

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:392–399
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02898-x>
 Online publiziert: 14. Februar 2019
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2019



Thomas Harder¹ · Judith Koch¹ · Rüdiger von Kries² · Ole Wichmann¹

¹ Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention, Berlin, Deutschland

² Abteilung für Epidemiologie im Kindes- und Jugendalter, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Die neue Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommission (STIKO): Entstehung, Struktur und Umsetzung

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02898-x>) enthalten.

Einleitung

In einer Gesellschaft mit zunehmendem Werte- und Glaubwürdigkeitsverlust von Führungspersonlichkeiten wird solidarisches Handeln erschwert. Impfprogramme erfordern Solidarität, wenn mehr als der individuelle Impfschutz erreicht werden soll. In Deutschland gibt die Ständige Impfkommission (STIKO) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten. Die STIKO wurde 1972 am damaligen Bundesgesundheitsamt in Berlin eingerichtet. Nach dessen Auflösung 1994 wurde sie beim Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin angesiedelt, wo sich auch ihre Geschäftsstelle befindet. Seit 1991 sind die STIKO-Empfehlungen die Grundlage für die öffentlichen Empfehlungen der Bundesländer. Mit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes (§ 20 Abs. 2) im Jahr 2001 wurde die STIKO mit ihren Aufgaben gesetzlich verankert. Seit Inkrafttreten des Wettbewerbsstärkungsgesetzes der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) 2007 entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf

Basis der STIKO-Empfehlungen, ob eine Impfung in die Schutzimpfungsrichtlinie (SIR) aufgenommen wird und damit zu einer GKV-Pflichtleistung wird. Die Kommission tritt in der Regel dreimal im Jahr zu Sitzungen zusammen, um über neue Empfehlungen zu beraten [1].

Die Kommission hat aktuell 18 Mitglieder. Die Mitglieder werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Benehmen mit den obersten Landesgesundheitsbehörden grundsätzlich alle drei Jahre neu berufen. Die ehrenamtlichen Mitglieder sind Experten aus verschiedenen Disziplinen der Wissenschaft und Forschung (z. B. Immunologie, Virologie, Pädiatrie, Allgemein-, Arbeits- und Reisemedizin), aus dem öffentlichen Gesundheitsdienst und der niedergelassenen Ärzteschaft.

Vor ihrer Berufung müssen die ausgewählten Experten Umstände offenlegen, die einen möglichen Interessenskonflikt oder die Besorgnis der Befangenheit im Aufgabenbereich der STIKO begründen könnten. Mit dem Begriff „Umstände“ sind hier z. B. Inhaberschaften von Patenten an Impfstoffen, Erstellung von Gutachten für ein impfstoffherstellendes Unternehmen oder auch die Durchführung von Studien im Auftrag eines solchen Unternehmens gemeint. Nach Prüfung der Art und des Umfangs der Umstände entscheidet das BMG abschließend, ob eine Person als STIKO-Mitglied berufen wird oder nicht. Im Interesse der

Transparenz und zur Stärkung des Vertrauens in eine von sachfremden Interessen unbeeinflusste Tätigkeit der STIKO werden die von den schlussendlich berufenen STIKO-Mitgliedern offengelegten Selbstauskünfte auch der Öffentlichkeit im Internet auf der STIKO-Homepage (www.stiko.de) zugänglich gemacht und fortlaufend aktualisiert.

Während ihrer Berufszeit sind die Mitglieder der STIKO angehalten, ihre vor der Berufung gemachten Angaben regelmäßig vor jeder Sitzung zu aktualisieren und mitzuteilen, ob neue Umstände vorliegen, die einen Anschein von Befangenheit darstellen könnten. Das RKI prüft die Angaben und entscheidet für die jeweilige Sitzung, ob das betreffende Mitglied an der Beratung und Beschlussfassung zu einzelnen Tagesordnungspunkten mitwirken darf oder die Sitzung für die Dauer der Beratung und Beschlussfassung zu dem Thema verlassen muss.

Das methodische Vorgehen der STIKO bei der Entwicklung von Impfeempfehlungen hat sich seit der Gründung der STIKO grundlegend geändert. Nachdem über viele Jahre im Epidemiologischen Bulletin ausschließlich die Entscheidungen der STIKO zu neuen Impfeempfehlungen veröffentlicht wurden, publiziert die STIKO seit 2001 auch die Rationale und die wissenschaftliche Datengrundlage, auf der die Empfehlung beruht. Dadurch haben sich die Transparenz und Nachvollziehbarkeit

Tab. 1 Aufbau und Hauptinhalte des Fragenkatalogs der STIKO-SOP zur Erarbeitung von Impfempfehlungen

| Nr. | Fragenkomplex | Inhalte (Beispiele) |
|-----|-------------------------|---|
| I | Erreger | Mikrobiologische Charakteristika, Pathogenität, Infektiosität, Epidemiologie (ggf. verschiedener Serotypen) |
| II | Zielkrankheit | Krankheitslast, Inzidenz, Komplikationen, Letalität, Risikogruppen, Therapiemöglichkeiten |
| III | Impfstoff(e) | Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit (individuell und bevölkerungsbezogen), Schutzdauer |
| IV | Impfstrategie | Impfziel, „number needed to vaccinate“ (verschiedene Endpunkte), nötige Impfquoten für Effekte auf Bevölkerungsniveau, andere Effekte, wie z. B. Replacement |
| V | Implementierung | Umsetzbarkeit, Integration in den Impfkalendar, Akzeptanz, alternative Möglichkeiten der Prävention, notwendige Surveillance-Systeme für die Erfassung von Impfquoten und der Epidemiologie des Erregers bzw. der Zielkrankheit |
| VI | Abschließende Bewertung | Vorliegen eines öffentlichen Interesses, Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse |

keit der STIKO-Empfehlungen für die Fachöffentlichkeit wesentlich verbessert. Im Jahr 2003 wurde damit begonnen, die wissenschaftliche Evidenz auf Basis eines Fragenkatalogs zusammenzustellen. Diese Arbeitsweise hielt jedoch den gestiegenen Anforderungen an evidenzbasierte Empfehlungen nicht stand und wurde wiederholt öffentlich kritisiert. Im November 2011 wurde daher nach einem langjährigen und umfangreichen Diskussions- und Erarbeitungsprozess eine neue Standardvorgehensweise (SOP) für die Entwicklung evidenzbasierter Impfempfehlungen verabschiedet. Vorausgegangen war ein mit Unterstützung des BMG durchgeführter internationaler Workshop zu „Methoden von evidenzbasierten Impfempfehlungen“ [2]. Es bestand Konsens darüber, dass eine systematische und transparente Vorgehensweise unter Anwendung von Werkzeugen der evidenzbasierten Medizin (EbM) bei der Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz und der Übersetzung in Impfempfehlungen notwendig ist, um die Qualität und Nachvollziehbarkeit der Empfehlungen zu erhöhen sowie ihre Akzeptanz in der Ärzteschaft und der Bevölkerung zu verbessern. Der Beitrag skizziert die wesentlichen Neuerungen auf dem Weg zu evidenzbasierten und transparenten Impfempfehlungen.

Die Standardvorgehensweise der STIKO

Ziel der SOP ist es, ein einheitliches Vorgehen bei der Erarbeitung von evidenzbasierten Impfempfehlungen unter Anwendung internationaler methodischer Standards zu gewährleisten. Anhand der Vorgaben der SOP werden seit 2011 nicht nur neue Impfempfehlungen erarbeitet, sondern auch bereits bestehende Empfehlungen aktualisiert bzw. erweitert. Dies betrifft sowohl die sogenannten Standardimpfungen im Kindes- und Erwachsenenalter, welche im Impfkalendar aufgeführt sind, als auch Impfungen, für die es eine Indikation aufgrund eines individuellen Risikos gibt (z. B. aufgrund einer Grunderkrankung, einer beruflichen oder nichtberuflichen Exposition oder aufgrund von Reisen). Darüber hinaus besteht gemäß SOP auch die Möglichkeit, eine explizite Nichtempfehlung auszusprechen, wie zuletzt im Falle der Impfung mit dem Herpes-Zoster-Lebendimpfstoff. Neben Empfehlungen zu einzelnen Impfungen kann die STIKO auch Handlungshinweise geben, z. B. zum Impfen bei Immundefizienz oder zu Maßnahmen zur Schmerz- und Stressreduktion beim Impfen. Diese können den Charakter von sog. Good Practice Statements haben oder Expertenmeinungen wiedergeben. Sie werden nicht nach den Vorgaben der SOP erstellt und haben nicht die eingangs dargestell-

ten Folgen i. S. der Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie.

Die Zusammenstellung und Bewertung der gesamten Evidenz zu einer Impfung und zu den zu erwartenden Effekten auf die Epidemiologie der Erkrankung sind komplex, zeitaufwendig und bedürfen entsprechender Ressourcen, die der STIKO durch die am RKI angesiedelte Geschäftsstelle zur Verfügung gestellt werden. Da diese Ressourcen limitiert sind, muss es eine Priorisierung der zu bearbeitenden Themen geben. Hierzu führt die Kommission am Beginn ihrer dreijährigen Berufenungsperiode einen Abstimmungsprozess durch, in dessen Verlauf diejenigen Impfungen bzw. übergreifenden Themen identifiziert werden, deren Bearbeitung die Mehrheit der STIKO-Mitglieder als vorrangig erachtet. Für die Priorisierung gibt die SOP eine Reihe von Kriterien vor, die erfüllt sein müssen, damit eine Impfung bzw. Impfindikation im Prozess berücksichtigt werden kann. Eine Voraussetzung ist, dass es sich um einen in Deutschland zugelassenen Impfstoff handelt, die Krankheitslast der zu verhindernden Erkrankung zumindest grob beurteilbar ist und Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung bereits veröffentlicht sind (vorzugsweise im Peer-Review-Verfahren). In die Priorisierung gehen als Aspekte ein: (i) die grob geschätzte Krankheitslast, (ii) das öffentliche Interesse an einer solchen Impfempfehlung, (iii) antizipierte Chancen und Risiken eines etwaigen Impfprogramms sowie (iv) die verfügbaren Ressourcen der STIKO-Geschäftsstelle.

Für ein hoch priorisiertes Thema wird eine STIKO-Arbeitsgruppe (AG) gegründet, der zwei bis vier STIKO-Mitglieder, ein bis zwei Mitarbeiter der Geschäftsstelle und bei Bedarf externe Experten angehören. Die AG erhält von der STIKO den Auftrag, einen Vorschlag für eine Impfempfehlung zu erarbeiten.

Die Erarbeitung dieses Vorschlags und der dazugehörigen wissenschaftlichen Begründung erfolgt entsprechend den Vorgaben der SOP. Kern der SOP ist ein Fragenkatalog, der die für die Entscheidung relevanten wissenschaftlichen Inhalte in sechs Komplexe untergliedert (s. **Tab. 1**). Die Fragenkomplexe I (Er-

reger) und II (Zielkrankheit) werden v. a. durch die Auswertung von Meldedaten und Surveys und/oder durch orientierende Literaturrecherchen adressiert.

Im Zentrum des Fragenkomplexes III (Impfstoff) steht die Durchführung von systematischen Übersichtsarbeiten einschließlich der Anwendung der GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Methodik (s. unten; [3, 4]).

Am Beginn der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit steht die Formulierung von sog. PICO-Fragen. PICO steht für *Population*, *Intervention*, *Comparator*, *Outcome* und soll dazu dienen, die systematische Literatursuche zu leiten. Eine besondere Bedeutung haben hierbei die Endpunkte (Outcomes). Vor Beginn der Suche wird die Wichtigkeit der Endpunkte für den Entscheidungsprozess auf einer Skala von „nicht wichtig“ bis „kritisch“ festgelegt [5]. Die so von der verantwortlichen STIKO-AG und der Geschäftsstelle entwickelten PICO-Fragen werden der STIKO vor Beginn der Arbeiten zur Kommentierung vorgelegt. Die verantwortliche STIKO-AG entwickelt eine Strategie zur Suche in Literaturdatenbanken (z. B. Medline, Embase). Parallel hierzu werden klinische Studienregister (z. B. ClinicalTrials.gov) sowie die Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien durchsucht. Aus den identifizierten, die Einschlusskriterien erfüllenden Studien werden alle relevanten Angaben und Daten extrahiert.

Die Evidenz für die verschiedenen Outcomes aus den identifizierten Studien wird anschließend in Tabellen zusammengefasst. Wenn möglich, erfolgt außerdem eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse in Form einer Metaanalyse. Diese Metaanalysen erfolgen – entsprechend den Standards der EbM – stratifiziert nach Studientyp (s. **Abb. 1** für ein Beispiel).

Die interne Validität der einzelnen Studien (Verzerrungsrisiko; Risk of Bias) wird mithilfe von entsprechenden Checklisten (Risk-of-Bias-Tools) untersucht. Die genannten Schritte von der Durchführung der Literatursuche bis zur Ermittlung des Verzerrungsrisikos werden jeweils durch zwei voneinander

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:392–399 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02898-x>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

T. Harder · J. Koch · R. von Kries · O. Wichmann

Die neue Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommission (STIKO): Entstehung, Struktur und Umsetzung

Zusammenfassung

In Deutschland gibt die Ständige Impfkommission (STIKO) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten. Die Umsetzung dieser Empfehlungen wird durch Mythen und Mutmaßungen bis hin zu Verschwörungstheorien in der öffentlichen Diskussion zu Impfungen gefährdet. Evidenz und Transparenz der Empfehlungen können die Diskussion versachlichen.

Im November 2011 wurde eine neue STIKO-Standardvorgehensweise (Standard Operating Procedure [SOP]) für die Entwicklung evidenzbasierter Impfeempfehlungen

verabschiedet. Anhand der Vorgaben der SOP werden seit 2011 nicht nur neue Impfeempfehlungen erarbeitet, sondern auch bereits bestehende Empfehlungen aktualisiert bzw. erweitert. Der Artikel gibt einen Überblick über die Methodik der SOP, beschreibt bisherige Erfahrungen in ihrer Anwendung und gibt einen Ausblick auf künftige Herausforderungen.

Schlüsselwörter

Impfen · Evidenzbasierte Medizin · Metaanalyse · Systematische Literaturübersicht · GRADE

The new standard operating procedure of the German standing committee on vaccination (STIKO): history, structure, and implementation

Abstract

In Germany, the Standing Committee on Vaccination (STIKO) develops recommendations on vaccinations and other measures of specific prophylaxis against communicable diseases. Myths, wrong assumptions, and conspiracy theories are able to disturb the implementation of vaccination recommendations. Evidence and transparency of recommendations are needed to rationalize the discussion.

In November 2011, STIKO adopted a new standard operating procedure (SOP) for the development of evidence-based vaccination

recommendations. Following guidance provided by the SOP, a number of new vaccination recommendations have been developed since 2011. Furthermore, existing recommendations were revised or extended accordingly. This article provides an overview on the methodology of the SOP, describes experiences made so far, and characterizes future challenges.

Keywords

Vaccination · Evidence-based medicine · Meta-analysis · Systematic review · GRADE

unabhängige Untersucher (i. d. R. Mitarbeiter der Geschäftsstelle) durchgeführt.

Die Vertrauenswürdigkeit der so generierten Evidenz zu den a priori definierten Endpunkten der Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung wird anschließend nach GRADE bewertet. GRADE ist eine Methodik zur standardisierten Evidenzbewertung, die primär für Therapieentscheidungen entwickelt wurde. Die STIKO, wie auch eine Reihe anderer Impfkommission, wie z. B. das US-amerikanische Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), die

kanadische Impfkommission (NACI) und die Impfkommission der Weltgesundheitsorganisation (WHO-SAGE), verwenden GRADE für Impfungen. Nach GRADE ist die Qualität der Evidenz ein Maß für das Vertrauen in die Korrektheit des Effektschätzers. Anders ausgedrückt: Je höher die Qualität der Evidenz (auf einer vierstufigen Skala von „sehr niedrig“ bis „hoch“) ist, desto sicherer kann der Anwender sein, dass die in den zugrunde liegenden Studien berichteten Effekte einer Intervention die „wahren“ Effektstärken abbilden [6].

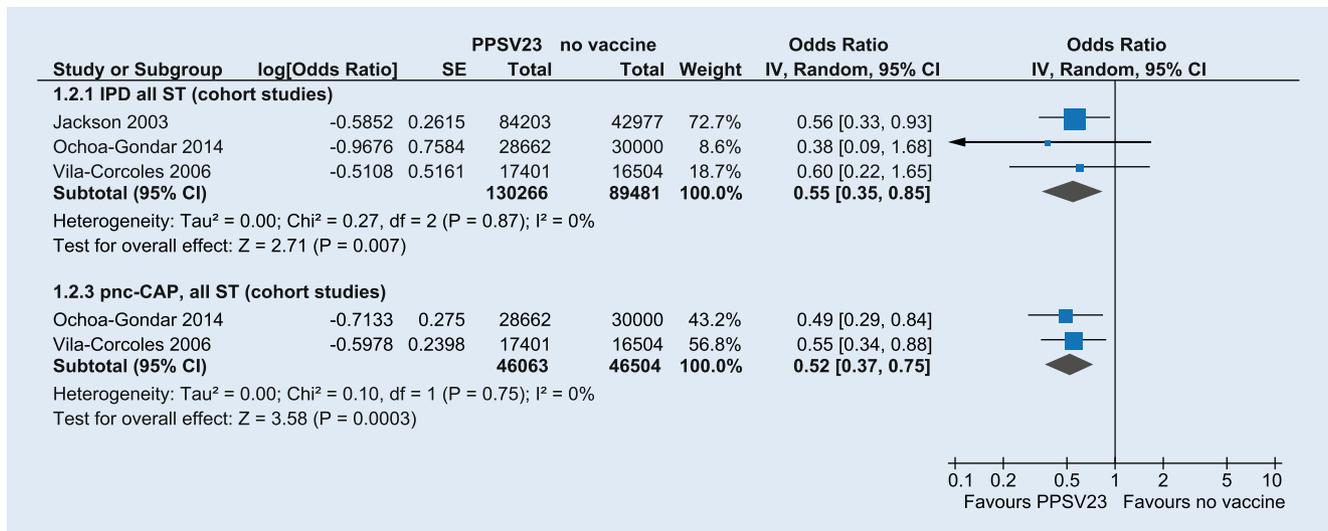


Abb. 1 ▲ Beispiel für eine Metaanalyse zur Impfstoffeffektivität: 23-valenter Pneumokokkenimpfstoff (PPSV23) gegen invasive Pneumokokkenenerkrankungen (IPD). *ST* Serotypen, *pnc-CAP* community-acquired pneumonia, *CI* confidence interval, *IV* inverse variance, *SE* standard error (Ausschnitt; modifiziert nach [28])

Die „Einheiten der Analyse“ bei GRADE sind „bodies of evidence“ für Endpunkte, d. h., dass sich die Qualität der Evidenz jeweils auf Daten aus Studien zu einem Endpunkt bezieht [3, 4].

Unter Berücksichtigung des gesamten „Evidenzkörpers“ („body of evidence“) zu einem Endpunkt, d. h. aller Studien (und nicht nur einer individuellen Studie), wird den Ergebnissen der systematischen Literatursuche eine von vier Stufen der Evidenzqualität zugewiesen (von „sehr niedrig“ bis „hoch“). Evidenzkörper aus RCTs werden eingangs zunächst immer als „hoch“ eingestuft, während Evidenzkörper aus nichtrandomisierten Studien initial mit „niedriger Evidenzqualität“ bewertet werden. In die Bewertung der Evidenz für oder gegen eine Impfung gehen neben dem Studientyp die interne Validität (Verzerrungspotenzial), Inkonsistenz der Studienergebnisse, unzureichende Präzision der Schätzer und etwaige Indirektheit (z. B. bei Beurteilung des Outcomes über Surrogatparameter) ein, anhand derer die Evidenzqualität heruntergestuft werden kann. Bei Beobachtungsstudien mit a priori niedrigem Evidenzqualitätslevel besteht die Möglichkeit, die Qualität der Evidenz anhand von drei Kriterien herauf zu stufen (bei großer Effektstärke, Vorliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder wenn mögliche Confounder den Effekt vermindert hätten; [7–11]). Abschließend wer-

den die Ergebnisse der GRADE-Evidenzbewertung in tabellarischer Form in einem sog. GRADE-Evidenzprofil zusammengefasst ([12]; s. ■ Tab. 2 für ein Beispiel).

Im Rahmen des Fragenkomplexes IV werden Aspekte der Impfstrategie analysiert. Hierbei geht es z. B. darum, zu errechnen, wie viele Personen geimpft werden müssen, um einen Fall der entsprechenden impfpräventablen Erkrankung zu verhindern („number needed to vaccinate“). Außerdem werden mögliche positive Auswirkungen (z. B. Herdeneffekte), aber auch negative Konsequenzen (z. B. Replacement-Phänomene) einer Impfpflicht auf der Bevölkerungsebene untersucht. Zur Untersuchung solcher bevölkerungsbezogenen Auswirkungen einer Impfung verwendet die STIKO entsprechend internationaler Standards zunehmend mathematische Modellierungen. Diese werden entweder durch das RKI erstellt oder in Kooperation mit externen Partnern (z. B. Universitäten) erarbeitet.

Im Rahmen der Bearbeitung des Fragenkomplexes V (Implementierung) werden auf der Grundlage dieser epidemiologischen Modellierungen gesundheitsökonomische Modelle erstellt, mit denen verschiedene Impfstrategien hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität miteinander verglichen werden können. Für beide Aspekte der Modellierung hat die

STIKO ein Methodenpapier verabschiedet, welches im Rahmen eines mehrjährigen, vom BMG finanzierten Projektes entwickelt wurde. In dem Papier werden die methodischen Standards für diese Verfahren definiert und erläutert [13]. Außerdem wird im Fragenkomplex V die mögliche Akzeptanz der Impfung in der Bevölkerung und Ärzteschaft analysiert und die Evaluation der Impfung adressiert.

Der abschließende Fragenkomplex VI thematisiert das öffentliche Interesse an einer Impfpflicht und nimmt eine Gesamtbewertung im Sinne einer epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse vor.

Auf der Grundlage dieser Evidenzaufarbeitung bereitet die STIKO-AG einen Beschlussentwurf vor. Grundsätzlich werden hierfür zwei Kategorien verwendet:

- Die STIKO beschließt, die Impfung in die Impfpflichten aufzunehmen.
- Die STIKO beschließt, die Impfung *nicht* in die Impfpflichten aufzunehmen.

Dieser Beschlussentwurf wird der STIKO zur Abstimmung vorgelegt. Hat die Mehrheit der berufenen STIKO-Mitglieder dem Beschlussentwurf zugestimmt, wird der Beschlusstext zusammen mit der auf Basis der Evidenzaufarbeitung erar-

Tab. 2 Beispiel für ein GRADE-Evidenzprofil: Effektivität des 23-valenten Pneumokokkenimpfstoffes gegen invasive Pneumokokkenkrankungen (Ausschnitt)

| Qualitätsbeurteilung | | Studiengröße (Fälle/Personenjahre) | | | | | | Effekt | | Qualität | Wichtigkeit | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------|-----------------|------------------|---------------------------------------|---|----------------|-------------|
| | | Andere | Impfung | Keine Impfung | Relativ (95% Konfidenzintervall) | Absolut | | | | | | |
| Invasive Pneumokokkenkrankung; alle Serotypen (Nachbeobachtungszeit: 2–3 Jahre) | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Studien | Design | Verzerrungsrisiko | Inkonsistenz | Indirektheit | Impräzision | Andere | Impfung | Keine Impfung | Relativ (95% Konfidenzintervall) | Absolut | Qualität | Wichtigkeit |
| 4 | Randomisierte kontrollierte Studie | Kein schweres Verzerrungsrisiko | Keine schwere Inkonsistenz | Keine schwere Indirektheit | schwer | keine | 3/22282 (0,01%) | 13/21308 (0,06%) | Relatives Risiko: 0,27 (0,08 bis 0,9) | 445 weniger pro 1.000.000 (61 weniger bis 561 weniger) | ⊕⊕⊕O Mässig | Kritisch |
| Pneumokokken-Pneumonie (Nachbeobachtungszeit: 2–3 Jahre) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomisierte kontrollierte Studie | Kein schweres Verzerrungsrisiko | Keine schwere Inkonsistenz | schwer | Keine schwere Impräzision | keine | 14/1940 (0,72%) | 42/1947 (2,2%) | Relatives Risiko: 0,36 (0,2 bis 0,65) | 13.806 weniger pro 1.000.000 (7550 weniger bis 17257 weniger) | ⊕⊕⊕O Mässig | Kritisch |

beiteten wissenschaftlichen Begründung in ein sechswöchiges Stellungnahmeverfahren gegeben. Hierbei werden betroffene Fachgesellschaften (z. B. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin), die obersten Landesgesundheitsbehörden und die Geschäftsstelle des G-BA um Stellungnahme zu der Impfpflicht gebeten. Nach Eingang der Stellungnahmen und abschließender Beratung stimmt die STIKO endgültig über die Empfehlung ab. Mittels einer Vorabinformation wird die verabschiedete Empfehlung innerhalb von 14 Tagen nach der Sitzung auf der Webseite der STIKO und in den Impfnews der STIKO@rki-App publiziert.

Die gesammelten STIKO-Empfehlungen werden jährlich im August aktualisiert und als Online- sowie als Printversion im Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht. Seit 2016 werden die Empfehlungen zusätzlich im Pocketbuchformat veröffentlicht und digital in der kostenlosen STIKO@rki-App zur Verfügung gestellt. Die Hintergrundpapiere zu neuen oder aktualisierten Impfeempfehlungen werden in englischer Sprache im Bundesgesundheitsblatt und in deutscher Sprache im Epidemiologischen Bulletin publiziert.

Bisherige Erfahrungen

Seitdem die neue SOP zur Aufarbeitung der Datenbasis für die Entscheidungen der STIKO angewendet wird, sind verschiedene Fragestellungen mit ihrer Hilfe bearbeitet worden. Die SOP wurde sowohl benutzt, um die Evidenz für neue Empfehlungen neu zugelassener Impfstoffe aufzuarbeiten, als auch für die Anpassung bereits bestehender Empfehlungen. **Tab. 3** gibt hierzu einen Überblick. Erstmals wurde das methodische Vorgehen 2013 bei der Entscheidung über die Empfehlung zu zwei neu zugelassenen Impfstoffen als Standardimpfung zur Verhinderung von Rotavirus-Gastroenteritiden bei Säuglingen berücksichtigt. Nachdem 2013 ein Meningokokken-B-Impfstoff neu zugelassen worden war, wurde die SOP genutzt, um über eine Indikationsimpfung von gesundheitlich besonders gefährdeten Personen mit Im-

Tab. 3 Übersicht zu Impfempfehlungen, die seit 2013 unter Anwendung der STIKO-SOP erarbeitet wurden

| Erscheinungsjahr | Thema | Thematische Einordnung | GRADE-Evidenzqualität für Wirksamkeit | GRADE-Evidenzqualität für Sicherheit | Englischsprachige Publikation im Bundesgesundheitsblatt bzw. Ärzteblatt | Publikation in deutscher Sprache im Epidemiologischen Bulletin |
|---------------------|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| 1 2013 | Rotavirusstandardimpfung von Säuglingen | Neuer Impfstoff | Hoch | Moderat | [16] | [17] |
| 2 2013 | Empfehlung zum Influenzalebendimpfstoff für Kinder von 12 bis 17 Jahren | Zusätzlicher Impfstoff mit neuem Wirkprinzip | 2–6 Jahre: moderat | Moderat | [18] | [19] |
| 7–17 Jahre: niedrig | | | | | | |
| 3 2013 | Indikationsimpfung gegen Hepatitis B sowie Postexpositionsprophylaxe (PEP) | Anpassung der Indikationsliste | Sehr niedrig ^a | Nicht bewertet | [20] | [21] |
| 4 2014 | Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen humane Papillomviren | Anpassung des Impfalters | Sehr niedrig ^b | Nicht bewertet | [22] | [23] |
| 5 2015 | Änderung der Pneumokokkenimpfempfehlung für Säuglinge | Verkürztes Impfschema | Moderat | Nicht bewertet | Keine | [24] |
| 6 2015 | Meningokokken-B-Impfstoff bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokkenkrankungen | Neuer Impfstoff | Niedrig | Sehr niedrig | [25] | [26] |
| 7 2016 | Aktualisierung der Pneumokokkenimpfempfehlung für Senioren | Aktualisierung | Moderat | Sehr niedrig | [27] | [28] |
| 8 2017 | Nichtempfehlung der Herpes-Zoster-Lebendimpfung | Neuer Impfstoff | Niedrig | Niedrig | [29] | [30] |
| 9 2018 | Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs | Impfstoff mit erweiterter Antigenkomposition | Sehr niedrig | Moderat | Keine | [31] |
| 10 2018 | HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9–14 Jahren | Neue Indikationsgruppe | Sehr niedrig | Moderat | [32] | [33] |

^aBewertet wurde die Evidenz zur Dauer des Impfschutzes, gemessen als Endpunkt „Impfdurchbruch“ nach erfolgreicher Grundimmunisierung ohne Auffrischung

^bBewertet wurde die Evidenz zur Dauer des Impfschutzes, gemessen anhand der Endpunkte „persistierende HPV-Infektion“ bzw. „CIN (Cervicale Intraepitheliale Neoplasie) 2+“

mundefizienz zu entscheiden. Außerdem wurde die SOP genutzt, um die Evidenz für Adaptationen bestehender Empfehlungen bereitzustellen. Folgende Beispiele seien hierfür erwähnt:

- Empfehlung eines *neuen Impfschemas*: Umstellung der Pneumokokkenimpfung im Säuglingsalter von einem 3 + 1- auf ein 2 + 1-Schema;
- Empfehlung eines *neuen Impfalters*: Herabsetzung des Impfalters von 12–17 Jahre auf 9–14 Jahre bei der HPV-Impfempfehlung von Mädchen;
- *präferenzielle Empfehlung* eines neuen Impfstoffs: Empfehlung des lebensdattenuierten Influenzaimpfstoffs (LAIV) für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–6 Jahren;
- Empfehlung für eine *neue Indikationsgruppe*: HPV-Impfung von Jungen.

Mit der Nichtempfehlung der Herpes-Zoster-Lebendimpfung 2017 hat die STIKO erstmals auch eine negative Entscheidung zu einer Impfung mit der zugehörigen wissenschaftlichen Begründung nach SOP publiziert. Bevor die neue Methodik etabliert worden war, wurde die wissenschaftliche Grundlage der Entscheidungen gegen die Empfehlung einer Impfung nicht öffentlich bekannt gemacht. Insgesamt hat die neue Methodik dazu beigetragen, die Arbeitsprozesse besser zu strukturieren, die wissenschaftlichen Begründungen qualitativ zu verbessern und zu vereinheitlichen, die Entscheidungen transparenter zu machen und den wissenschaftlichen Austausch mit nationalen und internationalen Akteuren (z. B. anderen nationalen Impfkommissionen oder überregionalen Komitees der WHO) zu intensivieren.

Von der Evidenz zur Empfehlung

Wie oben dargestellt, sieht der Fragenkatalog der STIKO-SOP vor, dass neben der Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung eine Reihe weiterer Aspekte bei der Entscheidungsfindung der STIKO berücksichtigt werden, so z. B. gesundheitsökonomische Vergleiche einzelner Impfstrategien, die Integration der Impfung in den Impfkalender sowie Aspekte der Umset-

zung inkl. der möglichen Akzeptanz der Impfung in der Ärzteschaft und der Bevölkerung. Diese Fragestellungen wurden in den vergangenen Jahren im Rahmen der Evidenzauflistung und -darstellung weniger formal adressiert als Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Hier stellt sich die Frage, ob durch eine stärker strukturierte und transparentere Darstellungsweise eine bessere Nachvollziehbarkeit des Weges von der Evidenz zur Entscheidung erreicht werden kann.

Beim Weg von der aufgearbeiteten Evidenz zur Entscheidung wendet die STIKO die Grundprinzipien der GRADE-Methodik an. Wie in **Tab. 3** verdeutlicht, sieht GRADE vor, dass die Bewertung der Evidenzqualität und die Formulierung der Empfehlung zwei voneinander getrennte Prozesse sind. Somit kann auch bei niedriger Evidenzqualität eine Entscheidung für eine Impfeempfehlung getroffen werden. Grund hierfür ist, dass, wie oben erläutert, neben der Evidenzqualität eine Vielzahl weiterer Faktoren (z. B. Epidemiologie und Schwere der Erkrankung, Herdeneffekte, Implementierbarkeit der Impfung) in den Entscheidungsprozess einfließen.

Die STIKO hat vor einiger Zeit damit begonnen, die Verwendung von GRADE-Evidence-to-Decision (GRADE-EtD)-Tabellen [14] für die Erstellung ihrer Impfeempfehlungen zu erproben. Die GRADE-EtD-Tabellen sind in sechs Domänen unterteilt, deren Inhalte im Prozess der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden sollen. Hierzu gehören z. B. eine Abwägung von Nutzen und Schaden der Impfung, Fragen zur Akzeptanz und Implementierbarkeit sowie Fragen zur Ressourcennutzung bzw. Kosten-Nutzen-Relation und ein möglicher Beitrag der Impfeempfehlung zur Gerechtigkeit (Equity). In jeder Domäne werden eine oder mehrere Fragen gestellt, die jeweils durch Urteile (z. B. „Ja“ oder „wahrscheinlich Ja“ oder „unsicher“ oder „Nein“) beantwortet werden sollen. Zum Abschluss werden noch einmal alle potenziell positiven und negativen Folgen einer möglichen Impfeempfehlung gegeneinander abgewogen und die Entscheidung begründet. Die in diesem Prozess erarbeitete EtD-Tabelle (Beispiel siehe Onlinezusatzmaterial zu

diesem Beitrag) kann somit dazu dienen, sowohl den Diskussions- und Entscheidungsprozess zu leiten als auch das Ergebnis dieses Prozesses transparent abzubilden.

Die Verwendung von DECIDE-Tabellen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung ist durch die STIKO in den zurückliegenden drei Jahren bereits mehrfach erfolgreich erprobt worden, so zuletzt bei der Erarbeitung der Empfehlungen zur Herpes-Zoster-Impfung und zur Jungenimpfung gegen humane Papillomviren. Derzeit wird von der STIKO diskutiert, ob die Verwendung von EtD-Tabellen auch in der SOP adressiert werden sollte, sodass die Tabellen damit fester Bestandteil der STIKO-Methodik und ggf. auch zusammen mit der wissenschaftlichen Begründung publiziert werden.

Künftige Herausforderungen

Die bisherigen Erfahrungen der STIKO und der STIKO-Geschäftsstelle zeigen, dass die Implementierung einer evidenzbasierten Vorgehensweise für die Erstellung von Impfeempfehlungen mit einem erheblichen personellen und zeitlichen Aufwand verbunden ist. Allein für die Durchführung eines kompletten systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung werden, je nach Komplexität der Fragestellung und Umfang der publizierten Evidenz, von der Erstellung des Reviewprotokolls bis zum Abschluss der Datenauswertung zwischen 6 und 24 Monate benötigt. Hierbei müssen einige Kernarbeitsschritte (Literaturscreening, Datenabstraktion, Bewertung des Verzerrungsrisikos in den Einzelstudien) von mindestens zwei Wissenschaftlern parallel durchgeführt werden. Vor dem Hintergrund stellt sich die Frage, ob dieser Prozess verkürzt bzw. vereinfacht werden kann, ohne dass es zu einer Minderung der Ergebnisqualität kommt.

Ein möglicher Weg könnte die Verwendung von bereits existierenden systematischen Reviews sein. Die Nutzung vorhandener, d. h. durch andere Arbeitsgruppen erstellter systematischer Reviews wird demgemäß auch in der SOP der STIKO als mögliche Vorgehensweise

genannt. Entscheidend hierbei ist, dass es sich um aktuelle und qualitativ hochwertige Reviews handelt. In einem vom RKI koordinierten Methodenprojekt wurden verschiedene Varianten der Verwendung von systematischen Reviews (Verwendung des gesamten Reviews, Verwendung nur der Suchergebnisse, Aktualisierung der Suchergebnisse etc.) untersucht [15]. Künftig könnte auch eine verstärkte internationale Zusammenarbeit von Impfkommisionen in diesem Bereich zu einem Austausch vorhandener Reviews bzw. der gemeinsamen Erstellung von systematischen Reviews zu Impfungen oder der Erstellung von generischen Transmissionsmodellen führen, die dann jeweils an die lokale Epidemiologie adaptiert werden müssen.

In den Bereich der zukünftigen Herausforderungen könnte auch die verstärkte Berücksichtigung ethischer Aspekte gehören. So wurden beispielsweise in der Wissenschaftlichen Begründung der Empfehlung zur HPV-Impfung für Jungen Fragen der Gleichbehandlung (Equity) im Sinne der Geschlechtergerechtigkeit adressiert.

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Harder

Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention
Seestraße 10, 13353 Berlin, Deutschland
hardert@rki.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Harder, J. Koch, R. von Kries und O. Wichmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Wichmann O, Koch J, Rieck T, Siedler A (2018) Impfprävention in Deutschland: Ein Überblick zu den Entwicklungen der letzten 25 Jahre. Public Health Forum 26:260–265
2. Matysiak-Klose D, Ahmed F, Ducloux P et al (2012) Report on the 1st international workshop on procedures for the development of evidence-based vaccination recommendations, Berlin, Germany, 22–23 November 2010. Vaccine 30:2399–2404

3. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A (2011) GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 64:380–382
4. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H (2012) GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:357–368
5. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H (2012) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:369–376
6. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H (2012) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:449–456
7. Kulig M, Perleth M, Langer G et al (2012) GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence: imprecision. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:677–688
8. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H (2012) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—limitations of clinical trials (risk of bias). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:457–469
9. Nolting A, Perleth M, Langer G et al (2012) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence: publication bias. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:670–676
10. Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann HJ (2012) GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:733–744
11. Rasch A, Perleth M, Langer G et al (2012) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106:745–753
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394
13. Stiko/SI, Robert Koch-Institut (2016) Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/methoden_node.html. Zugriffen: 21. Jan. 2019
14. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J et al (2016) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction. *BMJ* 353:i2016
15. Harder T, Remschmidt C, Haller S, Eckmanns T, Wichmann O (2016) Use of existing systematic reviews for evidence assessments in infectious disease prevention: a comparative case study. *Syst Rev* 5:171
16. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C et al (2013) Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:957–984
17. Robert Koch-Institut (2013) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen. *Epidemiol Bull* 2013(35):349–361
18. Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C et al (2013) Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2–6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:1557–1564
19. Robert Koch-Institut (2013) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza. *Epidemiol Bull* 2013(36/37):365–370
20. Harder T, Remschmidt C, Falkenhorst G et al (2013) Background paper to the revised recommendation for hepatitis B vaccination of persons at particular risk and for hepatitis B postexposure prophylaxis in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:1565–1576
21. Robert Koch-Institut (2013) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B. *Epidemiol Bull* 2013:371–381
22. Delere Y, Wichmann O, Klug SJ et al (2014) The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 111:584–591
23. Robert Koch-Institut (2014) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen humane Papillomviren. *Epidemiol Bull* 2014:343–347
24. Robert Koch-Institut (2015) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge. *Epidemiol Bull* 2015:377–391
25. Hellenbrand W, Koch J, Harder T et al (2015) Background paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:1314–1343
26. Robert Koch-Institut (2015) Wissenschaftliche Begründung: Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epidemiol Bull* 2015:393–410
27. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T et al (2016) Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 59:1623–1657
28. Robert Koch-Institut (2016) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epidemiol Bull* 2016:351–383
29. German Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute (2017) Background paper to the decision not to recommend a standard vaccination with the live attenuated herpes zoster vaccine for the elderly in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60:1162–1179
30. Robert Koch-Institut (2017) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung, die Herpes-zoster-Lebendimpfung nicht als Standardimpfung zu empfehlen. *Epidemiol Bull* 2017:391–410
31. Robert Koch-Institut (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung des quadrivalenten saisonalen Influenzaimpfstoffs. *Epidemiol Bull* 2018:19–28
32. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T et al (2018) Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:1170–1186
33. Robert Koch-Institut (2018) Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiol Bull* 2018:233–250