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	68

17	Auswertung des Biasrisikos der Studien zur speziellen Population der Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten . . . . .	68
18	Auswertung der Qualität der Fallberichte und Fallsammlungen über alle speziellen Populationen hinweg . . . . .	72
19	Forest Plot zum Impferfolg einen Monat nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	130
20	Forest Plot zum Impferfolg drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	130
21	Forest Plot zum Impferfolg mehr als drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	131
22	Funnel Plot zum Impferfolg einen Monat nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	133
23	Funnel Plot zum Impferfolg drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	133
24	Funnel Plot zum Impferfolg mehr als drei Jahre nach Impfung in der speziellen Population der Älteren . . . . .	134



### III. Tabellenverzeichnis

1	Gegenüberstellung der Kriterien von systematischem und narrativem Review . . . . .	2
2	Vergleich der Impfschemata der beiden zugelassenen FSME-Erwachsenenimpfstoffe . . . . .	7
3	Checkliste zum Bericht einer systematischen Übersicht oder einer Meta-Analyse . . . . .	16
4	Entwicklung der Fragestellung . . . . .	22
5	Suchstrategie . . . . .	23
6	Ein- und Ausschlusskriterien . . . . .	26
7	Elemente der Datenextraktionstabelle . . . . .	27
8	Definition der Evidenzlevel . . . . .	29
9	Elemente der Biasbewertung für interventionelle Studien . . . . .	31
10	Kriterien zur Bewertung des Biasrisikos . . . . .	33
11	Elemente der Qualitätsbewertung für Fallberichte . . . . .	35
12	Definition der Antwortmöglichkeiten zur Bewertung der Fallberichte . . . . .	35
13	Kriterien zur Beurteilung des Biasrisikos über die Studien hinweg . . . . .	40
14	Studien mit dem Hauptthema „ältere Population“ . . . . .	46
15	Studien mit Angabe des durchschnittlichen Alters . . . . .	47
16	Legende zu den angewendeten Beurteilungsergebnissen . . . . .	61
17	Zusammenfassung der Qualität der Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	62
18	Zusammenfassung der Qualität der Studien zu anderen speziellen Populationen als Ältere . . . . .	66
19	Legende zu den angewendeten Beurteilungsergebnissen für die Fallsammlungen und Fallberichte . . . . .	70
20	Zusammenfassung der Qualität der Fallberichte und Fallsammlungen über alle speziellen Populationen hinweg . . . . .	71
21	Übersicht der Datenextraktion zu den Studien zur speziellen Population der Älteren . . . . .	73
22	Übersicht der Datenextraktion zu den Fallsammlungen und Fallberichten zur speziellen Population der Älteren . . . . .	81

23	Übersicht der Datenextraktion zu den Studien der speziellen Populationen der thymektomierten Kinder, der Patienten nach Transplantation und den Patienten mit Autoimmunerkrankungen . . . . .	83
24	Übersicht der Datenextraktion zu den Studien der speziellen Population der Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten . . . . .	84
25	Synthese der Studien zur speziellen Population der Älteren mit Angabe von Seropositivitätsraten . . . . .	91
26	Ergebnissynthese der Studien, Fallberichte und Fallsammlungen zu FSME-Erkrankung trotz Impfung bei Älteren . . . . .	95
27	Ergebnissynthese der Studien zu Nebenwirkungen und Sicherheit bei Älteren . . . . .	111
28	Zusammenfassung der Studien zur Metaanalyse . . . . .	126
29	Heterogenitätsmaßzahlen der Metaanalyse zur FSME-Impfung bei Älteren . . . . .	131
30	Studien mit der gleichen Patientenpopulation . . . . .	136

## **IV. Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph Härtel, Direktor der Kinderklinik der Universität Würzburg, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Frau Professor Dr. med. Martina Prelog danke ich besonders für die Überlassung dieses spannenden Themas, die hervorragende Betreuung und ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Ebenso wie für die unendliche Geduld!

Mein Dank gilt auch Stefan Brehm, der mir ständig bei großen und kleinen EDV-Problemen zur Seite gestanden hat und mich bei der Verwirklichung dieser Arbeit im Programm „LaTeX“ beraten und unterstützt hat.

Meinem Mann Thomas danke ich für seine Geduld und die freien Abende, sowie Opa, Papa und Georg für die motivierenden Worte.

## **V. Anlagen**

Diese befinden sich in der elektronischen Version oder bei der Autorin.

Tabelle A1: Begründet ausgeschlossene Studien.

Tabelle A2: Langfassung mit Zitatbegründung der Biasbewertung der Studien.

Tabelle A3: Langfassung mit Zitatbegründung der Qualitätsbeurteilung der Fallberichte und Fallsammlungen.

Tabelle A4: Vollständige Datenextraktionstabelle.