



# Epidemiologisches Bulletin

28. März 2011 / Nr. 12

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Bericht zum internationalen Workshop „Methoden zur Entwicklung standardisierter evidenzbasierter Impfpfehlungen“

*In den meisten Industrieländern untersuchen und bewerten nationale Impfkommissionen verfügbare Daten, um zu prüfen, ob eine Impfung für das jeweilige Land von hohem öffentlichem Interesse ist. Eine Impfung kann sowohl für die Gesamtbevölkerung oder auch nur für einzelne Bevölkerungsgruppen, z. B. aufgrund des Wohnortes oder bestimmter Grunderkrankungen, von besonderem Nutzen sein. In den letzten Jahren wird in diesem Zusammenhang zunehmend diskutiert, wie die Methodiken der evidenzbasierten Medizin auch für die Entwicklung bevölkerungsbezogener Empfehlungen genutzt werden können.*

In Kooperation mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat das Robert Koch-Institut (RKI) am 22. und 23. November 2010 einen internationalen Workshop ausgerichtet. Dieser bot die bisher einzigartige Gelegenheit zur internationalen Diskussion bestehender Vorgehensweisen und zum Austausch von Erfahrungen nationaler Impfkommissionen bei der Entwicklung evidenzbasierter Impfpfehlungen. Im Rahmen des Workshops wurden zudem Vorgehensweisen vorgestellt, die in anderen Bereichen der klinischen Individualmedizin bereits zur Einschätzung der Qualität vorliegender Evidenz und zur Graduierung der sich daraus ergebenden Stärke von Empfehlungen etabliert sind. Diskutiert wurde die Anwendbarkeit dieser Vorgehensweisen für die Entwicklung von bevölkerungsbezogenen Impfpfehlungen.

Der Einladung waren insgesamt 45 Experten aus den USA, Kanada und verschiedenen europäischen Ländern (Niederlande, Österreich, Frankreich, England und Deutschland) gefolgt. Darunter waren Vertreter nationaler Impfkommissionen (inklusive Mitglieder der Ständigen Impfkommission, STIKO) oder deren wissenschaftlicher Sekretariate. Zusätzlich nahmen Vertreter der Weltgesundheitsorganisation (WHO Genf), der Centers for Disease Control and Prevention (US-CDC), des Europäischen Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), der SIVAC (*Supporting Independent Immunization and Vaccine Advisory Committees*) und der GRADE-Working-Group (GRADE = *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) teil sowie Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Deutschen Cochrane Zentrums.

Das Programm bestand aus Plenumsvorträgen und Diskussionen zu spezifischen Fragestellungen in drei Arbeitsgruppen. Tagesordnung sowie Präsentationen und dazugehörige Abstracts stehen der Öffentlichkeit auf den Internetseiten des RKI<sup>1</sup> zur Verfügung. Im Folgenden sollen kurz der Hintergrund und die wesentlichen Ergebnisse des Workshops zusammengefasst werden.

### Hintergründe der Ziele des Workshops

Impfungen gehören zu den effektivsten Präventionsmaßnahmen im Gesundheitswesen. Sie ermöglichen sowohl einen individuellen Schutz als auch – in Abhängigkeit vom Erreger und den erreichten Impfquoten – den Schutz der gesamten Bevölkerung durch den Aufbau einer Herdenimmunität. Eine Impfung

Diese Woche

12/2011

### Schutzimpfungen

Internationaler Workshop „Methoden zur Entwicklung standardisierter evidenzbasierter Impfpfehlungen“

### Meldepflichtige

#### Infektionskrankheiten

Aktuelle Statistik

9. Woche 2011

(Datenstand: 23. März 2011)

### ARE/Influenza

Zur Situation in der

11. Woche 2011



kann je nach Ausprägung und Verteilung der Krankheitslast für die gesamte Bevölkerung, für einzelne Altersgruppen oder für bestimmte Risikogruppen sinnvoll sein. Limitierte Ressourcen im Gesundheitssystem erfordern einen möglichst effizienten Einsatz von Impfungen. Gerade im letzten Jahrzehnt war die Vakzinologie bestimmt durch eine enorme Dynamik bei der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen eine Vielzahl von Erkrankungen. Für jeden einzelnen dieser Impfstoffe ist eine sorgfältige, standardisierte und transparente Prüfung von Nutzen und Risiko auf Basis der vorliegenden Evidenz notwendig. Diese komplexe Aufgabe wird – zumindest in den meisten Industrieländern – von Impfkommissionen wahrgenommen, die Impfempfehlungen und Impfstrategien interessensunabhängig entwickeln sollen. Ein systematisches und transparentes Vorgehen bei der Entwicklung von Impfempfehlungen erhöht die Qualität und Glaubwürdigkeit der Empfehlungen. Dies kann zu einer breiteren Umsetzung der Empfehlungen durch die Ärzteschaft und zu einer größeren Akzeptanz in der Bevölkerung beitragen.

Dr. Ole Wichmann, Leiter des Fachbereichs Impfprävention am RKI, führte in die Thematik ein und beschrieb die grundsätzlichen Aufgaben und Herausforderungen an eine nationale Impfkommission. Eine standardisierte Vorgehensweise zur Erstellung von Impfempfehlungen wird bereits von vielen Impfkommissionen in Hinblick auf zu untersuchende Schlüsselindikatoren (z. B. Inzidenz der Erkrankung, Effektivität und Sicherheit des Impfstoffs) umgesetzt. Für die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen besteht jedoch Diskussionsbedarf, zum Beispiel was die Bewertung der Qualität der Evidenz bevölkerungsbezogener Beobachtungsstudien betrifft.

Das Prinzip der evidenzbasierten Medizin (EBM) ist der gewissenhafte und ausdrückliche Gebrauch der gegenwärtig besten, verfügbaren externen Evidenz (Wissensgrundlage) für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung. Die EBM wurde zur Bewertung von Interventionen bei **individuellen** Patienten mit einem bestimmten Symptom oder einer Erkrankung im Vergleich zu einer therapeutischen Alternative entwickelt. Als besonders wichtig bei der Bewertung der Qualität der Evidenz klinischer Interventionen gelten systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) oder individuelle randomisierte klinische Studien zu bestimmten therapeutischen Fragestellungen, bei denen das Risiko für systematische Fehler besonders niedrig eingeschätzt wird. In den letzten Jahren wurde von einigen Impfkommissionen, besonders von der SAGE (Impfkommission der WHO), der ACIP (USA) und der NACI (Kanada), aber auch von der STIKO in Deutschland diskutiert, ob und ggf. wie der Ansatz der EBM auch für die Entwicklung **bevölkerungsbezogener** Empfehlungen genutzt werden kann. Eine Herausforderung bei der evidenzbasierten Bewertung von Impfstoffen und Impfempfehlungen ist, dass valide Daten auch nach der Zulassung eines Impfstoffs (in der Postmarketingphase) erhoben werden müssen, da manche Effekte und sehr

seltene Nebenwirkungen erst in großangelegten Demonstrationsstudien oder auf Populationsebene nach breiter Anwendung nachweisbar oder auszuschließen sind.<sup>2,8</sup> Eine weitere Herausforderung ist, dass für die Zulassung einiger Impfstoffe Immunogenitätsstudien zum Nachweis der Wirksamkeit zwar ausreichen, sie in Bezug auf die primäre Fragestellung – der Verhinderung der impfpräventablen Erkrankung – jedoch nur eine indirekte Evidenz liefern. Ein Nachweis dieser Effekte im Rahmen von Postmarketing-RCTs ist entweder gar nicht (z. B. aus ethischen Gründen) oder nur durch sehr aufwändige, teure Studien möglich. Daher bedient man sich häufig epidemiologischer Beobachtungsstudien, die nach den Kriterien der EBM jedoch a priori die Qualität der Evidenz und damit oft die Stärke einer Empfehlung senken, obwohl die Impfstoffe unter Umständen seit Jahrzehnten erfolgreich angewendet werden.

Um eine systematische und transparente Vorgehensweise zur Bewertung der Qualität der Evidenz und Graduierung der Stärke einer Impfempfehlung erreichen zu können, wird von einigen Kommissionen das Vorgehen der GRADE-Working-Group favorisiert und teilweise auch schon angewandt.<sup>3–7</sup> Dr. Yngve Falck-Ytter, Mitglied der GRADE-Working-Group, gab eine Einführung in die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen in Public Health unter besonderer Berücksichtigung der GRADE-Methodik. Diese Methodik bietet eine systematische Hilfestellung bei der Erarbeitung von Leitlinien oder Empfehlungen. Sie unterscheidet zwischen einer systematischen Einschätzung der Qualität der vorliegenden Evidenz in einem ersten Schritt und der Formulierung einer Empfehlung unter Berücksichtigung weiterer Faktoren in einem zweiten Schritt. Bei der Entwicklung bevölkerungsbezogener evidenzbasierter Empfehlungen müssen neben der Abwägung von Nutzen und Risiken einer Intervention auch nationale bzw. regionale Besonderheiten, wie z. B. Versorgungsstrukturen des Gesundheitssystems und Wertvorstellungen der Bevölkerung, berücksichtigt werden.

### Aktuelle Vorgehensweisen von Impfkommissionen und Organisationen

Im weiteren Verlauf wurden die Vorgehensweisen der Impfkommissionen aus Deutschland, den Niederlanden, Kanada und den USA sowie der *Strategic Advisory Group of Experts* (SAGE) der WHO vorgestellt.

Prof. Thomas Mertens vom Institut für Virologie der Universität Ulm und Mitglied der STIKO stellte die Aufgaben der STIKO und die aktuelle standardisierte Methodik zur Entwicklung von Impfempfehlungen in Deutschland vor. Dabei warf er die Frage auf, welche Qualität der Evidenz mindestens für eine Empfehlung vorliegen sollte und wie vorzugehen ist, wenn Daten für Deutschland weder bislang vorliegen noch in naher Zukunft zur Verfügung stehen werden. Er forderte unter anderem die Entwicklung von Richtlinien für die Erarbeitung evidenzbasierter Impfempfehlungen. Diese könnten zum Beispiel das Ausmaß der erforderlichen Evidenz zu verschiedenen Fragestellungen sowie Standards zur

Priorisierung von Themen festlegen und im Rahmen einer internationalen Kooperation entwickelt werden. Zur Durchführung der notwendigen Literaturbewertung und zur Bewertung der vorliegenden Qualität der Evidenz sollten adäquate personelle und finanzielle Ressourcen der STIKO bzw. der STIKO-Geschäftsstelle zur Verfügung stehen.

Dr. Hans Houweling vom niederländischen Gesundheitsrat stellte Schlüsselkriterien vor, die erfüllt sein müssen, damit in den **Niederlanden** Impfungen in das **nationale Impfprogramm** aufgenommen werden. Die vorgestellten Kriterien verhelfen zu einer erhöhten Transparenz und Akzeptanz der Entscheidungen und unterstützen bei der Priorisierung. Der niederländische Gesundheitsrat bezieht sich bei seinen Entscheidungen auf sieben Kriterien: Hohe Krankheitslast, Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung, mögliche Akzeptanz in der Bevölkerung, Integrationsfähigkeit in das nationale Impfprogramm, Kosteneffizienz sowie Dringlichkeit in Relation zu anderen möglichen Impfungen und Kosten. Eine evidenzbasierte Herangehensweise unterstütze den Prozess maßgeblich, liefere aber per se nicht die letztendliche Empfehlung, die sich aus vielen weiteren Kriterien ergäbe. Aufgrund der aufwändigen Arbeit, die eine intensive Bewertung der Evidenz, das Durchführen weiterer essenzieller Studien und die Entwicklung einer ausgewogenen Empfehlung mit sich bringe, könnten von der Priorisierung bis zu endgültigen Entscheidung mehrere Jahre vergehen.

Die Vorgehensweise zur Erarbeitung evidenzbasierter Impfeempfehlungen der **kanadischen Impfkommision**, NACI (*National Advisory Committee on Immunization*), wurde im Jahr 2009 publiziert<sup>9</sup> und von Prof. Joanne Langley, der Vorsitzenden des Komitees, vorgestellt. Die NACI erarbeitet die Evidenzgrundlage zur Krankheitslast und zu den Charakteristika der Impfstoffe (Wirksamkeit und Sicherheit). Weitere Kriterien (wie z. B. Kosteneffektivität) werden in den einzelnen Provinzen auf föderaler Ebene diskutiert, so dass sich in den einzelnen Provinzen unterschiedliche Impfpläne ergeben können. Die Kommission richtet sich in ihrer Methodik bei der Bewertung der Impfstoffe nach der klassischen Vorgehensweise der evidenzbasierten Medizin unter Berücksichtigung des Studiendesigns (RCT, kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien etc.), der Qualität der Evidenz vorliegender Studien (gut, mittel, schlecht) sowie weiterer vorgegebener Variablen. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgt narrativ (d. h. beschreibend) nach weiterer Prüfung der Krankheitslast und möglicher individueller und bevölkerungsbezogener Auswirkungen. Zur Arbeitsentlastung vergibt die NACI-Geschäftsstelle zum Teil systematische Literaturrecherchen an externe Experten, was durch ein entsprechendes Budget ermöglicht wird.

Prof. Jonathan Temte stellte die aktuellen Entwicklungen des **Advisory Committee on Immunization Practices** (ACIP) in den **USA** vor. Das ACIP beschäftigt sich seit 2008 intensiv mit der Erarbeitung einer standardisierten Methodik zur Erstellung evidenzbasierter Impfeempfehlungen. Im Vordergrund stehe dabei die Bewertung der Evidenz hinsichtlich Sicher-

heit und Wirksamkeit der Impfstoffe sowie der Krankheitslast. Das ACIP favorisiert eine Methodik, die die Qualität der Evidenz bewertet und aus der explizite Empfehlungen entwickelt und transparent dargestellt werden können. Die Kommission hat sich Ende Oktober 2010 für eine leicht adaptierte Vorgehensweise nach GRADE mit einer narrativen Beschreibung des Qualitätsgrades der Evidenz entschieden.

Eine Beschreibung der aktuellen Vorgehensweise der **SAGE** gab Dr. Philippe Duclos, Sekretär der SAGE und *Senior Health Adviser* des Direktorats der WHO. Auch die SAGE verfügt über einen standardisierten Fragenkatalog bei der Erarbeitung von Impfeempfehlungen und bewertet Impfungen in periodisch herausgegebenen und aktualisierten Impfeempfehlungen (sog. *Position Papers*).<sup>10</sup> Seit 2008 stellt sie eine Bewertung der Qualität der vorliegenden Evidenz mithilfe der von GRADE entwickelten Tabellen vor. Dabei hat sich in der Kommission zunehmend die Überzeugung durchgesetzt, dass GRADE zur Erarbeitung von Impfeempfehlungen angewandt, aber leicht modifiziert werden solle. So stünden zur Bewertung der Impfungen gerade für länger zugelassene Impfstoffe in der Regel keine randomisierten kontrollierten Studien zur Verfügung und würden aufgrund ethischer Erwägungen auch nicht mehr durchgeführt. Diese seien zudem zur Beurteilung von seltenen unerwünschten Wirkungen und von populationsbezogenen Effekten der Impfungen (Herdenimmunität, Replacementeffekte, natürliches Boostern) weniger gut geeignet. In der Regel würden zur Einschätzung bevölkerungsbezogener Effekte und seltener Nebenwirkungen Beobachtungsstudien durchgeführt. Eine sich aufgrund dieses Studiendesigns ergebende geringere Einstufung der Qualität der Evidenz könne das Vertrauen in Impfungen schädigen. SAGE hat 2010 eine Arbeitsgruppe gegründet, die aktuell einige wenige Modifizierungen der GRADE-Methodik diskutiert sowie die Erarbeitung eines Methodenpapiers der SAGE unterstützen soll.

Prof. Holger Schünemann, stellvertretender Vorsitzender der GRADE-Working-Group und Leiter der Abteilung für Klinische Epidemiologie und Biostatistik der McMaster University in Hamilton, Kanada, stellte abschließend die grundlegende Methodik von **GRADE** vor sowie seine Sichtweise zur Nutzung von GRADE bei der Entwicklung von evidenzbasierten Impfeempfehlungen. GRADE biete eine hochentwickelte standardisierte Methodik, die auch zur Entwicklung von Impfeempfehlungen angewendet werden kann, ohne modifiziert werden zu müssen. Prof. Schünemann sieht kein Problem darin, auch bei schwacher Evidenz, aber starken Effekten in Beobachtungsstudien eine starke Empfehlung auszusprechen.

#### Evidenzbasierte Impfeempfehlungen im internationalen Kontext

Dr. Piotr Kramarz, stellvertretender Leiter der *Scientific Advice Unit* des ECDC, gab Einblicke in dessen Perspektive. Auch das ECDC arbeitet zurzeit intensiv daran, wie die Methodiken der individuellen evidenzbasierten Medizin grundsätzlich auf die Erarbeitung von evidenzbasierten bevölke-

rungsbezogenen Richtlinien (sog. *evidence-based Public Health*) übertragen werden können. So hat das ECDC in Zusammenarbeit mit einem Expertengremium kürzlich eine erste Richtlinie zur Umsetzung von Impfungen gegen Meningokokken erarbeitet.<sup>11</sup> Weitere Richtlinien zu impfbezogenen Themen sollen in naher Zukunft folgen (z. B. zu Pneumokokken, Rotaviren, Varizellen, Influenza).

### Ergebnisse aus den Arbeitsgruppen des Workshops

Nach den Plenarvorträgen diskutierten die Teilnehmer des Workshops in drei Arbeitsgruppen verschiedene Fragestellungen. Die Ergebnisse wurden am zweiten Tag des Workshops durch einen Berichterstatter dem Plenum präsentiert und abschließend gemeinsam diskutiert.

#### Arbeitsgruppe 1

► **Fragestellung:** Welche Evidenz ist für die Entwicklung standardisierter evidenzbasierter Impfeempfehlungen nötig? Moderatoren: Frode Forland (ECDC), Yngve Falck-Ytter (GRADE).

► **Ergebnis:** Die Arbeitsgruppe stellte Indikatoren und mögliche Datenquellen bzw. Studientypen heraus, die für die Erarbeitung einer Impfeempfehlung als essenziell angesehen wurden. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die Art der neuen Empfehlung (neu zugelassener Impfstoff, Änderungen einer Empfehlung, Empfehlungen im Rahmen eines Ausbruchs). Die Qualität der vorliegenden Evidenz sollte für wesentliche Indikatoren geprüft werden (z. B. durch GRADE). Wesentliche Daten seien diejenigen zur Krankheitslast (Surveillance) sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffes (RCTs, Beobachtungsstudien). Wichtig seien Informationen, ob der Impfstoff nicht nur immunogen sei, sondern darüber hinaus auch tatsächlich einen Schutz gegen die impfpräventable Erkrankung induziere und ob je nach Erreger auch bevölkerungsbezogene indirekte Effekte, wie zum Beispiel eine Herdenimmunität, zu erwarten seien (also eine Abschätzung der *effectiveness* im Gegensatz zur *efficacy* in RCTs). Ferner sollten Daten zu einer möglichen Akzeptanz des Impfstoffes zur Verfügung stehen. Grundsätzlich stellten jedoch fehlende Daten (wie Postmarketingstudien zur Beantwortung populationsbezogener Fragestellungen oder umfassende Daten der Prämarketingphase der Herstellerfirmen) oft ein wesentliches Problem dar. Die Arbeitsgruppe war der Meinung, dass weitere Schritte wie die Erstellung und Verbreitung von Begründungen oder Leitlinien sowie Maßnahmen der Implementierung, aber auch die Evaluation der Empfehlungen weitere wesentliche Bestandteile eines Impfprogramms seien.

#### Arbeitsgruppe 2

► **Fragestellung:** Welche Methodiken sind für die Entwicklung von standardisierten evidenzbasierten Impfeempfehlungen geeignet? Moderatoren: Faruque Ahmed (US-CDC), Philippe Duclos (WHO Genf).

► **Ergebnis:** Die Arbeitsgruppe war sich einig, dass die konzeptionelle Herangehensweise zur Erarbeitung von Impfeempfehlungen in einzelnen Impfkommisionen grundsätzliche Gemeinsamkeiten aufweisen. So hätten beispielsweise

viele Kommissionen in Industrieländern Fragenkataloge erarbeitet, die im Rahmen der Entwicklung einer Impfeempfehlung bearbeitet werden. Diese Vorgehensweise wie auch weitere mögliche die Entscheidung beeinflussende Faktoren würden jedoch nicht immer transparent dargestellt. Es fehle an einer Systematik zur Einschätzung der Qualität der vorliegenden Evidenz und zur Darstellung, wie die Kommission aufgrund der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung weiterer Faktoren zu einer Empfehlung gekommen ist. Bei der Erarbeitung von Impfeempfehlungen seien dabei spezifische Besonderheiten zu bedenken (z. B. Heterogenität der Wirkung von Impfstoffen als biologische Produkte in unterschiedlichen Settings, geringe Anzahl an Studien zur klinischen Wirksamkeit oder auch wenig belastbare Daten zur Krankheitslast auf Länderebene). Diese Besonderheiten in der Vakzinologie erforderten jedoch nicht die Entwicklung einer grundsätzlich neuen Methodik, so dass GRADE auch für die Entwicklung von systematischen evidenzbasierten Impfeempfehlungen geeignet sei und auch benutzt werden solle, um eine Vereinheitlichung in der Bewertung von Evidenz in der Medizin zu erreichen. Nach Ansicht der Arbeitsgruppe sollte eine konzeptionelle systematische Methodik zur Erarbeitung von evidenzbasierten Impfeempfehlungen bestimmten Anforderungen gerecht werden. Diese müsse sowohl Handlungsanweisungen zur Einschätzung der Qualität der Evidenz als auch zur Einschätzung der Stärke der Empfehlung aufzeigen. Bei der Erarbeitung der Empfehlung sei eine Vielzahl von Fragestellungen zu untersuchen. GRADE sei für Fragestellungen geeignet, die den Effekt einer Intervention untersuchen (Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffes), und solle nur für diese Indikatoren angewandt werden. Für die restlichen Fragestellungen (wie z. B. zur Krankheitslast, Inzidenz oder Akzeptanz in der Zielbevölkerung) sollten grundsätzlich systematische Literaturrecherchen durchgeführt und bei der abschließenden Entwicklung der Empfehlung berücksichtigt werden. Bei unterschiedlicher Datenlage zu einzelnen Fragestellungen kann im Sinne einer Sensitivitätsanalyse abgeschätzt werden, welchen Einfluss diese Unterschiede auf die Empfehlung haben.

#### Arbeitsgruppe 3

► **Fragestellung:** Besteht grundsätzlich Bedarf für eine internationale Kooperation zur Entwicklung von standardisierten evidenzbasierten Impfeempfehlungen und wie könnte sie gestaltet werden? Moderatoren: Kamel Senouci (SIVAC), Piotr Kramarz (ECDC).

► **Ergebnis:** Die Arbeitsgruppe hält eine internationale Kooperation zur Unterstützung der nationalen Impfkommisionen bei der Erstellung von evidenzbasierten Impfeempfehlungen für absolut sinnvoll. Diese sei trotz der spezifischen nationalen Gegebenheiten für bestimmte Schritte der Empfehlungsentwicklung möglich. Es wird vorgeschlagen, dass sich z. B. Experten aus nationalen Impfkommisionen oder deren Geschäftsstellen regional zu Arbeitsgruppen zusammenschließen. Diese Arbeitsgruppen könnten unter Federführung einer internationalen Organisation (wie z. B. ECDC in Europa) arbeiten und dabei auch weiteren Forschungs-

bedarf aufzeigen. Eine solche Zusammenarbeit ziele ausdrücklich nicht auf die Vereinheitlichung der Impfeempfehlungen in allen teilnehmenden Staaten, sondern vielmehr auf eine optimale Nutzung der bestehenden Ressourcen sowie auf die Unterstützung der nationalen Impfkommisionen bei der aufwändigen Erarbeitung der Empfehlungen.

Sinnvoll sei, dass systematische Literaturrecherchen und die standardisierte Bewertung der vorliegenden Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Impfstoffen auf internationaler Ebene stattfänden. Auf dieser Basis und unter Berücksichtigung nationaler Daten zur Epidemiologie, Kosteneffektivität bzw. nationalen Besonderheiten im Gesundheitssystem oder Präferenzen sollten dann spezifische Empfehlungen durch das jeweilige Land selbst entwickelt werden. Dies setze allerdings einen internationalen Konsens über ein standardisiertes methodisches Vorgehen bei der Evidenzbewertung voraus, damit die jeweilige nationale Impfkommision die Bewertung transparent nachvollziehen und akzeptieren kann. Für eine Bewertung der Qualität der Evidenz schlug die Arbeitsgruppe für bestimmte Fragestellungen (Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe) das Vorgehen der GRADE-Working-Group vor. Weitere anerkannte Bewertungsmethoden, wie die der STROBE-Initiative für Beobachtungsstudien oder CONSORT für klinische Studien,<sup>12,13</sup> sollten im Rahmen von systematischen Reviews (die als Grundlage für die Bewertung nach GRADE dienen) angewandt werden. Darüber hinaus hält die Arbeitsgruppe eine internationale Kooperation in Form eines Netzwerks zur Unterstützung der Verwendung von Modellierungen für sinnvoll. Dies sei für gesundheitsökonomische Fragestellungen und für die Vorhersage der Auswirkung einer Impfung auf die Transmission in der Bevölkerung von großer Relevanz. Eine Internetplattform zum Austausch ausführlicher Begründungen von Impfeempfehlungen, Datenbasen sowie weiterer Dokumente sei ausgesprochen wünschenswert.

Der Workshop wurde abschließend von allen Teilnehmern als sehr hilfreich eingeschätzt. Er habe zu einem günstigen Zeitpunkt stattgefunden, da die meisten teilnehmenden Impfkommisionen sich in einer ähnlichen Phase der Methodik-Weiterentwicklung befänden bzw. einzelne gerade eine neue Methodik implementiert haben. Der Workshop bot Gelegenheit zum Austausch von Erfahrungen und hat die internationale Kooperation in diesem Feld gefördert. Besonders wurde dem BMG gedankt, das diese Veranstaltung ermöglicht hatte, sowie dem RKI für die wissenschaftliche Vorbereitung und Durchführung.

### Zusammenfassung und weitere Perspektiven

- ▶ Für die Entwicklung von Impfeempfehlungen ist ein systematisches und transparentes Vorgehen notwendig, um sowohl die Qualität als auch die Akzeptanz von Empfehlungen zu optimieren.
- ▶ Die Optimierung der Methodik zur Erstellung evidenzbasierter Impfeempfehlungen wird seit mehreren Jahren von nationalen Impfkommisionen und der WHO diskutiert. Dabei werden verschiedene Konzepte angewandt

oder erwogen, die grundsätzliche Gemeinsamkeiten aufzuweisen (z. B. Bearbeitung eines standardisierten Fragenkatalogs mittels Literaturrecherchen).

- ▶ Für die wesentlichen Fragestellungen zur Impfeffektivität und -sicherheit könnte darüber hinaus die GRADE-Methodik oder eine Adaptation dieser Methodik angewandt werden. GRADE findet bei der Entwicklung von Leitlinien z. B. für individuelle Therapiekonzepte bereits breite Anwendung. Bei der Entwicklung von bevölkerungsbezogenen Impfeempfehlungen sind zwar einige Besonderheiten zu berücksichtigen, diese erfordern jedoch nicht die Entwicklung einer grundsätzlich neuen systematischen Methodik.
- ▶ Die Teilnehmer hielten eine weitere internationale Kooperation für hilfreich und notwendig. So sollte weiter diskutiert werden, ob eine gemeinsame Methodik zur Erstellung von evidenzbasierten Impfeempfehlungen sinnvoll ist und wie diese aussehen kann. Es könnten auch internationale Arbeitsgruppen gegründet werden, die z. B. systematische Literaturrecherchen für bestimmte Indikationen durchführen. Diese könnten dann den nationalen Impfkommisionen als Grundlage für eine mögliche Impfeempfehlung zur Verfügung gestellt werden.
- ▶ Von Seiten des BMG und des RKI wurde ein weiterer vertiefender Workshop im Jahr 2011 in Aussicht gestellt.

### Literatur

1. [http://www.rki.de/clin\\_169/nn\\_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/Workshops/Workshops\\_\\_node.html?\\_nmm=true](http://www.rki.de/clin_169/nn_199596/DE/Content/Infekt/Impfen/Workshops/Workshops__node.html?_nmm=true)
2. Nalin DR: Evidence based vaccinology. *Vaccine* 2002; 20 (11–12): 1624–1630
3. Deutsches Cochrane Zentrum: Evidenzbasierte Medizin. <http://cochrane.de/de/ebhc.htm>
4. GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004; 38: 1490–1497
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ and for the GRADE Working Group: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ and for the GRADE Working Group: What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995–998
7. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F: The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health* 2010. Published Online First: 14 October 2010. doi: 10.1136/jech.2010.119933
8. 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(16): 3165–3169
9. National Advisory Committee on Immunization, an Advisory Committee Statement: Evidence-based recommendations for immunization – Methods of the National Advisory Committee on Immunization. *Canada Communicable Disease Report CCDR* 2009; 35 ACS-1. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-eng.php>
10. Vaccine position papers der WHO: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>
11. European Centre for Disease Prevention and Control: Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm, ECDC, 2010. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1010\\_GUI\\_Meningococcal\\_guidance.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1010_GUI_Meningococcal_guidance.pdf)
12. <http://www.strobe-statement.org/>
13. <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

Bericht aus dem Fachgebiet Impfprävention (FG 33) der Abteilung für Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts, erarbeitet von Dr. Dorothea Matysiak-Klose (E-Mail: [Matysiak-KloseD@rki.de](mailto:Matysiak-KloseD@rki.de)) sowie Dr. Ole Wichmann (E-Mail: [WichmannO@rki.de](mailto:WichmannO@rki.de)), die beide als **Ansprechpartner** zur Verfügung stehen.

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

9. Woche 2011 (Datenstand: 23.3.2011)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darmeopathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.
Baden-Württemberg	63	664	739	1	7	10	5	32	30	24	235	294	1	18	11
Bayern	82	750	721	3	25	11	5	81	94	16	253	433	2	10	11
Berlin	49	385	361	1	5	2	5	61	13	4	98	102	1	11	8
Brandenburg	42	257	213	1	3	2	4	39	48	9	90	132	0	1	2
Bremen	9	59	45	0	1	0	0	0	7	2	19	17	0	4	0
Hamburg	14	253	221	0	4	1	0	3	5	5	52	65	1	8	8
Hessen	53	519	475	0	1	4	0	22	10	19	137	181	1	12	2
Mecklenburg-Vorpommern	19	231	176	0	0	0	2	38	45	12	163	117	0	0	0
Niedersachsen	39	617	640	1	20	23	5	47	83	40	255	331	1	3	3
Nordrhein-Westfalen	200	1.908	2.108	4	29	29	10	113	178	57	516	770	1	10	10
Rheinland-Pfalz	45	417	435	1	14	15	3	25	42	15	143	202	0	2	3
Saarland	11	133	192	0	1	3	2	11	4	3	36	47	0	0	1
Sachsen	64	787	605	3	20	13	10	78	99	26	201	261	0	1	1
Sachsen-Anhalt	19	186	135	0	3	4	6	67	62	16	122	182	0	4	0
Schleswig-Holstein	27	308	299	1	4	3	0	6	9	5	59	98	0	0	1
Thüringen	21	233	222	0	3	2	5	104	127	20	161	206	0	1	0
<b>Deutschland</b>	<b>757</b>	<b>7.707</b>	<b>7.587</b>	<b>16</b>	<b>140</b>	<b>122</b>	<b>62</b>	<b>727</b>	<b>856</b>	<b>273</b>	<b>2.540</b>	<b>3.438</b>	<b>8</b>	<b>85</b>	<b>61</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung <sup>+</sup>			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.	9.	1.-9.	1.-9.
Baden-Württemberg	1	25	22	317	2.316	6.038	156	935	814	7	82	81	0	6	4
Bayern	9	63	74	503	3.384	10.354	222	1.431	1.451	19	122	113	0	5	8
Berlin	1	7	16	170	1.132	1.959	95	469	705	5	67	57	1	7	8
Brandenburg	0	7	21	178	1.154	2.775	88	601	835	3	16	19	0	2	3
Bremen	0	1	6	15	182	411	13	74	79	0	1	4	0	0	0
Hamburg	2	11	10	140	843	1.499	30	269	300	4	12	17	1	2	1
Hessen	2	23	31	158	1.055	4.055	69	455	538	2	50	52	2	10	5
Mecklenburg-Vorpommern	0	13	13	130	1.060	2.459	94	470	481	2	31	22	0	3	2
Niedersachsen	4	59	45	291	2.300	6.322	182	984	877	1	31	37	0	7	12
Nordrhein-Westfalen	10	87	117	836	6.796	13.562	340	1.977	1.273	10	112	115	1	16	17
Rheinland-Pfalz	1	24	36	209	1.690	3.790	59	405	492	8	44	35	0	5	5
Saarland	0	4	7	52	429	945	18	108	90	0	4	2	0	0	0
Sachsen	4	66	78	283	3.034	6.753	354	2.133	939	5	50	65	1	10	10
Sachsen-Anhalt	3	24	25	207	1.443	4.291	151	981	514	0	10	17	0	4	2
Schleswig-Holstein	1	16	12	160	1.005	1.739	40	305	258	1	9	23	0	0	2
Thüringen	5	49	45	178	1.419	4.036	124	585	426	1	7	14	0	4	4
<b>Deutschland</b>	<b>43</b>	<b>479</b>	<b>558</b>	<b>3.827</b>	<b>29.242</b>	<b>70.988</b>	<b>2.035</b>	<b>12.182</b>	<b>10.072</b>	<b>68</b>	<b>648</b>	<b>673</b>	<b>6</b>	<b>81</b>	<b>83</b>

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

9. Woche 2011 (Datenstand: 23.3.2011)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>++</sup>			Hepatitis C <sup>++</sup>		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	9.	1.–9.	1.–9.	9.	1.–9.	1.–9.	9.	1.–9.	1.–9.
Baden-Württemberg	0	7	6	0	6	12	16	134	143
Bayern	1	11	18	1	25	21	21	156	188
Berlin	1	17	5	0	6	10	14	105	103
Brandenburg	0	2	3	2	3	2	1	10	16
Bremen	0	5	4	0	1	0	0	2	3
Hamburg	1	10	1	0	3	9	1	24	22
Hessen	2	9	10	0	13	12	3	46	48
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	2	0	0	3	0	6	8
Niedersachsen	1	10	8	5	13	6	4	52	46
Nordrhein-Westfalen	2	19	29	1	20	39	12	96	141
Rheinland-Pfalz	0	2	12	1	8	16	1	29	46
Saarland	0	1	8	0	6	0	1	13	17
Sachsen	0	2	1	1	12	5	16	58	50
Sachsen-Anhalt	0	3	5	1	6	1	7	26	18
Schleswig-Holstein	0	0	5	0	5	5	3	32	24
Thüringen	0	2	2	0	3	3	1	20	27
<b>Deutschland</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>119</b>	<b>12</b>	<b>130</b>	<b>144</b>	<b>101</b>	<b>809</b>	<b>900</b>

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2011		2010	2011		2010	2011		2010
	9.	1.–9.	1.–9.	9.	1.–9.	1.–9.	9.	1.–9.	1.–9.
Baden-Württemberg	1	13	10	8	27	9	8	88	87
Bayern	2	14	13	8	73	8	11	88	108
Berlin	0	9	7	1	6	40	2	53	52
Brandenburg	1	3	2	0	0	11	1	13	19
Bremen	0	0	0	0	0	0	1	13	4
Hamburg	0	0	1	2	7	8	2	19	34
Hessen	1	8	3	1	7	1	7	73	54
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	1	0	1	0	2	15	3
Niedersachsen	0	10	9	4	15	5	5	43	51
Nordrhein-Westfalen	1	29	27	0	14	14	19	154	180
Rheinland-Pfalz	0	8	4	1	8	0	5	24	30
Saarland	0	1	1	0	0	0	1	4	12
Sachsen	0	6	2	0	0	0	3	15	37
Sachsen-Anhalt	0	1	1	0	0	0	2	17	26
Schleswig-Holstein	1	6	0	1	4	1	1	7	16
Thüringen	0	6	3	0	0	0	1	11	16
<b>Deutschland</b>	<b>7</b>	<b>114</b>	<b>84</b>	<b>26</b>	<b>162</b>	<b>97</b>	<b>71</b>	<b>637</b>	<b>729</b>

gegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

9. Woche 2011 (Datenstand: 23.3.2011)

Krankheit	2011	2011	2010	2010
	9. Woche	1.–9. Woche	1.–9. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	2	57	49	489
Brucellose	0	1	4	22
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	0	13	21	122
Dengue-Fieber	7	59	55	595
FSME	0	2	2	260
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	2	4	4	65
Hantavirus-Erkrankung	2	33	183	2.016
Hepatitis D	0	2	1	10
Hepatitis E	3	53	28	221
Influenza	3.032	35.236	2.733	3.468
Invasive Erkrankung durch Haemophilus influenzae	0	36	36	210
Legionellose	2	73	155	690
Leptospirose	0	5	6	70
Listeriose	5	32	67	390
Ornithose	0	1	1	25
Paratyphus	0	4	3	57
Q-Fieber	12	75	21	360
Trichinellose	0	0	0	3
Tularämie	0	5	5	31
Typhus abdominalis	1	7	9	71

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

### Neu erfasste Erkrankungen von besonderer Bedeutung

- ▶ **Botulismus:** Bayern, unter 1 Jahr, männlich (Säuglingsbotulismus; 3. Botulismus-Fall 2011)
- ▶ **Erreger anderer hämorrhagischer Fieber – Chikungunya-Fieber:**
  1. Berlin, 50 Jahre, männlich (Infektionsland Indonesien, 5. Meldewoche 2011)
  2. Baden-Württemberg, 33 Jahre, weiblich (Infektionsland Indien) (3. und 4. Chikungunya-Fall 2011)

### Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

#### Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza für die 11. Kalenderwoche (KW) 2011

**Deutschland:** Die Aktivität der ARE ist bundesweit in der 11. KW im Vergleich zur Vorwoche gesunken. Der Praxisindex lag bundesweit sowie in den AGI-Großregionen Osten und Norden (West) im geringfügig erhöhten Bereich. In den AGI-Großregionen Mitte (West) und Süden lag er im Bereich der Hintergrundaktivität. Dem RKI wurden seit der 40. Meldewoche (MW) 2010 insgesamt 36.235 klinisch-labordiagnostisch bestätigte Influenzafälle übermittelt, davon waren 5.470 (15%) hospitalisiert. Insgesamt wurden seit der 40. MW 128 Todesfälle mit Influenza-Infektion übermittelt, darunter 112 Fälle mit Infektion durch A(H1N1) 2009. 95 (92%) der 103 verstorbenen Fälle, zu denen Informationen zum Impfstatus vorliegen, waren nicht gegen Influenza geimpft (Datenstand 22.3.2011). Weitere Informationen unter <http://influenza.rki.de>.

**Europa;** Ergebnisse der Influenza-Surveillance durch EISN: Für die 10. KW 2011 übermittelten 29 Länder epidemiologische Daten. 14 Länder berichteten über mittlere Aktivität. Über niedrige Aktivität berichteten 14 Länder. Kein Land berichtete über hohe ILI- bzw. ARE-Aktivität. Während 28 Länder von stabilen oder sinkenden Werten berichteten, berichtete nur noch Bulgarien über ansteigende Werte. Weitere Informationen zur europäischen Situation unter <http://ecdc.europa.eu/en/Activities/Surveillance/EISN/Pages/home.aspx>.

**Außereuropäische Influenza-Surveillance** Die Influenza-Aktivität sinkt in den USA weiter. Das dominant zirkulierende Virus in der Saison 2010/11 ist Influenza A(H3N2) (Kozirkulation von Influenza B und A(H1N1) 2009). Im Gegensatz zur Saison 2009/10, in der die 0- bis 4-jährigen mit Abstand die höchste Hospitalisierungsrate aufwiesen, sind in der aktuellen Saison die über 64-jährigen am stärksten von Hospitalisierungen betroffen, gefolgt von der jüngsten Altersgruppe. Bei hospitalisierten Patienten mit laborbestätigter Influenza wurden für Erwachsene (n = 1.523) und Kinder (n = 509) vorbestehende Risikofaktoren angegeben. Bei hospitalisierten Erwachsenen waren Herzerkrankungen (34,5%), bei Kindern Asthma (19,1%) die am häufigsten genannte Vorerkrankung. Weitere Informationen unter <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>.

**Quelle:** Influenza-Wochenbericht für die 11. Kalenderwoche 2011 aus dem RKI in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) und dem NRZ für Influenza am RKI.

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto:EpiBull@rki.de)

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

▶ Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)  
Tel.: 030.18754-2324  
E-Mail: [Seedatj@rki.de](mailto:Seedatj@rki.de)

▶ Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)

▶ Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@rki.de)

### Vertrieb und Abonnentenservice

E.M.D. GmbH  
European Magazine Distribution  
Birkenstraße 67, 10559 Berlin  
Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825  
E-Mail: [EpiBull@emd-germany.de](mailto:EpiBull@emd-germany.de)

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemein interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die **aktuelle** Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* kann über die **Fax-Abbruffunktion** unter 030.18754-2265 abgerufen werden. Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

### Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

### Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

ISSN 1430-1172 (Fax)

PVKZ A-14273