



Interpretationshilfe zur GRADE-Methodik

STIKO-Geschäftsstelle |
Fachgebiet Impfprävention

Hintergrund

- STIKO verwendet seit 2011 eine aktualisierte Methodik
- Die folgenden Folien sollen als Interpretationshilfe für STIKO-Mitglieder dienen, wenden sich aber auch an alle anderen Interessierten, die die Anwendung der neuen Methodik in einem kurzen Überblick verstehen wollen.
- Für weitergehende Literatur: s. Folie 18

Kernelemente der Methodik

- Darstellung gepoolter Effektschätzer
- *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Methodik*
 - GRADE-Evidenzprofil
 - Bewertung der Endpunkte
 - Qualität der Evidenz
 - Herabstufung der Evidenzqualität
 - Heraufstufung der Evidenzqualität

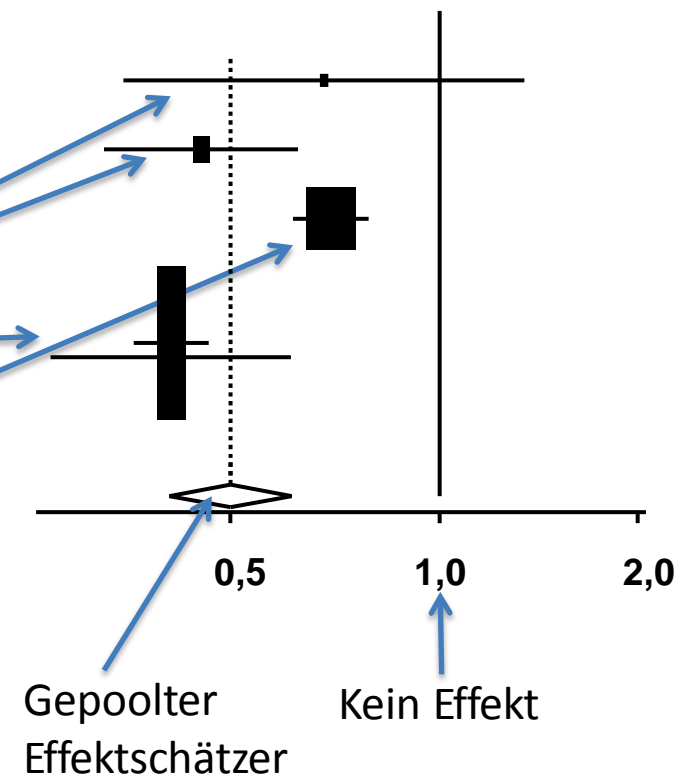


Interpretation gepoolter Effektschätzer

- Forest plot: Abbildung der Einzelstudien + gepoolter Schätzer

- Beurteilung des forest plots:

- Breite der Konfidenzintervalle?
- Überlappung der Konfidenzintervalle?
- Starker Einfluss einzelner Studien?
- Hohe oder niedrige Heterogenität (Streuung der Schätzer; s. Folie 11)





Vom systematischen Review zu GRADE

- Grundlage der Evidenzbewertung: systemat. Review
- Daten aus systematischem Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung: ggf. Metaanalyse
- Metaanalyse: Errechnung zusammengefasster (gepoolter) Schätzer, getrennt nach Studiendesigns
- Schätzer (einzeln/gepoolt) sind Grundlage für GRADE



GRADE-Evidenzprofil

IV. Gründe für Heraufstufung

III. Gründe für Herabstufung

Gepoolte Effektschätzer

Author(s): STIKO AG "Disease X"
 Date: 2011-10-20
 Question: Should Vaccination X vs no vaccination be used in children below 5 years of age?
 Settings: Germany
 Bibliography:

Quality assessment							Summary of findings					
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
							Vaccination X	no vaccination	Relative (95% CI)	Absolute		
Death due to Disease X												
3	randomised trials	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	2/400 (0.5%)	8/400 (2%)	RR 0.25 (0.04 to 1.26)	15 fewer per 1000 (from 19 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Hospitalization due to Disease X												
5	observational studies	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	very strong association ³	100/7000 (1.4%)	700/8000 (8.8%)	RR 0.15 (0.12 to 0.19)	74 fewer per 1000 (from 71 fewer to 77 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

¹ Moderate inconsistency/heterogeneity in the effect between the 3 included studies
² 95%CI of the pooled analysis of the Risk Ratio includes 1
³ Large effect (pooled vaccine effectiveness in preventing hospitalization: 83%)

II. Evidenzqualität pro Endpunkt

Erklärende Fußnoten

I. Bewertung der Endpunkte

geordnet nach Endpunkten



I. Bewertung der Endpunkte

- Bewertung auf einer Skala von 1 – 9:
 - 7 – 9:kritisch (essentiell) (critical)
 - 4 – 6:wichtig (important)
 - 1 – 3:von begrenzter Bedeutung (of limited importance)
- Bewertung vor dem Review, ggf. re-ranking nach Review
- „Kritische“ Endpunkte sind entscheidend für das Level der Gesamtevidenz

➔ Wichtig: bewertet wird Bedeutung des Endpunktes für Entscheidung zur Impfempfehlung, nicht Bedeutung im Rahmen der Erkrankung (z.B.: Endpunkt Tod nicht „critical“, wenn sehr selten auftritt und damit präventabel wäre) !

II. Evidenzqualität pro Endpunkt

= wie sicher sind wir, dass der beobachtete Effekt den wahren Effekt abbildet?

++++ hohe Qualität	= der wahre Effekt liegt sehr wahrscheinlich nahe dem Effektschätzer
+++ moderate Qualität	= der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe dem Effektschätzer
++ niedrige Qualität	= der wahre Effekt könnte sich substantiell vom Effektschätzer unterscheiden
+ sehr niedrige Qualität	= der wahre Effekt ist wahrscheinlich substantiell vom Effektschätzer verschieden

➔ Wichtig: bewertet wird die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz pro Endpunkt (nicht die einer einzelnen Studie) !



III. Gründe für Herabstufung der Qualität der Evidenz

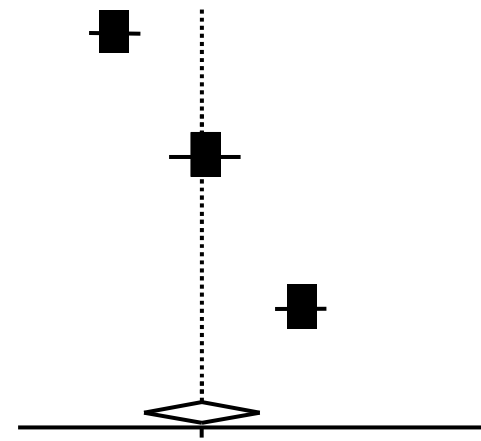
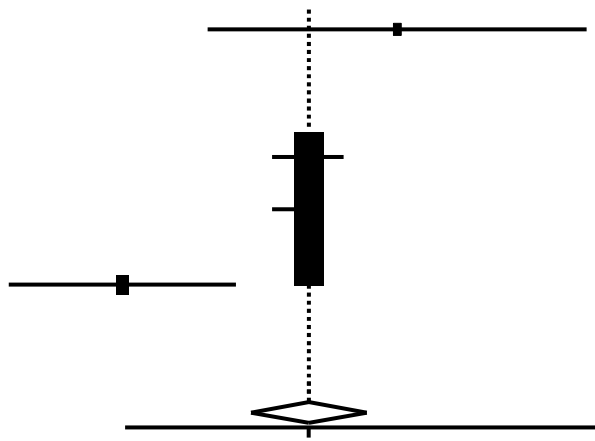
- a) Risiko für Bias (risk of bias)
- b) Heterogene Ergebnisse (inconsistency)
- c) Indirekte Evidenz (indirectness)
- d) Fehlende Präzision des Schätzers (imprecision)
- e) Publikationsbias (publication bias)

III. Herabstufung: a) Risiko für Bias

- RCTs: fehlende / mangelhafte Verblindung
 - RCTs und Beobachtungsstudien: hohes lost-to-follow up
 - RCTs und Beobachtungsstudien: selektives Berichten
 - Beobachtungsstudien: Konfounder nicht berücksichtigt
 - Fall-Kontroll-Studien: recall bias
 - Etc.
- ➔ **Wichtig: Herabstufung nur, wenn Risiko für Bias substantiell und relevant für den Effektschätzer ist !**

III. Herabstufung: b) Heterogenität

- Heterogene Schätzer
- Nicht überlappende 95% CIs



I^2 als Heterogenitätsmaß (in %)

- zwischen 0% (keine H.) und 100% (maximale H.)

**→ Wenn Heterogenität groß und nicht erklärbar:
Herabstufung empfohlen !**

III. Herabstufung: c) Indirekte Evidenz

- Indirekt hinsichtlich der Population
 - Bsp.: Impfung für Kinder; Daten vorhanden für: Erwachsene
 - Indirekt hinsichtlich der Intervention
 - Bsp.: rekombinante Vakzine; Daten vorhanden für: plasmabasierte Vakzine
 - Indirekt hinsichtlich des Endpunktes
 - Bsp.: Impfziel: Erkrankung verhindern; Daten vorhanden für: Seromarker
 - Indirekt hinsichtlich der Vergleichsgruppe
 - Bsp.: Impfung A vs. B; Daten vorhanden für: A vs. Plazebo, B vs. Plazebo
- ➔ Wichtig: Herabstufung nur, wenn die Indirektheit substantiell und relevant für den Effektschätzer ist !



III. Herabstufung: d) Fehlende Präzision

- Beurteilung der Präzision des gepoolten Effektschätzers mittels:
 - 95% Konfidenzintervall: schließt es die „kein Effekt“- Linie ein? Klinische Relevanz?
 - Berechnung der optimal information size (OIS): ist die Gesamtzahl der Patienten in der Metaanalyse kleiner als es eine adäquat gepowerte Einzelstudie erfordern würde (Poweranalyse notwendig)?
- ➔ Wenn eines der beiden Kriterien erfüllt:
Herabstufung der Qualität empfohlen !

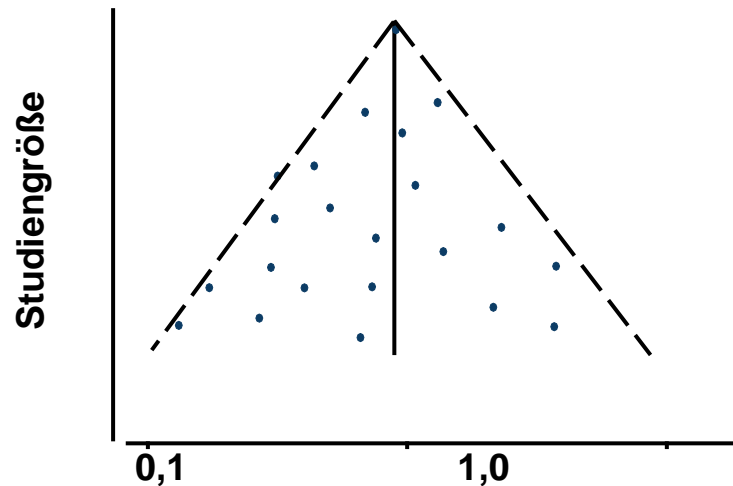


III. Herabstufung: e) Publikationsbias

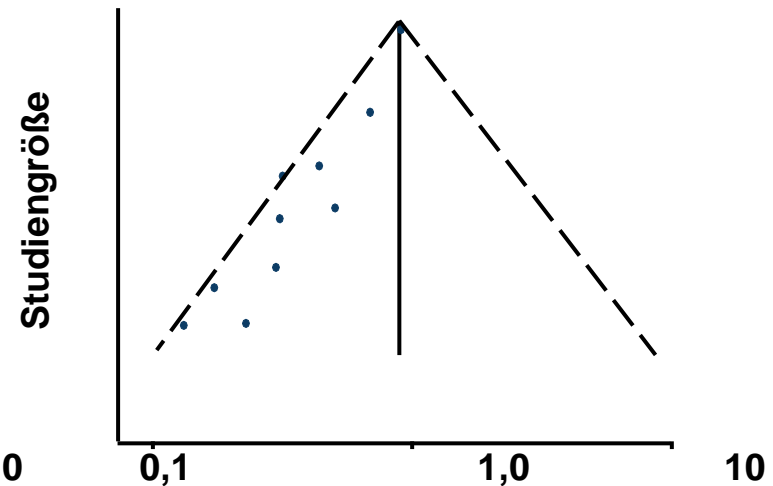
- Frage 1: Besteht eine Beziehung zwischen Studiengröße und Effektgröße ?

→ wenn ja: Herabstufung empfohlen !

Funnel plot: ohne Publikationsbias



Funnel plot: mit Publikationsbias



- Frage 2: Zeigen kleine, industriegesponsorte Studien stärkere Effekte?

→ wenn ja: Herabstufung empfohlen !

IV. Gründe für Heraufstufung der Qualität der Evidenz

- Großer Effekt (large effect)
 - Bsp.: Impfeffektivität > 50% (+1), Impfeffektivität > 80% (+2)
 - Evidenz für Dosis-Wirkungsbeziehung (dose response)
 - Bsp.: Beziehung zwischen Impfquote und Krankheitslast in Population
 - Mögliches Confounding führt zur Unterschätzung des wahren Effekts (residual confounding would reduce the effect)
- ➔ **Wichtig: Heraufstufung nach vorangegangener Herabstufung in RCTs nur in Ausnahmefällen!**



Stellung von GRADE im Arbeitsprozess

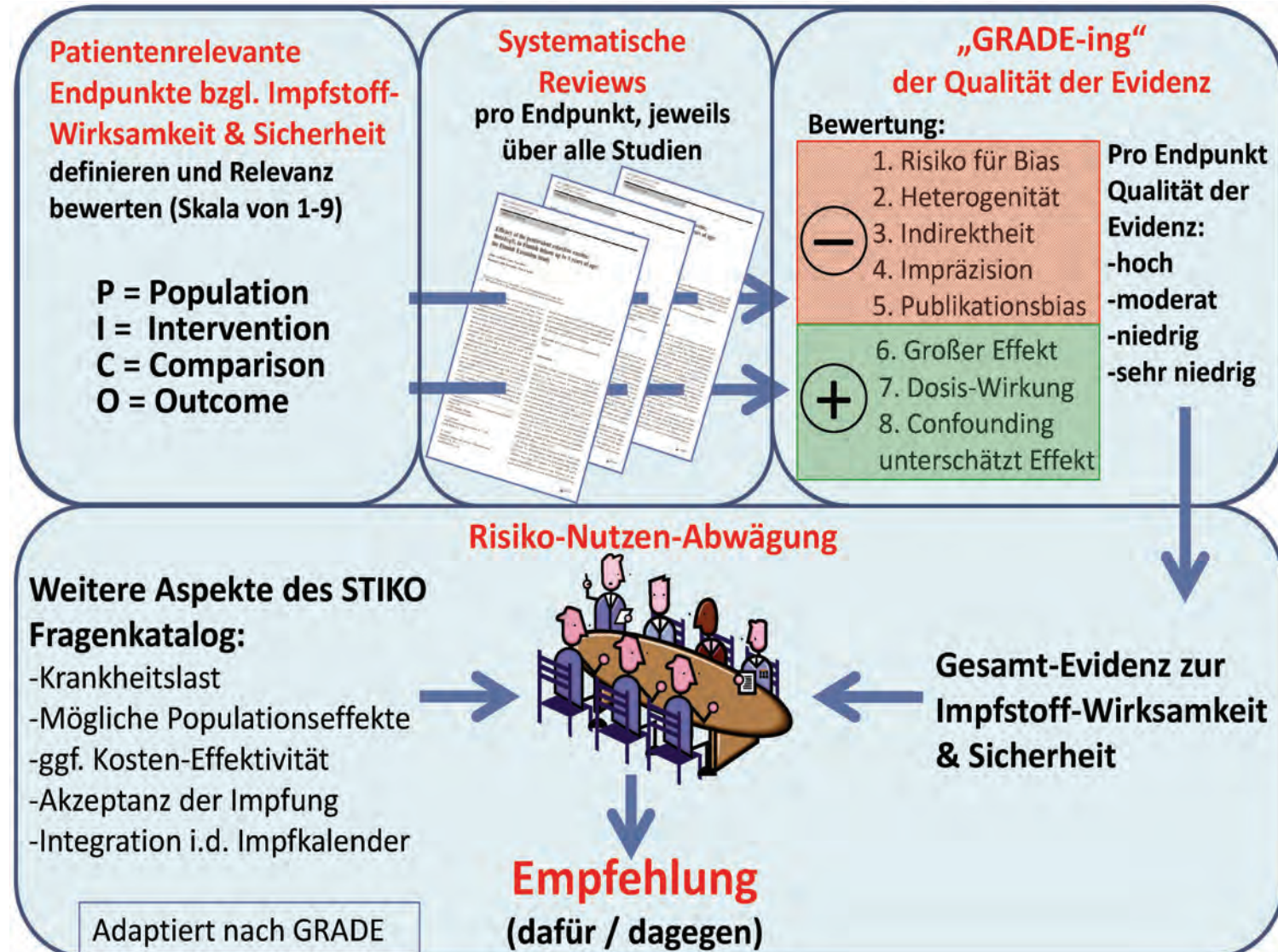
STIKO-Fragenkatalog mit Fragekomplexen zu:

- Erreger: Charakteristika, Epidemiologie
- Zielkrankheit: Krankheitslast etc.
- **Impfstoff: Wirksamkeit und Sicherheit**
- Impfstrategie: Impfziele, notwendige Impfquoten etc.
- Implementierung: Umsetzbarkeit etc.

GRADE



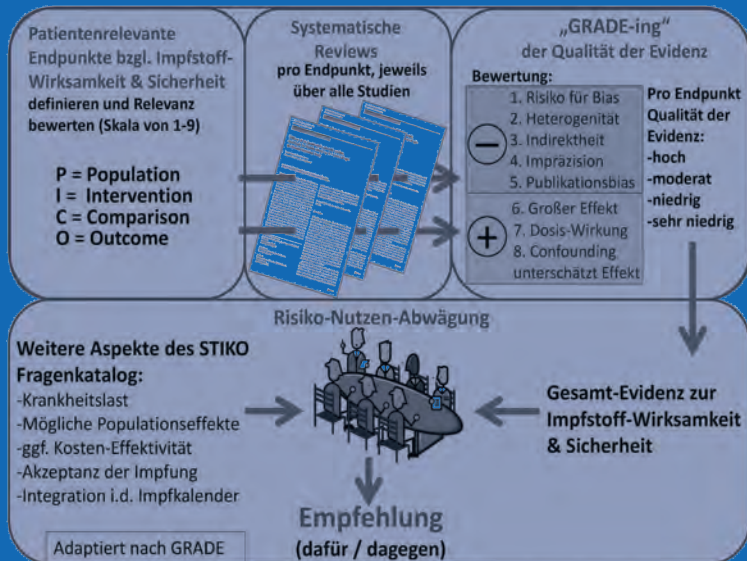
Von der Evidenz zur Empfehlung





Weiterführende Literatur (deutsch)

- Schünemann, H.: Integrative Beurteilung der Evidenz im Gesundheitssystem: das GRADE System. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) 103 (2009) 261 – 268.
- Schünemann, H.: GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung. Beschreibung des Systems und Lösungsbeitrag zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) 103 (2009) 391 – 400.
- Langer, G.; Meerpohl, J.J.; Perleth, M.; Gartlehner, G.; Kaminski-Hartenthaler, A.; Schünemann, H.: GRADE-Leitlinien: Artikelserie. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (ab 106 (2012) 357 – 368, fortlaufend).



Geschäftsstelle der Ständigen
Impfkommission
beim Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Impfprävention
Seestraße 10
13353 Berlin
E-Mail: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de