

Verabschiedet am 10.11.2011 | Version 3.1 , Stand: 14.11.2018

Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen

Zitierhinweis:

STIKO (2018), *Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen* Version 3.1 (Stand: 14.11.2018), Berlin

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
TABELLENVERZEICHNIS UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
1 EINLEITUNG UND ZUSAMMENFASSENDE ÜBERBLICK	1
2 PRIORISIERUNG VON ZU BEARBEITENDEN FRAGESTELLUNGEN	1
3 BETEILIGUNG UND AUFGABEN	2
3.1 STIKO	2
3.2 STIKO-ARBEITSGRUPPEN	2
3.3 GESCHÄFTSSTELLE DER STIKO (GS)	3
4 FRAGENKATALOG DER STIKO	3
<i>I. Fragenkomplex zur Relevanz</i>	4
<i>II. Fragenkomplex zum Erreger</i>	4
<i>III. Fragenkomplex zur Zielkrankheit</i>	4
<i>IV. Fragenkomplex zum Impfstoff / zu Impfstoffen</i>	4
<i>V. Fragenkomplex zur Impfstrategie</i>	5
<i>VI. Fragenkomplex zur Implementierung einer Impfeempfehlung</i>	5
<i>VII. Abschließende Bewertung</i>	5
5 FORMULIERUNG DER IMPFZIELE	5
6 IDENTIFIZIERUNG UND FORMULIERUNG VON PICO-FRAGEN	6
7 SYSTEMATISCHE LITERATURERECHERCHE	6
8 IDENTIFIZIERUNG VON RELEVANTEN STUDIEN FÜR DIE ANALYSE	7
8.1 DOKUMENTATION DER ERGEBNISSE DER SUCHSTRATEGIEN	8
9 EXTRAKTION UND BEWERTUNG VON INFORMATIONEN AUS EINGESCHLOSSENEN EINZELNEN STUDIEN ...	8
10 INFORMATIONSSYNTHESE	8
10.1 BEWERTUNG DER VORLIEGENDEN EVIDENZ ZU DEN PICO-FRAGEN NACH GRADE	8
10.2 WEITERE BEWERTUNGEN VON STUDIEN	9
11 SYNTHESE DER ERGEBNISSE UND ENTSCHEIDUNGSFINDUNG	10
12 PUBLIKATION	10
13 LITERATURHINWEISE	11
14 ANLAGEN	III

Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der Kriterien zur Herabstufung oder Heraufstufung der Qualität der Evidenz zu definierten Endpunkten basierend auf der Bewertung des „Body of Evidence“9

Abbildung 1 Schema der einzelnen Schritte zur Erstellung einer Impfpfempfehlung durch die STIKO...3

1 Einleitung und zusammenfassender Überblick

In der vorliegenden Standardvorgehensweise (SOP) werden die einzelnen methodischen Schritte dargestellt, die bei der Entwicklung einer neuen Impfpfempfehlung durch die STIKO angewendet werden. Bei der Aktualisierung einer bestehenden Impfpfempfehlung hängt es von der Art und dem Umfang der beabsichtigten Änderung ab, welche Schritte der SOP in welchem Maß durchlaufen werden. Über etwaige Einschränkungen des Fragenkatalogs entscheidet die beauftragte Arbeitsgruppe (AG) in Abstimmung mit der STIKO. Die SOP ist eine Handlungsanweisung zur Unterstützung der STIKO bei der Erarbeitung von Impfpfempfehlungen. Das vorliegende Dokument gibt den jeweils aktuellen Stand der Diskussion wieder und wird, soweit erforderlich, aktualisiert.

Die STIKO führt bei der Erarbeitung von Impfpfempfehlungen in erster Linie eine Risiko-Nutzen-Bewertung durch. Dabei ist neben dem individuellen Nutzen für die geimpfte Person auch der Nutzen einer Impfung für die ganze Bevölkerung zu sehen, der durch Herdeneffekte erreicht werden kann und sogar in bestimmten Fällen die Eliminierung einer Erkrankung möglich macht. Es kann aber auch unerwünschte negative Effekte eines Impfprogramms auf Populationsebene geben (z.B. Replacement-Phänomene, Altersverschiebung der Krankheitslast), die bei der Entwicklung einer Impfpfempfehlung Berücksichtigung finden müssen. Gegebenenfalls können Ergebnisse von Kosten-Effektivitätsanalysen –sofern auf Deutschland anwendbar– in die Entscheidung mit einfließen.

Bei der Bewertung von Impfstoffen und der Erarbeitung von Impfpfempfehlungen wendet die STIKO die Methodik systematischer Übersichtsarbeiten im Sinne der Evidenzbasierten Medizin (EbM) an und bedient sich für die Erstellung der Empfehlungen des Ansatzes der „Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“ (kurz GRADE) Working Group.

Klassischerweise bewertet EbM Interventionen bei Patienten mit einem bestimmten Symptom oder einer bestimmten Erkrankung im Vergleich zu einer therapeutischen Alternative. Bei der Entwicklung einer neuen Impfpfempfehlung vergleicht die STIKO üblicherweise ein Szenarium „Impfung“ mit dem Szenarium „keine Impfung“ ggf. unter Berücksichtigung alternativer Präventionsmethoden.

Eine systematische Übersichtsarbeit nach den Kriterien der EbM gliedert sich in fünf Schritte, die auch bei der Entwicklung einer Impfpfempfehlung durch die STIKO Anwendung finden:

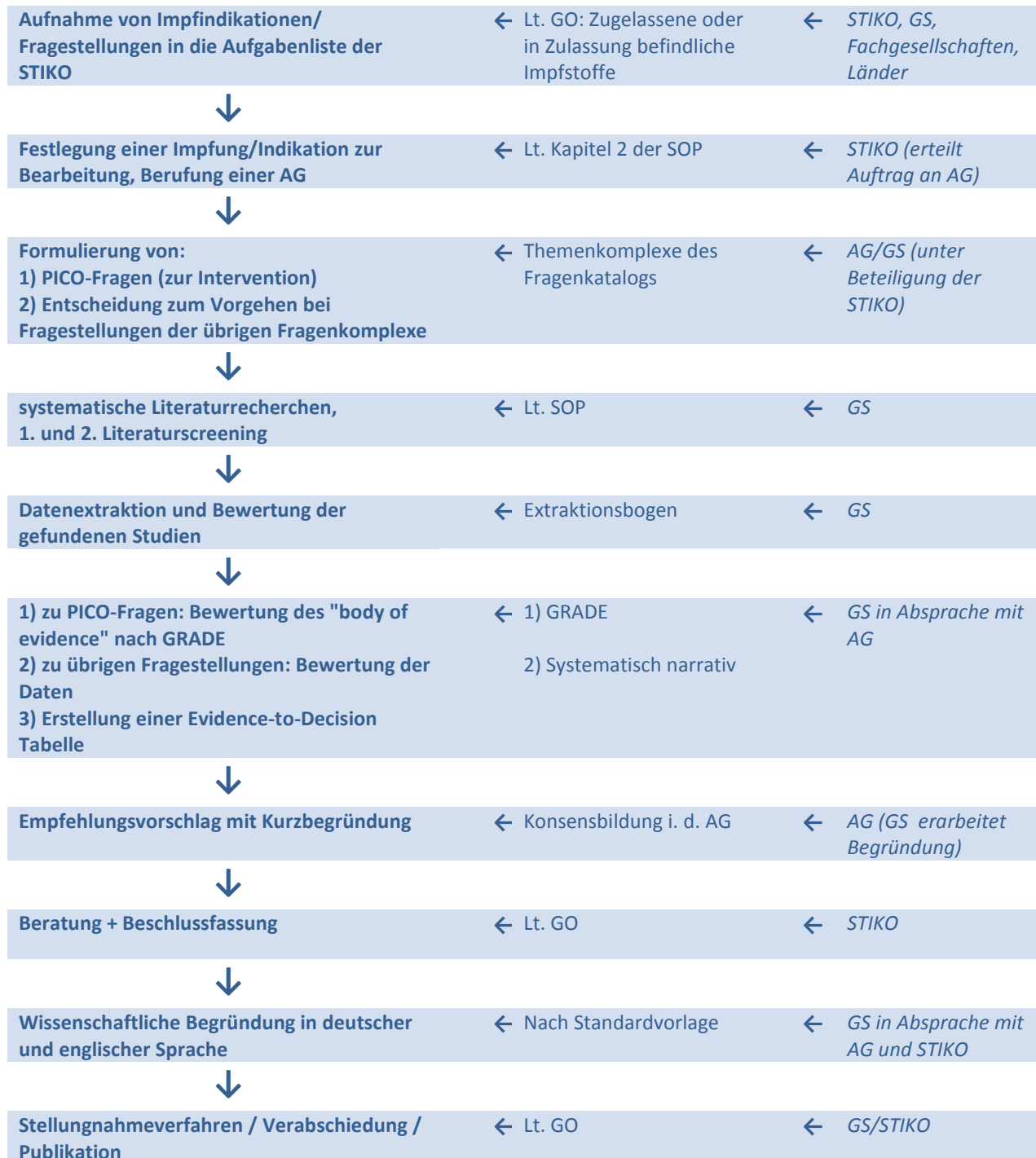
- I. Formulierung der Fragestellungen und Operationalisierung ihrer Bausteine;
- II. Systematische Literaturrecherche und Auswahl von relevanten Studien;
- III. Bewertung der Qualität der Evidenz der vorliegenden Literatur anhand definierter Kriterien;
- IV. Umsetzung der gewonnenen Einsichten in Abwägung der konkreten eigenen Situation (von der Evidenz zur Empfehlung);
- V. Evaluation der Umsetzung und ggf. Anpassung.

Ausgangspunkt für die Bewertung einer Intervention nach dem Vorgehen der EbM ist eine spezifische Fragestellung, die in der Regel für das Individuum oder eine spezifische Population (P) eine zu untersuchende Intervention (I) im Vergleich zu einer Alternativmaßnahme (C=comparison) in Bezug auf einen Endpunkt (O=outcome) der Maßnahme beinhaltet (sog. PICO-Frage). Dabei werden sowohl patienten- wie auch populationsrelevante Endpunkte untersucht.

EbM bezieht sich ausdrücklich auf die jeweils „beste verfügbare“ Evidenz. Als Goldstandard bei der Bewertung der Evidenz klinischer Interventionen gilt das Vorliegen einer systematischen Übersichtsarbeit zu randomisierten klinischen Studien (RCTs). Zu vielen Fragestellungen im Impfbereich liegen jedoch ausschließlich Daten aus epidemiologischen Beobachtungsstudien vor. Diese werden durch die GRADE-Methodik, wo immer sinnvoll, mit berücksichtigt. Die GRADE-Methodik eignet sich insbesondere für Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung.

Das folgende Schema stellt die einzelnen Schritte der Erstellung einer Impfempfehlung durch die STIKO mit der jeweiligen Methodik und Verantwortlichkeit zusammenfassend dar (in den Spalten von rechts nach links wird dargestellt: Wer, wie/wonach, was macht).

Abbildung 1 Schema der einzelnen Schritte zur Erstellung einer Impfempfehlung durch die STIKO.



GS: Geschäftsstelle, AG: Arbeitsgruppe der STIKO, GO: Geschäftsordnung der STIKO

2 Priorisierung von zu bearbeitenden Fragestellungen

Aufgrund der starken Dynamik auf dem Impfstoffmarkt sowie eingeschränkter personeller und finanzieller Ressourcen der STIKO und der STIKO-Geschäftsstelle ist eine Priorisierung hinsichtlich der zu bearbeitenden Fragestellungen und der zeitlichen Reihenfolge notwendig. Damit eine Fragestellung überhaupt in die Aufgabenliste der STIKO aufgenommen und bei einer Priorisierung berücksichtigt wird, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

Kriterien für die Berücksichtigung im Priorisierungsprozess:

- a) Verfügbarkeit eines Impfstoffs
 - Jeder zugelassene Impfstoff ist grundsätzlich Kandidat für Behandlung in der STIKO.
 - Bei Impfstoffen von besonderem öffentlichem Interesse kann die STIKO bereits eine Arbeitsgruppe etablieren und die Evidenzlage sichten, wenn der Impfstoff im Zulassungsprozess ist.
- b) Krankheitslast in Deutschland kann beurteilt werden
 - Inzidenz der Erkrankung (ggf. nach Altersgruppe oder Schweregrad)
 - Anzahl Todesfälle bzw. Mortalität/ Hospitalisierungen /Risiko für Langzeitfolgen
- c) Verfügbarkeit von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des/der Impfstoffe(s)
 - Wirksamkeitsstudien sollten zu Beginn der Bearbeitung möglichst im Rahmen eines peer-review Verfahrens publiziert sein.
 - Daten zur Reaktogenität und Komplikationen sollten zu Beginn der Bearbeitung möglichst im Rahmen eines peer-review Verfahrens publiziert sein.

In den Priorisierungsprozess müssen alle Fragestellungen aufgenommen werden, die einer systematischen Bearbeitung, entweder in einer eigenen STIKO Arbeitsgruppe oder in der STIKO-Geschäftsstelle, bedürfen. Dazu gehören sowohl die Entwicklung von neuen Impfeempfehlungen als auch die Aktualisierung von bestehenden Empfehlungen. Im Rahmen einer Priorisierung werden die in der Aufgabenliste befindlichen Fragestellungen abgewogen und eine Reihenfolge durch die STIKO festgelegt, in der die Bearbeitung stattfindet. In diesem Prozess können neben dem erwartenden Arbeitsaufwand folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

- a) Grob geschätzte Krankheitslast
- b) Öffentliches Interesse an der Impfeempfehlung (siehe dazu Anlage D)
- c) Chancen / Risiken eines etwaigen Impfprogramms
 - Mögliche Effekte der Impfung (Wirksamkeit und Sicherheit) sowie zu erwartende Gesamteffekte auf Populationsebene
 - Wahrnehmung des Gesundheitsproblems in der Fachöffentlichkeit/ Öffentlichkeit
 - Erwartete Akzeptanz der Impfung in der Zielpopulation
 - Implementierbarkeit im Impfkalendar

- d) Sind Daten in naher Zukunft zu erwarten, die einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung haben könnten? Wird die Fragestellung in anderen Fachgremien (bspw. nationale Impfkommissionen, WHO etc.) systematisch aufgearbeitet?
- e) Sollten noch wesentliche Analysen (z.B. Modellierungen) in Auftrag gegeben werden?

3 Beteiligung und Aufgaben

3.1 STIKO

Die Kommission tritt in der Regel dreimal im Jahr zu nicht-öffentlichen Sitzungen zusammen. Zu Beginn der 3-jährigen Berufungsperiode führt die STIKO eine Priorisierung der zu bearbeitenden Themen nach festgelegten Kriterien (s. Punkt 2) durch bzw. aktualisiert die Priorisierungsliste aus der letzten Berufungsperiode. Diese kann bei Bedarf auch im Laufe der Berufungsperiode aktualisiert werden. Die zur Beurteilung der Priorisierungskriterien notwendigen Daten werden durch die jeweils zuständige STIKO-AG mit Unterstützung (bzw. bei Ermangelung einer AG ausschließlich) durch die Geschäftsstelle zusammengetragen. Entsprechend der Priorisierung erteilt die STIKO einer AG den Auftrag, einen Vorschlag für eine Impfpfempfehlung mit der dazugehörigen Bewertung der vorhandenen Evidenz zu erarbeiten. Der von der AG erarbeitete Empfehlungsvorschlag wird der STIKO zur Diskussion und abschließenden Entscheidung vorgelegt.

3.2 STIKO-Arbeitsgruppen

Eine Arbeitsgruppe (AG) wird durch die STIKO für eine spezifische Impfindikation eingerichtet. Sie besteht üblicherweise aus:

- 2-4 STIKO-Mitgliedern (aus diesen wird auch der AG-Sprecher gewählt),
- 1-2 Mitarbeitern der STIKO-Geschäftsstelle,
- externen Experten, die bei Bedarf durch die AG-Mitglieder bestimmt werden (z.B. Mitarbeiter des entsprechenden Nationalen Referenzzentrums oder Kliniker/Wissenschaftler mit bestimmter Expertise in dem relevanten Feld).

STIKO-Mitglieder, für die bezüglich der Impfindikation der Anschein einer möglichen Befangenheit besteht, können nicht AG-Mitglieder werden. Sie können wie externe Experten zu informativen Zwecken bei den AG-Treffen angehört werden, nehmen aber an der abschließenden Beratung und Beschlussfassung der AG zum Empfehlungsentwurf nicht teil. Mögliche Interessenkonflikte der externen Experten werden einmal jährlich durch die GS abgefragt.

Nachdem die AG beauftragt wurde, einen Vorschlag für eine Impfpfempfehlung zu erstellen, formuliert diese den Vorschlag eines Impfzieles (siehe Kapitel 5) und verschafft sich anhand des STIKO-Fragenkatalogs (siehe Kapitel 4) einen Überblick über die zu berücksichtigenden Aspekte bezüglich der zu verhütenden Erkrankung und der Impfung. In Abhängigkeit vom Auftrag (neue Impfpfempfehlung oder Aktualisierung einer bestehenden Impfpfempfehlung) wird festgelegt, für

welche Fragen eine orientierende oder eine systematische Literaturrecherche durchgeführt werden soll. Für die Fragen zu Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung, die nach GRADE bewertet werden sollen, formuliert die AG die relevanten PICO-Fragen (siehe Kapitel 6).

Anhand der vorliegenden Daten und Publikationen bearbeitet die AG die für die zu erarbeitende Impfpfempfehlung als relevant angesehenen Fragen des Fragenkataloges, bewertet die Qualität der vorliegenden Evidenz und bereitet ggf. einen Beschlussentwurf für eine möglichen Empfehlung vor, die dem STIKO Plenum vorgelegt werden kann. Diesen erläutert sie unter Offenlegung weiterer entscheidungsrelevanter Kriterien und Fragestellungen.

3.3 Geschäftsstelle der STIKO (GS)

Entsprechend den von der AG formulierten PICO-Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfungen sowie zu weiteren relevanten Fragen des Fragenkataloges erarbeitet die GS in enger Abstimmung mit den AG-Mitgliedern eine Suchstrategie und führt nachfolgend orientierende sowie systematische Literaturrecherchen unter Berücksichtigung der im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durch. Relevante Informationen aus den einzelnen Studien, die in die Analyse eingehen, werden mit Hilfe eines Extraktionsbogens systematisch zusammengefasst sowie die Studienqualität nach standardisierten Kriterien bewertet. In einem Protokoll werden in Absprache mit der AG Arbeitsaufträge, deren Umsetzungen (z.B. Struktur der Literaturrecherchen und ihre Ergebnisse) und Entscheidungen für die Entwicklung der Impfpfempfehlung festgehalten.

Anschließend erstellt die GS unter Berücksichtigung der Daten aus den eingeschlossenen Studien eine systematische Übersichtsarbeit, die als Grundlage für die STIKO für die abschließende Empfehlung für oder gegen eine Empfehlung dient. Die Extraktionsbögen werden der Datenbasis angehängt und als separate Dateien zur Verfügung gestellt (Punkte 8 und 9). Die GS unterstützt die AG bei der Erarbeitung einer Beschlussempfehlung. Im Falle der Annahme durch die STIKO erstellt die GS in Zusammenarbeit mit der AG das Manuskript für die Publikation des Beschlusses einschließlich der wissenschaftlichen Begründung (Kapitel 12).

4 Fragenkatalog der STIKO

Als Leitlinie für die Entwicklung einer Impfpfempfehlung hat die STIKO einen Fragenkatalog erarbeitet.

I. Fragenkomplex zur Relevanz

- Besteht ein Öffentliches Interesse an der Impfpflicht (siehe Anlage D)?

II. Fragenkomplex zum Erreger

- Welche Charakteristika weist der Erreger der Zielkrankheit auf?
- Epidemiologie des Erregers bzw. Vorkommen von Erreger-Subtypen

Vorgehen: Orientierende Literaturrecherche inklusive Einbezug von Standardliteratur, systematische oder orientierende Recherche von epidemiologischen Daten in Deutschland und Europa nach Vorgaben der AG. Nutzung von IfSG-Melddaten und anderen Datenquellen (z.B. aus Sentinels, Referenzlaboren, internationalen Kooperationspartner)

III. Fragenkomplex zur Zielkrankheit

- Krankheitslast (Inzidenz, Hospitalisierung, Mortalität, Seroprävalenz, Komplikationen und Behinderung nach Erkrankung, ggf. nach Risikogruppen/Serotypen)
- Wahrnehmung der Zielkrankheit(en) in der Bevölkerung

Vorgehen: Nutzung von IfSG-Melddaten und anderen qualitativ hochwertigen Datenquellen für Deutschland ggf. ergänzt durch Daten aus weiteren europäischen Ländern sowie systematische oder orientierende Recherche von Daten in Deutschland und Europa nach Vorgaben der AG. Analyse von Surveys zur Wahrnehmung der Zielkrankheit in der Bevölkerung. U.U. Initiierung von Surveys.

IV. Fragenkomplex zum Impfstoff / zu Impfstoffen

- Zugelassene Anwendungsgebiete (Altersgruppen, Impfschemata, Zielkrankheiten)
- Wirksamkeit der Verhinderung definierter Endpunkte in klinischen Studien und/oder im „Feld“ aus Anwendungsbeobachtungen ggf. differenziert nach Alter und Risikogruppe
- Sicherheit des Impfstoffs
- Dauer des Schutzes, Notwendigkeit von Booster-Impfungen, Koadministration mit anderen Impfstoffen, Qualität des Korrelats für Schutz falls nur Immunogenitätsstudien zur Verfügung stehen

Vorgehen: Systematische Literaturrecherche mit Anwendung von GRADE für definierte PICO-Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Gegebenenfalls Einbezug von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus unveröffentlichten Zulassungsstudien, die über das Paul-Ehrlich-Institut nach Entbindung der Schweigepflicht eingebracht werden können. Gegebenenfalls mathematische Berechnungen und Modellierungen¹.

V. Fragenkomplex zur Impfstrategie

- Welche(s) Impfziel(e) soll(en) erreicht werden?
- Welche Faktoren sprechen gegen ein Erreichen der Impfziele?
- “Number needed to vaccinate (NNV)” bezogen auf verschiedene Endpunkte
- Mögliche positive bzw. negative Auswirkungen einer Impfempfehlung auf Bevölkerungsniveau (z.B. Herdeneffekte, Altersverschiebung, Replacement)
- Was ist der zu erwartende epidemiologische Effekt der Impfung in Abhängigkeit von unterschiedlichen Impfquoten, ggf. stratifiziert nach unterschiedlichen Impfstrategien?
- Falls Ergebnisse aus entsprechenden unabhängigen gesundheitsökonomischen Evaluationen¹ vorliegen, kann die STIKO diese in ihrer Entscheidungsfindung berücksichtigen.
- Hat die Wahl der Impfstrategie ethische Implikationen, die berücksichtigt werden sollten?
- Welche Impfquoten sind notwendig, um positive Bevölkerungseffekte zu erreichen?
- Erfahrungen zur Impfstrategie aus anderen Ländern (Übertragbarkeit auf Deutschland?)

Vorgehen: Auswertung der publizierten Literatur sowie gegebenenfalls mathematische Berechnungen und Modellierungen¹. Nutzung von Daten/Modellen von anderen nationalen oder internationalen Arbeitsgruppen.

VI. Fragenkomplex zur Implementierung einer Impfempfehlung

- Ist eine mögliche Impfempfehlung umsetzbar?
- Akzeptanz der Impfung bzw. der Impfempfehlung in der Bevölkerung oder der Ärzteschaft
- Alternative Maßnahmen für das Erreichen des Impfziels im Vergleich zur Impfung sowie deren Effektivität und Umsetzbarkeit
- Existieren Monitoring-Systeme zur Evaluation der Impfung bzw. der Impfempfehlung?

Vorgehen: *Nutzung von herstellerunabhängigen Studien (Modellen) spezifisch für das deutsche Gesundheitssystem¹. Orientierende Literaturrecherche zu Wirksamkeit und Sicherheit konkurrierender Maßnahmen. Expertenmeinung.*

VII. Abschließende Bewertung

- Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse

Vorgehen: *Gemeinsame Auswertung und Gewichtung der Antworten aus den Fragekomplexen I-V*

5 Formulierung der Impfziele

Die Arbeitsgruppen oder die STIKO formulieren zu Beginn der Erarbeitung einer Impfempfehlung konkrete Impfziele, die mit der entsprechenden Empfehlung in Deutschland erreicht werden sollen.

¹Epidemiologisch-mathematische Modellierungen und gesundheitsökonomische Evaluationen sollen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft erarbeitet werden. Hierbei sind die Maßgaben des Methodenpapiers „Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission“ in der jeweils gültigen Version zu beachten.

Dabei sollte möglichst ein Endpunkt Berücksichtigung finden, der im Rahmen der Formulierung von PICO-Fragen (siehe Kapitel 6) als essentiell eingeschätzt wurde (z.B. Reduzierung der mit Erreger X assoziierten Krankenhaus-Fälle). Ferner gehört hierzu auch die Formulierung von zukünftig zu erfassenden Daten, um das Erreichen des Impfzieles zu dokumentieren.

6 Identifizierung und Formulierung von PICO-Fragen

Die beauftragte AG identifiziert speziell zum Themenkomplex "Wirksamkeit und Sicherheit der Intervention" patienten- und populationsrelevante Endpunkte (Outcomes), die für die Impfempfehlung von besonderer Bedeutung sind. Entsprechend der GRADE-Methodik werden die Endpunkte auf einer Skala von 1-9 als essentiell/kritisch (7-9 Punkte), als wichtig (4-6 Punkte) oder von begrenzter Bedeutung, (1-3 Punkte) für die Entscheidung durch die Mitglieder der AG eingestuft. Die AG formuliert entsprechende PICO-Fragen unter Berücksichtigung des Impfzieles und der damit verbundenen Zielpopulation (PICO= „patient, intervention, comparator, outcome“; siehe auch Einleitung). Die PICO-Fragen werden vor dem Beginn der entsprechenden Literaturrecherchen den restlichen STIKO-Mitgliedern per Email zur Kenntnisnahme und möglichen Kommentierung zugeschickt oder auf einer STIKO-Sitzung beraten.

Für jede PICO-Fragestellung wird vor Beginn der Literatursuche entschieden, welche Mindestanforderungen an das Studiendesign gestellt werden. Nach abschließender Festlegung der PICO-Fragen werden diese jeweils auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche bearbeitet, die Validität der als relevant identifizierten Studien bewertet und die Ergebnisse nach entsprechender Datenextraktion zusammengeführt.

7 Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche mit Extraktion der relevanten Daten stellt das Kernstück der systematischen Erarbeitung der Impfempfehlung nach EbM-Kriterien dar. Entsprechend den thematischen Vorgaben aus dem Fragenkatalog und den durch die AG formulierten spezifischen PICO-Fragen werden systematische und/oder orientierende Literaturrecherchen durchgeführt. Die Suchstrategien werden von den beauftragten GS-Mitarbeitern in Absprache mit der AG festgelegt und durchgeführt. Zur Qualitätssicherung erfolgen die Recherchen und Bewertungen der identifizierten Studien ggf. in Kooperation oder in Rücksprache mit externen Experten (z.B. vom Deutschen Cochrane Zentrum). Soweit vorhanden, können auch bereits publizierte qualitativ hochwertige systematische Reviews verwendet werden. Diese werden ggf. aktualisiert und hinsichtlich ihrer methodischen Qualität mittels etablierter Instrumente (z.B. AMSTAR-Checkliste) überprüft. Außerdem wird vor Beginn der systematischen Literaturrecherche durch Suche in entsprechenden zentralen Registern (z.B. PROSPERO) geprüft, ob die Fragestellung bereits von anderen Arbeitsgruppen bearbeitet wird. Das Protokoll eines neu zu erstellenden systematischen Reviews kann ggf. in einem dieser Register registriert werden. Eine systematische Literaturrecherche kann von der AG auch an externe Institutionen vergeben werden, wobei die Einhaltung eines hohen

wissenschaftlichen Qualitätsstandards gewährleistet sein muss. Fragen zu anderen Komplexen des Fragenkatalogs (s. Punkt 4) werden durch systematische und/oder orientierende Literaturrecherchen und ggf. durch Heranziehen weiterer Datenquellen bearbeitet.

Folgende Literaturdatenbanken oder Vorgehensweisen werden für eine systematische Literaturrecherche genutzt (Zusammenstellung einiger dieser Datenbanken im Cochrane Handbook, Kapitel 6):

- MEDLINE und EMBASE sowie in Abhängigkeit von der Fragestellung weitere relevante Datenbanken.
- Cochrane Collaboration Datenbank für RCTs (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL). Enthält auch Studien, die nur in Kongressberichten oder anderen, nicht in elektronischen Medien erfassten Quellen, veröffentlicht sind.
- Datenbank der Cochrane Collaboration über systematische Übersichtsarbeiten. Sie beinhaltet bereits eine Vielzahl von impfstoffbezogenen Reviews, die ggf. durch die GS aktualisiert werden können.
- HTA-Datenbanken (Health Technology Assessment-Berichte) der Cochrane Collaboration und des National Institute for Health Research.
- Handsuche weiterer Arbeiten in den Literaturverzeichnissen der eingeschlossenen Veröffentlichungen.
- Klinische Studienregister (z.B. ClinicalTrials.gov)

8 Identifizierung von relevanten Studien für die Analyse

Die jeweilige AG legt, ggf. in Zusammenarbeit mit der AG Methoden, im Vorfeld fest, welche Auswahlkriterien (z.B. Studiendesign, Untersuchungszeiträume oder Ausschlusskriterien) Berücksichtigung finden sollen. Nach international geltenden Leitlinien sollte die Auswahl relevanter Studien zur Erarbeitung einer neuen Impfpfempfehlung durch 2 Mitarbeiter unabhängig voneinander durchgeführt werden. Diese erfolgt in zwei Schritten:

Zunächst wird ein Screening der in den systematischen Literaturrecherchen identifizierten Studien unter Berücksichtigung des Titels und Inhalte des Abstracts der Arbeit vorgenommen und augenscheinlich irrelevante Arbeiten ausgeschlossen.

In einem zweiten Screeningschritt wird eine Beurteilung der Volltexte unter Berücksichtigung der im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Art der Studie, Ziele etc.) in Abhängigkeit von den verschiedenen Fragestellungen vorgenommen. Bestehen Diskrepanzen in den Einschätzungen der beiden Mitarbeiter bezüglich der Identifizierung, dem Einschluss oder der Bewertung der Literatur, wird von den beiden Mitarbeitern gemeinsam ein Konsens (ggf. in Abstimmung mit der AG) hergestellt.

Das Screeningverfahren wird von Mitarbeitern der Geschäftsstelle vorgenommen.

8.1 Dokumentation der Ergebnisse der Suchstrategien

Eine Übersicht dokumentiert, wie viele Studien schließlich aufgrund welcher Kriterien in die Beurteilung eingeschlossen bzw. ausgeschlossen wurden. Diese Protokolle werden zusammen mit den Suchstrategien und einem Flow-Chart im Hintergrundpapier (s. unten) publiziert.

9 Extraktion und Bewertung von Informationen aus eingeschlossenen einzelnen Studien

Relevante Daten zur Abschätzung der Stärke des Effekts werden den einzelnen in die Untersuchung eingeschlossenen Studien mit Hilfe eines Extraktionsbogens (siehe Anlage A) systematisch entnommen und beschrieben. Diese Vorgehensweise erlaubt eine leichtere Vergleichbarkeit und Prüfung der extrahierten Daten. Am Ende des Extraktionsbogens erfolgt eine Bewertung der internen und externen Validität der jeweiligen Studie, systematischen Reviews oder Metaanalysen. Hier wird besonders das Risiko für bestehende systematische Fehler (bias) und Confounder bewertet. Dazu verwendet die STIKO Instrumente (risk of bias tools), die für die entsprechenden Studiendesigns entwickelt wurden (z.B. für RCTs: Cochrane risk of bias tool; für nicht-randomisierte Studien: ROBINS-I).

10 Informationssynthese

Zur Beurteilung der Effektstärke für unterschiedliche Endpunkte wird eine Informationssynthese (nach Möglichkeit mittels einer Metaanalyse) von der Geschäftsstelle in Abstimmung mit der jeweiligen AG der STIKO erstellt.

10.1 Bewertung der vorliegenden Evidenz zu den PICO-Fragen nach GRADE

Ein Evidenzprofil mit Darstellung der vorliegenden Evidenz zu den im Vorfeld festgelegten PICO-Fragen kann mithilfe der Software „GRADEprofiler“ erstellt werden (Beispiel: siehe Anlage B). Diese stellt die für die jeweiligen Endpunkte relevanten beobachteten Effektschätzer und Ergebnisse der Beurteilung der Qualität der vorliegenden Evidenz dar.

Die Beurteilung der Qualität der eingeschlossenen Studien bezieht sich auf die jeweilige PICO-Frage und berücksichtigt entsprechend der GRADE-Methodik die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden endpunktbezogenen Evidenz („Body of Evidence“). Die Graduierung der Qualität der Evidenz (also in das Vertrauen der Effektschätzer) erfolgt in 4 Stufen (von +=sehr niedrige Qualität der Evidenz bis ++++=hohe Qualität der Evidenz). Daten aus RCTs finden à priori auf Stufe ++++ Eingang in die Evidenz-Bewertung, können aber aufgrund definierter Kriterien (Tabelle 1) herabgestuft werden. Bei Beobachtungsstudien (z.B. Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien, aber auch „Vorher-Nachher-Analysen“ von Surveillancedaten) wird initial der Evidenzlevel ++ angenommen. Danach sind Abwertungen und Aufwertungen entsprechend bestimmter Kriterien möglich (Tabelle 1 und Anlage C).

Tabelle 1 Übersicht der Kriterien zur Herabstufung oder Heraufstufung der Qualität der Evidenz zu definierten Endpunkten basierend auf der Bewertung des „Body of Evidence“

Evidenzlevel	Eingangsbewertung nach Studiendesign	Kriterien zur Herabstufung	Kriterien zur Heraufstufung
++++ (hoch)	RCTs	1) Studiendesign, Risiko für Bias -schwerwiegend (-1) -sehr schwerwiegend (-2)	1) Großer Effekt -Impfeffektivität >50% (OR/RR >2 oder <0,5), (+1) - Impfeffektivität >80% (OR/RR >5 oder <0,2), (+2)
+++ (moderat)		2) Inkonsistenz -stark (-1) -sehr stark (-2)	2) Evidenz für Dosis-Wirkungs-Beziehung Auf Populationsebene, Krankheitslast in Abhängigkeit von Impfquoten - (+1)
++ (niedrig)	Beobachtungsstudien (Fall-Kontrollstudie, Kohortenstudie, „self-controlled case series“, Surveillance-Daten)	3) Indirektheit -stark (-1) -sehr stark (-2)	3) Mögliches Confounding führt zu einer Unterschätzung des wahren Effekts - (+1)
+ (sehr niedrig)		4) Fehlende Präzision des Schätzers -stark (-1) -sehr stark (-2) 5) Publikationsbias -wahrscheinlich (-1) -sehr wahrscheinlich (-2)	

Den Vorgaben der GRADE Working Group folgend, werden Evidenzkörper aus systematischen Reviews, in denen das Verzerrungsrisiko in nicht-randomisierten Studien mit Hilfe von ROBINS-I bewertet wurde, initial dem Evidenzlevel „hoch“ zugeordnet.

Außer in begründeten Ausnahmen wird die Evidenz zu einem Endpunkt mit RCTs nach Herabstufung nicht wieder heraufgestuft. Die Gesamtevidenzqualität aller Endpunkte wird durch das niedrigste Evidenzlevel aller kritischen Endpunkte definiert. Details zu den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien finden sich in Anlage C (s. auch Interpretationshilfe zur GRADE-Methodik unter [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/Interpretationshilfe_STIKO-Methodik.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/Interpretationshilfe_STIKO-Methodik.pdf?blob=publicationFile)).

10.2 Weitere Bewertungen von Studien

Fragestellungen des Fragenkatalogs, die nicht zum Themenkomplex Impfstoffsicherheit und Wirksamkeit gehören (z.B. Krankheitslast, Akzeptanz, Kosten-Effektivität) und für die keine PICO-Fragen formuliert wurden, werden nicht nach der GRADE-Methodik evaluiert. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden die Ergebnisse der dafür eingeschlossenen einzelnen Studien ggf. unter Verwendung eines Extraktionsbogens extrahiert, dokumentiert, in ihrer Qualität einzeln bewertet und ggf. entsprechend zusammengefasst. Zudem wird die Qualität der Evidenz aus diesen Studien narrativ mit Hilfe einer abschließenden individuellen Qualitätsbeurteilung des Studiendesigns und der Studienqualität bewertet. Abschließend wird die Relevanz der Studienergebnisse

eingeschätzt, auch unter dem Aspekt, ob ggf. in anderen Populationen erzielte Ergebnisse auf die Zielgruppe der Impfung in Deutschland übertragbar sind (externe Validität). Weichen Ergebnisse (z.B. zur Krankheitslast) in verschiedenen Studien deutlich voneinander ab, sollte weiter abgewogen werden, welchen Einfluss diese Varianz auf die Entscheidung für oder gegen eine Empfehlung hat. Zur Unterstützung der Entscheidungsfindung werden die Ergebnisse der Bewertung der Evidenzlage auf Grundlage des Fragenkatalogs durch die GS in Abstimmung mit der AG in einer Evidence-to-Decision Tabelle nach den Vorgaben des DECIDE-Konsortiums zusammengefasst (s. Anlage E für ein Beispiel). Die Tabelle wird zusammen mit der Wissenschaftlichen Begründung der Empfehlung veröffentlicht.

11 Synthese der Ergebnisse und Entscheidungsfindung

Nach Aufbereitung der umfassenden Datenbasis durch die Geschäftsstelle entwickelt die AG auf der Basis der zur Verfügung stehenden Evidenz einen Beschlussentwurf einer Empfehlung für oder gegen eine Impfung. Über den Beschlussentwurf wird auf der nächsten STIKO-Sitzung unter Berücksichtigung der aufbereiteten Ergebnisse und Evidenzbewertung diskutiert und abgestimmt.

Eine Abstufung der Empfehlung in schwach und stark (wie durch die GRADE-Methodik vorgesehen) wird nicht vorgenommen. Folgende Kategorien werden von der STIKO verwendet:

- Die STIKO beschließt, die Impfung in die Impfeempfehlungen aufzunehmen.
- Die STIKO beschließt, die Impfung nicht in die Impfeempfehlungen aufzunehmen.

Entsprechend der STIKO Geschäftsordnung (§8) kommt ein Beschluss der Kommission zustande, wenn er die Mehrheit der Stimmen der berufenen Mitglieder erhält.

Nachdem der Beschluss zustande gekommen ist, erarbeitet die GS anhand des Fragenkatalogs eine wissenschaftliche Begründung der Empfehlung in deutscher und englischer Sprache. Der Empfehlungstext und die wissenschaftliche Begründung werden den betroffenen Fachkreisen, den obersten Landesgesundheitsbehörden und der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Stellungnahme zugesendet. Die eingegangenen Stellungnahmen werden von der GS in die Beratung der STIKO eingebracht und die Kommission stimmt nach abschließender Beratung endgültig über die neue Empfehlung ab.

Es gilt darüber hinaus, dass neben den von der STIKO empfohlenen Impfungen auf der Basis der existierenden Impfstoff-Zulassungen weitere „Impfindikationen“ möglich sind, die für den Einzelnen seiner individuellen (gesundheitlichen) Situation entsprechend sinnvoll sein können. Insofern hindert auch eine fehlende Impfeempfehlung der STIKO den Arzt nicht an einer begründeten Impfung.

12 Publikation

Die Zusammenfassung der jeweils aktuellen Empfehlungen der STIKO wird einmal jährlich im Epidemiologischen Bulletin des RKI (seit 2013 in der Regel in der Ausgabe 34) und auf den Internetseiten des RKI veröffentlicht. Dies soll der raschen und übersichtlichen Information der

Fachöffentlichkeit dienen. Üblicherweise folgt in der nächsten Ausgabe eine kurze Übersicht der Neuerungen.

Eine neue Impfpfempfehlung der STIKO wird grundsätzlich zuerst im Epidemiologischen Bulletin publiziert. Die deutschsprachige wissenschaftliche Begründung der Empfehlungen soll ebenfalls im Epidemiologischen Bulletin erscheinen und wird unmittelbar nach der Empfehlung, ggf. auch zeitgleich, publiziert. Die inhaltlich übereinstimmende Fassung in englischer Sprache (engl. „Background Paper“), die üblicherweise im Bundesgesundheitsblatt publiziert wird (ggf. auch in einem anderen open-access Journal), soll unter Nennung der Mitglieder der Arbeitsgruppe als Autoren (und ggf. weiterer Autoren, die in einem relevanten Maß zur Publikationen beigetragen haben) nach der deutschsprachigen Begründung, ggf. auch zeitgleich, veröffentlicht werden und frei im Internet verfügbar sein. In beiden Texten (deutsch-sprachige Begründung und englisch-sprachiges Background Paper) wird aufeinander Bezug genommen; in der jeweiligen Fassung wird auf die anderssprachige Fassung hingewiesen.

Neue Empfehlungen mit ihren jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen können jederzeit nach Beschlussfassung und Fertigstellung der Publikation publiziert werden.

Kommt es zu einer Aktualisierung bzw. geringfügigen Änderung einer bestehenden Impfpfempfehlung, kann je nach Umfang der dazugehörigen Evidenz entschieden werden, ob diese nur in der deutschsprachigen wissenschaftlichen Begründung oder zusätzlich in einer englischsprachigen Fassung (sog. Background Paper) veröffentlicht wird. Sollte die Bewertung der Ergebnisse und vorliegenden Evidenz dazu führen, dass die STIKO beschließt, die neue Impfung nicht in die Impfpfempfehlungen aufzunehmen, so wird auch dazu eine wissenschaftliche Begründung in deutscher und englischer Sprache erstellt und veröffentlicht.

Bereits vor der Veröffentlichung einer neuen Impfpfempfehlung wird durch die GS in Abstimmung mit der STIKO eine Kommunikationsstrategie erarbeitet, die dazu dienen soll, die Empfehlung in der (Fach)öffentlichkeit bekannt zu machen und ihre Implementierung in der Praxis zu unterstützen.

13 Literaturhinweise

- World Health Organization (WHO): Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. WHO, Version 1; 2. August 2011. Online verfügbar: http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based Medicine: What It Is and What It Isn't. BMJ 1996; 312 (7023): 71-72.
- Nelson EAS, Gessner BD, DeRoeck D, Duclos P (Guest Editors). The Role of National Advisory Committees in Supporting Evidence-Based Decision Making for National Immunisation Programs. Vaccine 2010; 28 (Suppl 1): A1-A110.
- Nalin DR. Evidence based vaccinology. Vaccine 2002; 20: 1624-1630.

- Jacobson RM, Targonski PV, Poland GA. Why is evidence-based medicine so harsh on vaccines? An exploration of the method and its natural biases. *Vaccine* 2007; 25:3165-3169.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 380-382.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 395-400.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Gunn E, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH,. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 401-406.
- Matysiak-Klose D, Ahmed F, Duclos P, Falck-Ytter Y, Forland F, Houweling H, Kramarz P, Langley JM, Mertens T, Schünemann H, Senouci K, Temte J, Wichmann O: Report on the 1st international workshop on procedures for the development of evidence-based vaccination recommendations, Berlin, Germany, 22–23 November 2010. *Vaccine* 2012; 30: 2399-2404.
- Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, Morgan RL, Gartlehner G, Kunz R, Kaitkireddi SV, Sterne J, Higgins JPT, Guyatt G: GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epi* 2018; 9 Feb (in press).

14 Anlagen

- A. Entwurf eines Extraktionsbogens
- B. Beispiel einer Evidenztabelle
- C. GRADE-Kriterien für die Herauf- oder Herabstufung der Qualität von Studien
- D. Definition der STIKO des „besonderen öffentlichen Interesses“ einer Impfung (vom 29.8.2011)
- E Beispiel für eine Evidence-to-Decision Tabelle nach DECIDE

*Anlage A: Entwurf eines Extraktionsbogens***Datenvariablen, die bei der Extraktion von eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden (adaptiert nach einem Extraktionswerkzeug der SAGE bei der WHO)**

Datenextraktionstabellen werden bei jedem systematischen Review angelegt. Die unten aufgeführten Datenfelder sind Schlüsselindikatoren, die, falls angebracht, bei der Datenextraktion berücksichtigt werden.

	Kommentare
1. Studie, Autor, Jahr	
2. Name des Reviewers (nur für den internen Gebrauch)	
3. Datum der Extraktion (nur für den internen Gebrauch)	
4. Methoden	
4.1. Studiendesign	
4.2. Studienzeitraum	
4.3. Probanden/ Patienten/ Studienkollektiv/ Stichprobe	
4.4. Fallzahlbestimmung	
4.5. Ein-/Ausschlusskriterien	
4.6. Non-Responder/ Studienabbrecher	
4.7. Studienabschnitte mit prospektiver Durchführung	
4.8 Durchführung der Analyse (Per-protocol-, Intention-to treat-, Subgruppenanalyse)	
5. Studienteilnehmer	
5.1. Anzahl Fälle, Anzahl Kontrollen	
5.2. Bestimmung der Kontrollen	
5.3. Quelle bzw. Herkunft der Kontrollen	
5.4. Setting (F/K)	
5.5. Land, Region (F/K)	
5.6. Alter (Spanne, Mittel/Median) (F/K)	
5.7. Geschlecht (% männlich/weiblich) (F/K)	
5.8. ethnische Herkunft (F/K)	
5.9. Vergleichbarkeit von Kontrollen und Fällen	
5.9.1. Mögliche identifizierte Confounder	
5.9.2. Bewertung der Outcome-Variablen	
6. Gruppenzuweisung von Fällen und Kontrollen	
6.1. Randomisierung/ Zufallszuweisung	
6.1.1. Generierung einer zufälligen Zuteilung	

6.1.2. Geheimhaltung der Behandlungsfolge	
6.1.3. Verblindung	
6.2. Gruppenzuteilung durch:	
7. Intervention/ Behandlung	
7.1. Impfstoff (Zusammensetzung, Dosis, etc.)	
7.2. Beobachtungsdauer	
8. Endpunkte/ Zielgrößen/ Ergebnisse	
8.1. Definition der Endpunkte	
8.1.1 Wirksamkeit	
8.1.2 Sicherheit/UAW	
8.1.3 Weitere Endpunkte	
8.2. Intervalle der Endpunktbestimmung, Wertemessung	
8.3. Validität	
8.4. Reproduzierbarkeit	
8.5. Qualitätskontrolle	
8.6. Fehlende/ unvollständige Daten	
8.7. Selektive Berichterstattung	
9. Zusammenfassung der Ergebnisse	
10. Zusammenfassung eines möglichen Risikos für Bias	
10.1. Selektions-Bias	
10.2. Informations-Bias	
10.3. Weitere mögliche Bias (z.B. Hawthorne-)	
10.4. Confounding	
11. Finanzierung der Studie	

Anlage B: Beispiel einer Evidenztabelle (sog. GRADE evidence profile) – erstellt mit der Software „GRADEprofiler“

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:

No of studies	Quality assessment							Summary of findings				Importance
	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							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%)

*Anlage C: GRADE-Kriterien zur Herauf- oder Herabstufung der Qualität der Evidenz***Kriterien für das Herabstufen und Hochstufen der Qualität der Evidenz nach GRADE (adaptiert nach Schönemann, ZEFQ 2009; 103: 391-400.)**

Kriterien	Erklärung
Herabstufen der Qualität	
Mängel in Studiendesign und/oder Studiendurchführung	Fehlende Maskierung bei der Randomisierung; fehlende Verblindung; hohe Verluste bei Nachbeobachtung; unvollständige Nachbeobachtung, keine Intention-to-Treat (ITT)-Analyse; keine verblindete Endpunkterhebung, u.a.m.
Heterogene oder inkonsistente Ergebnisse	Große, nicht erklärte Unterschiede in den Behandlungseffekten der aufgefundenen Studien.
Indirekte Evidenz	Indirekter Vergleich: Nur Placebo-kontrollierte (oder anders kontrollierte) Vergleiche zwischen 2 Interventionen, aber kein Kopf-zu-Kopf-Vergleich; aber auch: Studienpopulation, Interventionen und Studienendpunkte der gefundenen Studien entsprechen nicht genau der PICO-Frage. Z.B. serologische Parameter als Surrogat für die Effektivität einer Impfung.
Fehlende Präzision	(Zu) breite Konfidenzintervalle verursacht durch kleine Patientenzahlen und/oder wenige Ereignisse in den Studien.
Publikationsbias	Große Wahrscheinlichkeit für fehlende Publikationen mit negativen Studienergebnissen. Das Risiko ist erhöht bei Meta-Analysen aus kleinen und/oder Studien, die ausschließlich von Industrieunternehmen finanziert wurden.
Hochstufen der Qualität	
Großer oder sehr großer Effekt	Hochwertige Beobachtungsstudien mit direkter Evidenz. Ein relatives Risiko/Odds Ratio von >2 oder <0,5 entspricht einem großen Effekt; ein relatives Risiko/Odds Ratio von >5 oder <0,2 entspricht einem sehr großen Effekt.
Unwahrscheinliche Erklärung eines Effekts durch Störgrößen (confounder)	Alle verbleibenden, plausiblen ‚confounder‘ haben den beobachteten Effekt bereits reduziert oder einen abwesenden Effekt möglicherweise verstärkt.
Dosis-Wirkungsbeziehung	Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Z.B. signifikant stärkerer Effekt einer Impfung auf die Krankheitslast in der Bevölkerung bei höheren Impfquoten

Anlage D: Definition des Begriffs „Öffentliches Interesse“ einer Impfung (Version vom 29.08.2011)

Der Begriff „Öffentliches Interesse“ wird von der STIKO in folgender Weise definiert:

Ein öffentliches Interesse in Bezug auf eine Impfung ist gegeben, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- durch die Impfung Todesfälle, schwere Krankheitsverläufe und Folgeschäden vermieden werden können (Individualschutz);
- das Impfziel den Aufbau einer Herdenimmunität erfordert
- zum Schutz von Menschen, die nicht geimpft werden können, oder
- zur Elimination oder Eradikation von Krankheitserregern;
- durch die Impfung das Risiko bzw. der Verlauf von Epidemien, die das öffentliche Leben in relevantem Maß beeinträchtigen können, deutlich vermindert werden kann.

Anlage E: Muster für eine Evidence-to-Decision Tabelle nach DECIDE

Criteria		Judgments	Research evidence			Additional considerations
Problem	Is the problem a priority?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 				
Benefits and harms of the options	What is the overall certainty of this evidence?	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No included studies <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High 				
			Outcome	Relative importance	GRADE	

	<p>Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability ○ No known undesirable outcomes 				
	<p>Are the desirable anticipated effects large?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies 				

	Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		
	Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		
Resource use	Are the resources required small?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		
	Is the incremental cost small relative to the net benefits?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies		

Equity	What would be the impact on health inequities?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Increased<input type="radio"/> Probably increased<input type="radio"/> Uncertain<input type="radio"/> Probably reduced<input type="radio"/> Reduced<input type="radio"/> Varies		
Acceptability	Is the option acceptable to key stakeholders?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Uncertain<input type="radio"/> Probably yes<input type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies		
Feasibility	Is the option feasible to implement?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Uncertain<input type="radio"/> Probably yes<input type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies		



ROBERT KOCH INSTITUT



