

The background of the slide is a high-angle photograph of a large crowd of people, rendered in silhouette against a bright blue sky. The people are scattered across the frame, some walking, some standing, and some in groups.

Die Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommission

Thomas Harder

Hannover, 24.08.2019



- Etabliert 1972
- 12-18 Mitglieder, für 3 Jahre berufen
- Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut
- Mindestens 3 Sitzungen pro Jahr (nicht öffentlich)
- Arbeitsgruppen mit externen Experten

Zusammensetzung der STIKO



- Derzeit: 18 Mitglieder
- Fachdisziplinen der Mitglieder: Pädiatrie, Epidemiologie, Gynäkologie, Allgemeinmedizin, Virologie, Mikrobiologie, Tropenmedizin, Public Health, Evidence-based Medicine
- Mitglieder werden vom BMG berufen
- Interessenkonflikte müssen vor Berufung offen gelegt werden
- Nur Mitglieder sind stimmberechtigt

Ständige Gäste (ohne Stimmrecht)



- Bundesministerium für Gesundheit
- Paul Ehrlich Institut
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzGA)
- Bundesministerium für Verteidigung
- Auswärtiges Amt
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
- Robert Koch-Institut (Geschäftsstelle der STIKO)



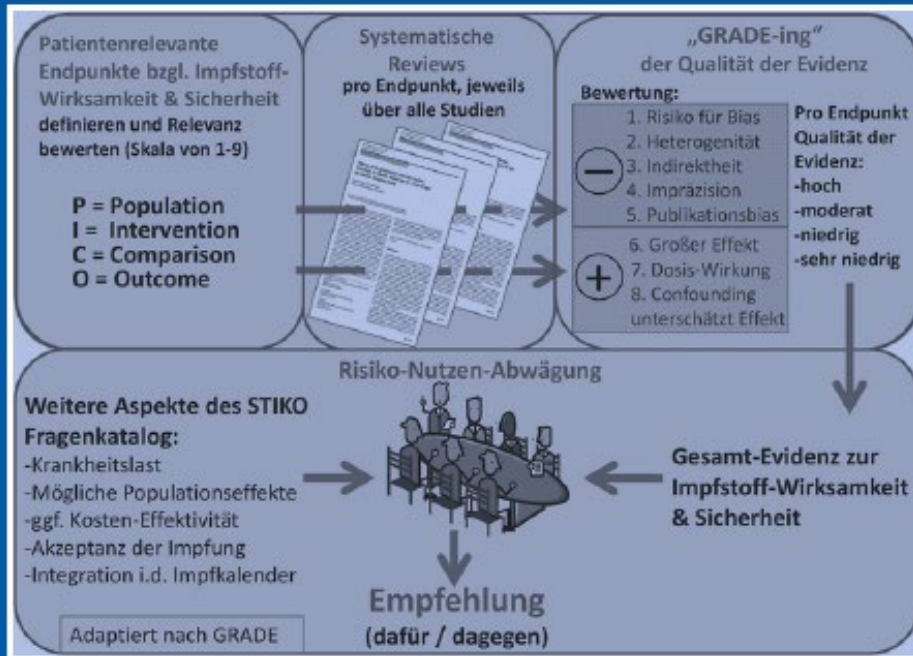
- Etablierung bei STIKO-Sitzung
- Ziel: Entwicklung einer Entwurfes einer neuen Impfeempfehlung (in Zusammenarbeit mit der STIKO-Geschäftsstelle)
- STIKO-Mitglieder erklären sich zur Mitarbeit bereit
- Arbeitsgruppen haben i.d.R. 3-6 STIKO-Mitglieder, plus 1-2 Wissenschaftler aus der Geschäftsstelle
- Einige Arbeitsgruppen sind permanent (z.B. AG Methoden); andere werden bei Bedarf etabliert bzw. re-etabliert
- Arbeitsgruppen können externe Experten einladen



- Mehrstufiger Prozess
- Initiale Bewertung: vor Berufung durch das BMG
- Up-date vor jeder STIKO-Sitzung
- Fragebogen wird durch RKI versandt
- Konflikte durch RKI bewertet (incl. Rechtsabteilung)
- Publiziert (online)
- Bei Interessenkonflikt: STIKO-Mitglied darf nicht an Abstimmung teilnehmen
- Analoges Vorgehen für STIKO-Arbeitsgruppen



-sind Basis für die öffentlichen Impfempfehlungen der Länder sowie die Schutzimpfungsrichtlinie des GBA
 - föderale Umsetzung der Impfempfehlungen mit Rechtsfolge
 - abweichende Länderempfehlungen sind möglich (SIKO)
 - Kostenübernahme durch die GKVn nach Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie
-werden erarbeitet und aktualisiert
 - wenn für entsprechende Indikationen ein Impfstoff zugelassen ist
 - nach Stand der Wissenschaft unter Kriterien der EBM
- Eine nicht ausgesprochene Empfehlung bedeutet keinesfalls, dass die Impfung nicht indiziert sein kann!



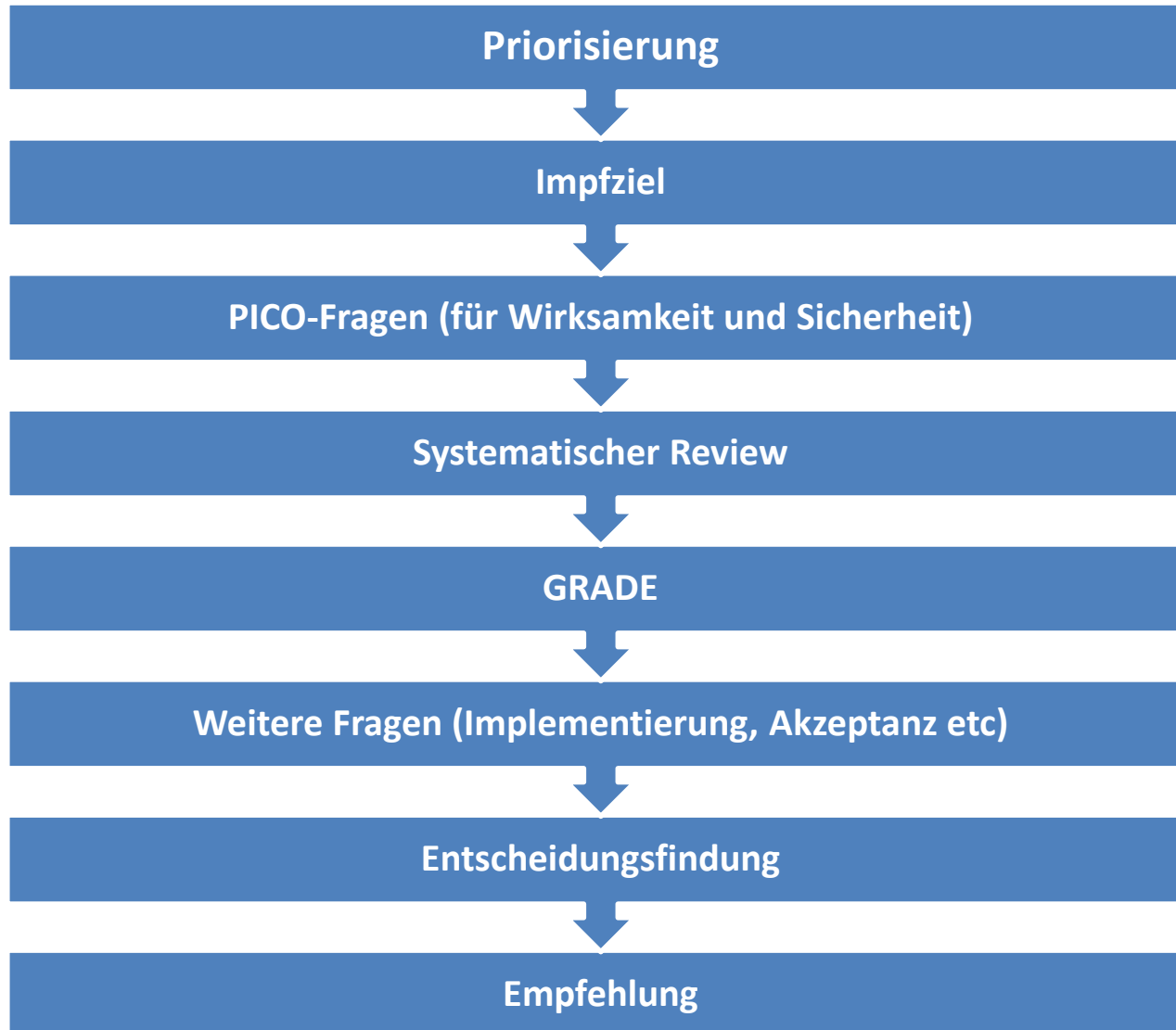
www.stiko.de

Verabschiedet am 10.11.2011 | Version 3.0 , Stand: 16.03.2016

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



Entwicklung einer STIKO-Empfehlung





- Verbesserung der Qualität und Identifizierung der besten Impfstrategie
- Vergleichbarkeit mit internationalen Empfehlungen
- Reduzierung antizipierter oder tatsächlicher Willkür
- Weniger angreifbar (Impfkritiker, Fachgesellschaften)
- Erhöhung der Transparenz
 - Erhöhung der Akzeptanz durch Nachvollziehbarkeit
 - Unterstützung der umsetzenden Ärzte
- Forderung des Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA)



Der STIKO Fragenkatalog

- A) **Erreger**: mikrobiologische Charakteristika, Pathogenität, Infektiosität, Epidemiologie (ggf. verschiedener Serotypen)
- B) **Zielkrankheit**: z.B. Krankheitslast, Inzidenz, Komplikationen, Letalität, Risikogruppen, Therapiemöglichkeiten
- C) **Verfügbare Impfstoffe**: Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit (individuell wie bevölkerungsbezogen), Schutzdauer
- D) **Impfstrategie**: Impfziel, NNV (verschiedene Endpunkte), nötige Impfquoten für Effekte auf Bevölkerungsniveau, andere Effekte wie z.B. Replacement
- E) **Implementierung**: Umsetzbarkeit, Integration in Impfplan, Akzeptanz, alternative Möglichkeiten der Prävention, notwendige Surveillancesysteme für die Erfassung von Impfquoten und der Epidemiologie des Erregers bzw. der Zielkrankheit. Fehlende Daten ?
- F) **Abschließende Bewertung**: Vorliegen eines öffentlichen Interesses, Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse



Der STIKO Fragenkatalog

A) **Erreger**: mikrobiologische Charakteristika, Pathogenität, Infektiosität, Epidemiologie (ggf. verschiedener Serotypen)

B) **Zielkrankheit**: z.B. Krankheitslast, Inzidenz, Komplikationen, Letalität, Risikogruppen, Therapiemöglichkeiten

- Orientierende Literaturrecherche
- Nutzung von Meldedaten nach dem IfSG
- Nutzung von anderen Surveillancedaten des RKI, z.B. Sentineldaten



Der STIKO Fragenkatalog

- A) **Erreger**: mikrobiologische Charakteristika, Pathogenität, Infektiosität, Epidemiologie (ggf. verschiedener Serotypen)
- B) **Zielkrankheit**: z.B. Krankheitslast, Inzidenz, Komplikationen, Letalität, Risikogruppen, Therapiemöglichkeiten
- C) **Verfügbare Impfstoffe**: Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit (individuell wie bevölkerungsbezogen), Schutzdauer
- D) **Impfstrategie**: Impfziel, NNV (verschiedene Endpunkte), nötige Impfquoten für Effekte auf Bevölkerungsniveau, andere Effekte wie z.B. Replacement
- E) **Implementierung**: Umsetzbarkeit, Integration in Impfplan, Akzeptanz, alternative Möglichkeiten der Prävention, notwendige Surveillancesysteme für die Erfassung von Impfquoten und der Epidemiologie des Erregers bzw. der Zielkrankheit. Fehlende Daten ?
- F) **Abschließende Bewertung**: Vorliegen eines öffentlichen Interesses, Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse



■ Formulierung von “PICO“-Fragen

- P = Population
- I = Intervention
- C = Comparator
- O = Outcomes

Beispiel:

P Personen ab 60 Jahren

I Impfung mit einem Impfstoff gegen Pneumokokken

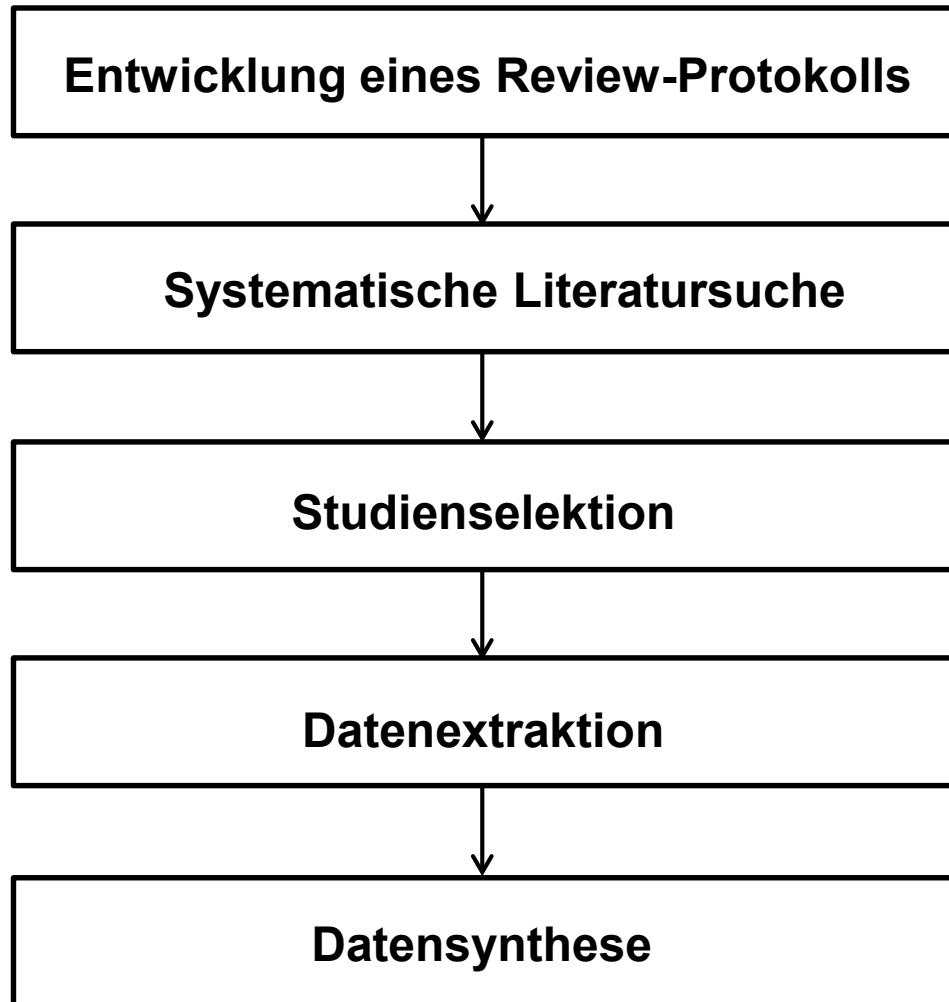
C keine Impfung gegen Pneumokokken

O1 invasive Pneumokokkenerkrankung (IPD)

O2 ambulant erworbene Pneumonien (CAP)

Ox

Systematischer Review: Überblick

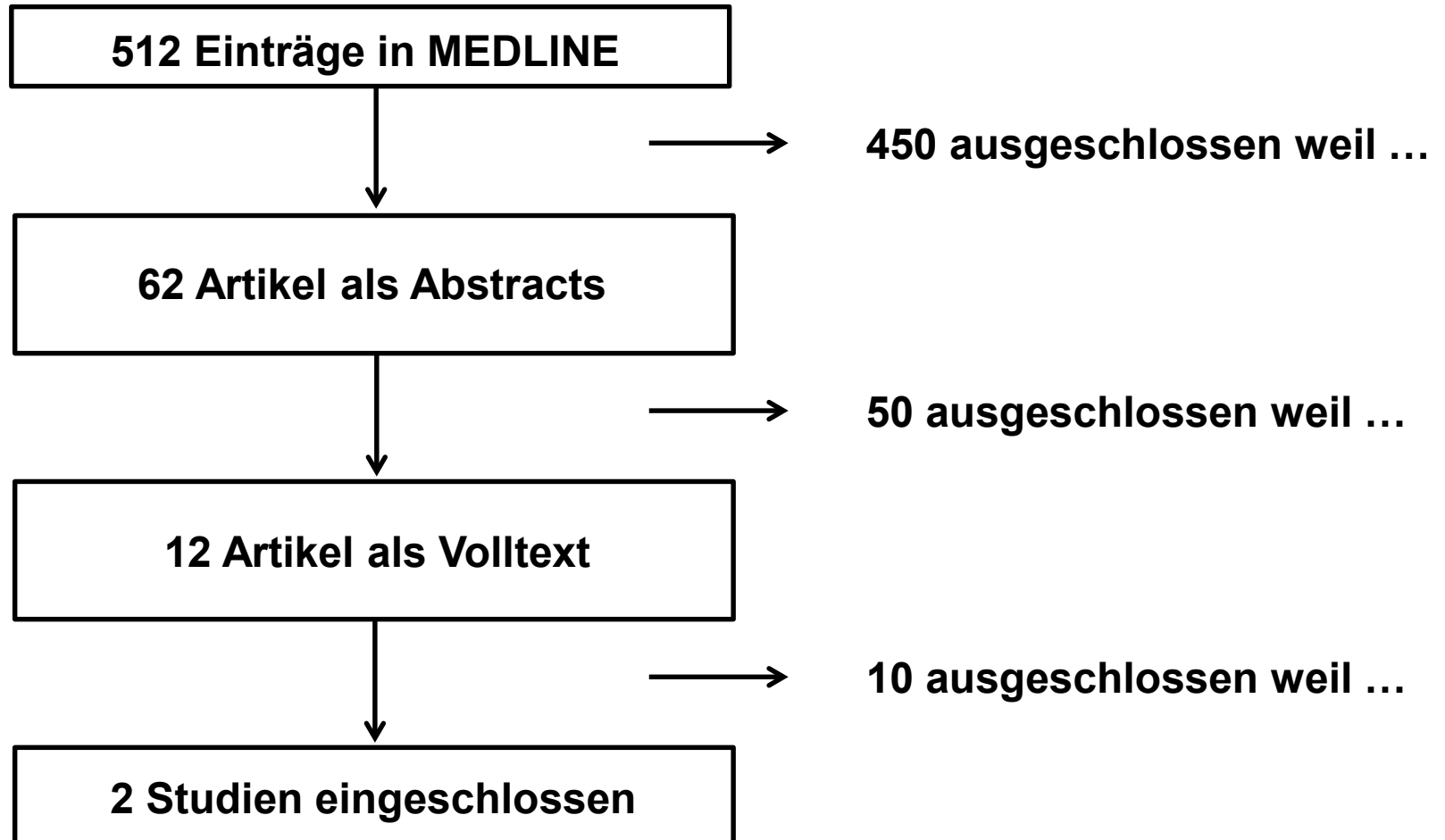




Systematischer Review: Suchstrategie

- **Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane ...**
- **Reviews**
- **„Snowballing“ (references of references)**
- **„Grey literature“: Monographien, Dissertationen**
- **Unpublizierte Daten: Autoren kontaktieren**
- **Expertenkonsultation: weitere Studien bekannt?**

Systematischer Review: Studienselektion





Systematischer Review: Datenextraktion

Study A

Vaccine
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*

Johan Holst^{a,*}, Diana Martin^b, Richard Arnold^c, Concer Philipp Oster^a, Jane O'Hallahan^d, Einar Rosenqvist^e

ABSTRACT

Keywords: meningococcal vaccine; meningococcal disease; outer membrane vesicles; vaccine; booster control

ARTICLE INFO

1. Introduction

The obligate human pathogen *Neisseria meningitidis* is a Gram-negative bacterium that variably colonizes the nasopharynx of healthy individuals, often at a level of 10⁷–2000 U/g. In rare cases an encapsulated strain invades the blood stream leading to meningitis and/or septicemia. Death occurs in around 5–20% of cases and up to 20% survivors are left with serious injuries including loss of limbs and hearing deficits [1]. Invasive meningococcal disease causes a significant public health burden throughout the world.

Data sheet A

Study B

Articles

From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak

Summary

Background: Outer-membrane-void vaccines for meningococcal B outbreaks are complex to develop. We studied the use of already available vaccine to control an outbreak caused by a meningococcal B outbreak.

Methods: From 2006 to 2009, all individually managed cases 20 years living in the region of an outbreak caused by a clonal meningococcal B outbreak in northern Norway, a 10–20 year outbreak against a strain during the same serotype (B:15:P1.7.2.6). The serotype selected cohort of 400 children aged 1–5 years, safety, and epidemiological effects of the vaccine.

Findings: 2604 individuals were eligible to receive the vaccine. Shortage of vaccine product campaigns in the highest incidence group (4–5 years), 16,709 (64%) received a complete vaccine course. 13,030 (49%) received a 2-dose schedule (week 6, and month 8). At least 235 vaccines for whom samples were available, 206 (88%) had a seropositive, and seronegative at 10 months. These results were similar to those identified for unvaccinated seropositive. Only previously described sub-clones occurred. The incidence of B significantly in the vaccine targeted population after the primary vaccination period (from per 100,000 per year).

Interpretation: The make-or-buy approach is suitable if epidemic and vaccine specific meningococcal B clonal outbreaks might benefit from this strategy, and previously describe vaccines can be effective against various strains.

Funding: Danish Ministry of Health.

Data sheet B

Study C

Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile

J. Bosque^a, J. Garcia^a, C. Cruz^a, W. Zollinger^b, B. Brand^c, S. Ruiz^d, M. Martinez^e, J. Arthur^f, P. Underwood^g, W. Silva^h, E. Moran^h, W. Hankins^g, J. Gilby^g, J. Mays^g and the Chilean National Committee for Meningococcal Disease

Background: A meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine was tested for efficacy in a randomized, double-blind controlled study in Iquique, Chile. A total of 40,911 volunteers, ages 1–21 years, enrolled in the study. Volunteers received two doses of vaccine six weeks apart by jet injection. Both the experimental vaccine and the control vaccine (Meningococcal A, C, Y and B12S meningococcal polysaccharide vaccine) were well tolerated with minor side-effects. Active surveillance for suspected cases of meningococcal disease was conducted for 20 months in Iquique. Eighteen cases of group B meningococcal disease were confirmed during the 20 months. Efficacy was estimated to be 57% (p=0.11) for all ages combined. In children aged 1–4 no protection was evident, but in volunteers aged 5–21 vaccine efficacy was 70% (p=0.045). The IgG antibody response by ELISA was characterized by a large booster effect after the second dose, followed by a substantial drop in antibody levels by 6 months. The younger children had the highest responses. The bactericidal antibody response, on the other hand, was characterized by the lack of a significant booster response, higher responses in the older children, and an increase in the geometric mean titer in the later months of the study in the older children.

Keywords: *Neisseria meningitidis*; vaccine; efficacy trial; seropositive complex

Data sheet C

Datensynthese: Metaanalyse



Decreased risk
after vaccination

Increased risk
after vaccination

Study A 0.47 (0.30-0.65)

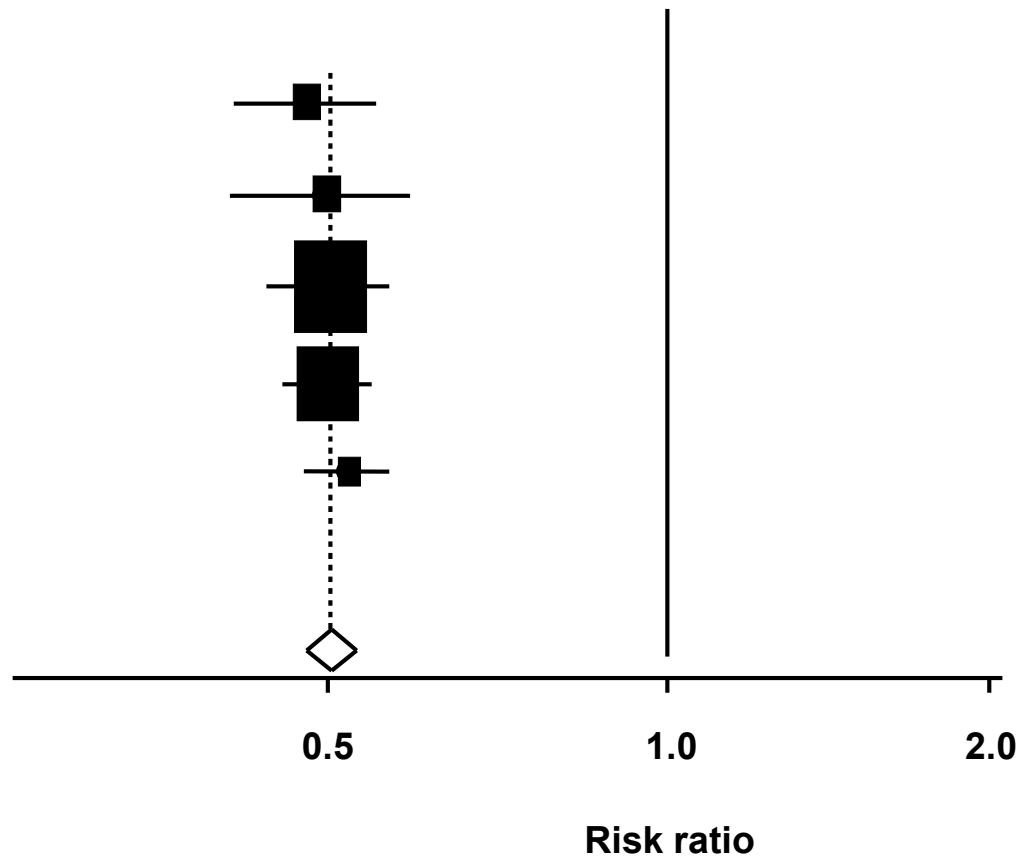
Study B 0.50 (0.28-0.70)

Study C 0.50 (0.35-0.65)

Study D 0.50 (0.40-0.60)

Study E 0.60 (0.07-0.12)

Pooled 0.50 (0.45-0.55)



Heterogeneity: $p = 0.87$

$I^2 = 0\%$



Die GRADE-Methodik

- **GRADE** = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- Transparente Methodik zur Evidenzbewertung
- Durch die GRADE working group seit 2000 entwickelt
- Von vielen Organisationen weltweit angewendet (WHO, NICE, ACIP, SIGN etc.)
- Trennung von Evidenzqualität und Empfehlungsstärke



Traditionelle Vorgehensweisen: studienzentriert



Bisher

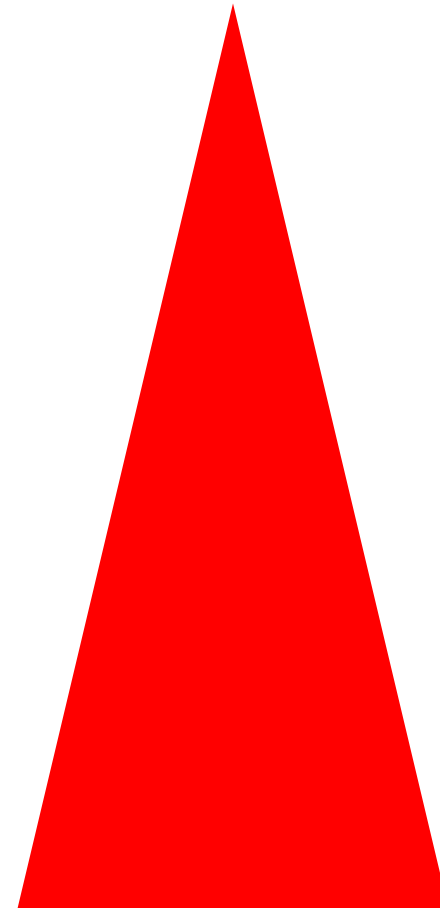
Traditionelle Evidenzhierarchie: Basierend auf Studiendesign



DESIGN

- Randomized Controlled Trials
- Cohort Studies, Case Control Studies
- Case Reports, Case Series, Non-systematic observations
- (Expert Opinion)

BIAS





GRADE: Endpunkt-zentrierte Vorgehensweise: “body of evidence”



Bisher



Outcome-centered system

Endpunkte

festlegen & gewichten

Patienten-relevante Outcomes (Impf-Effektivität & Sicherheit)

- ➔ kritisch (Impfziel)
- ➔ kritisch
- ➔ wichtig

P = Population
I = Intervention
C = Comparison
O = Outcome

unwichtig



Systematischer Review
(Endpunkt über alle Studien)

GRADE-ing („body of evidence“)

RCT initial hoch,
Epi-Studie initial niedrig

- Down:
1. Bias Risiko
 2. Inkonsistenz
 3. Indirektheit
 4. Impräzision
 5. Publ-Bias
- Up:
6. Effektstärke
 7. Dosis-Antwort
 8. Confounder

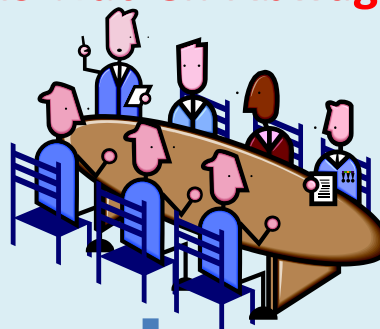
Pro Endpunkt finaler Evidenz-Level:
-Hoch
-Moderat
-Niedrig
-Sehr niedrig

Weitere Aspekte des STIKO Fragenkatalog:

- Krankheitslast
- Akzeptanz der Impfung
- Integration in Impfplan
- Populationseffekte?
- ggf. Kosten

Adaptiert nach GRADE

Risiko-Nutzen-Abwägung



Empfehlung
(dafür / dagegen)

No of studies	Quality assessment						Summary of findings			Quality	Imprecision		
	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vaccination 1	No vaccination	Relative (95% CI)			Absolute	
1	Randomised trial	No serious limitations	serious ¹	No serious inconsistency	serious ²	None	2/100 (0.2%)	0%	0.00 (0.00 to 0.01)	10 more per 1000 from 10 more to 1 more	1000	LOW	CRUCIAL
2	Observational studies	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	Very strong (very small)	100/100 (1.0%)	100/100 (1.0%)	100 (0.00 to 0.12)	10 more per 1000 from 10 more to 12 more	10000	VERY HIGH	CRUCIAL

¹ Moderate inconsistency in outcomes between the 2 included studies
² 95% CI of the pooled analysis includes 1
³ Large effect (number needed to treat) in preventing hospitalisation (10%).

Impf-Effektivität & Sicherheit
Gesamt-Evidenz = niedrigster Level eines kritischen Endpunktes

GRADE Profil für Effektivität von PPSV23



Autoren: STIKO-AG Pneumokokken **Datum:** 01.01.2015

Fragestellung: Soll PPSV23 versus keine Impfung zur Verhinderung von IPD und PP bei Personen ab 60 Jahre verwendet werden?

Setting: Industrieländer

Quality assessment							Study size (cases/person-years)		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PPSV23	no vaccination	Relative (95% CI)	Absolute		
IPD all serotypes (follow-up 2-3 years)												
4	RCT	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	3/22282 (0.01%)	13/21308 (0.06%)	RR 0.27 (0.08 to 0.9)	445 fewer per 1,000,000 (from 61 fewer to 561 fewer)	+++ MODERATE	CRITICAL
Pneumococcal CAP (follow-up 2-3 years)												
2	RCT	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	14/1940 (0.72%)	42/1947 (2.2%)	RR 0.36 (0.2 to 0.65)	13806 fewer per 1,000,000 (from 7550 fewer to 17257 fewer)	+++ MODERATE	CRITICAL

¹ Pseudorandomisierung nach Geburtsjahr und fehlende Verblindung in der Studie von Honkanen et al., dadurch aber kein wesentlicher Einfluss auf beobachtete IPD-Inzidenz zu erwarten.

² Weites Konfidenzintervall (KI), Zahl der verhinderbaren Fälle an den Grenzen des KI um den Faktor 9 verschieden.

³ Indirektheit insoweit, als die Studie von Maruyama et al., die mehr als 95% zum gepoolten Effektivitätsschätzer beiträgt, nicht in der Wohnbevölkerung, sondern unter Pflegeheimbewohnern in Japan durchgeführt wurde. Möglicherweise abweichende Impfeffektivität im Vergleich zu gleich alten Personen aus der Wohnbevölkerung in Deutschland.



Der STIKO Fragenkatalog

- A) **Erreger**: mikrobiologische Charakteristika, Pathogenität, Infektiosität, Epidemiologie (ggf. verschiedener Serotypen)
- B) **Zielkrankheit**: z.B. Krankheitslast, Inzidenz, Komplikationen, Letalität, Risikogruppen, Therapiemöglichkeiten
- C) **Verfügbare Impfstoffe**: Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Immunogenität, Wirksamkeit, Sicherheit (individuell wie bevölkerungsbezogen), Schutzdauer
- D) **Impfstrategie**: Impfziel, NNV (verschiedene Endpunkte), nötige Impfquoten für Effekte auf Bevölkerungsniveau, andere Effekte wie z.B. Replacement
- E) **Implementierung**: Umsetzbarkeit, Integration in Impfplan, Akzeptanz, alternative Möglichkeiten der Prävention, notwendige Surveillancesysteme für die Erfassung von Impfquoten und der Epidemiologie des Erregers bzw. der Zielkrankheit. Fehlende Daten ?
- F) **Abschließende Bewertung**: Vorliegen eines öffentlichen Interesses, Gesamtbewertung der epidemiologischen Nutzen-Risiko-Analyse



- Bearbeitung des Fragenkatalogs: Verschriftlichung in einem Dokument (Datenbasis) – Arbeitsprozess in den STIKO-AGs und der Geschäftsstelle am RKI
- Vorstellung der Datenbasis einschließlich durchgeführter systematischer Reviews auf einer Präsenzsitzung der STIKO
- Beratung und Abstimmung der STIKO zu einem entsprechenden Beschlussentwurf
- Stellungnahmeverfahren (Länder, Fachgesellschaften, GBA) zum neu gefassten Beschluss; Vorstellung und Beratung der Eingaben in der STIKO
- Endgültiger Beschluss der STIKO; Ausarbeitung der wissenschaftlichen Begründung, Einarbeitung der neuen oder geänderten Empfehlung in die STIKO-Empfehlungen im Epidemiologischen Bulletin
- Veröffentlichung der Impfempfehlung



- Allgemeine Säuglingsimpfung gegen Rotaviren (2012)
→ **Evidenzqualität: moderat**
- Überarbeitung der Indikationsimpfempfehlung gegen Hepatitis B (2014)
→ **Evidenzqualität: sehr niedrig**
- Änderung der Pneumokokkenimpfempfehlung für Senioren (2016)
→ **Evidenzqualität: moderat**
- Nicht-Empfehlung der Impfung gegen Herpes zoster mit Lebendimpfstoff (2017)
→ **Evidenzqualität: niedrig**



- Die STIKO erarbeitet seit 2011 ihre Empfehlungen anhand einer Standardvorgehensweise, in deren Zentrum die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung entsprechend der GRADE-Methodik steht.
- Daneben wird eine Vielzahl weiterer Fragen adressiert (z.B. Krankheitslast, Implementierbarkeit), hierbei spielen systematische Reviews eher eine untergeordnete Rolle.
- Die Anwendung der SOP und insbesondere der GRADE-Methodik hat zu einer hohen Qualität und Transparenz geführt.
- Die Ergebnisse der Evidenzbewertung (systematische Reviews) werden regelmäßig in nationalen und internationalen Fachzeitschriften (z.B. BMC Medicine, PLoS One, Dt. Ärzteblatt) veröffentlicht und tragen so zur internationalen Sichtbarkeit der STIKO bei.
- Ausblick: stärkere Strukturierung des Entscheidungsprozesses (Pilotierung von Evidence-to-Decision Tables)



Vielen Dank!

Fragen?