

Impfstoffmanagement in der ambulanten Versorgung: ein systematischer Review internationaler Empfehlungen und Implikationen für das deutsche Gesundheitswesen.

Clinical Practice Guidelines for Vaccine Management in Ambulatory Care: a Systematic Review Following the AGREE II Approach



Autorinnen/Autoren

Laura Knepper, Christiane Stieber, Birgitta Weltermann

Institute

Institut für Hausarztmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

Schlüsselwörter

Impfmanagement, Impfung, Leitlinie, systematischer Review

Key words

vaccine management, vaccination, guideline, systematic review

Bibliografie

Gesundheitswesen 2023; 85: 857–870

DOI 10.1055/a-2125-5250

ISSN 0941-3790

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Birgitta Weltermann
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Institut für Hausarztmedizin
Venusberg Campus 1
53127 Bonn
Germany
birgitta.weltermann@ukbonn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Unterbrechungen der Impfstoffkühlkette mit Temperaturen außerhalb des Zielbereichs von +2 °C bis +8 °C können die Wirksamkeit von Impfstoffen verringern und die Immunantwort beeinträchtigen. Die Einhaltung von Standards zum Impfstoffmanagement ist daher essentiell, doch sind für Deutschland bisher keine Leitlinien dazu formuliert. Dieser Review vergleicht die Qualität und die Inhalte internationaler Leitlinien und Empfehlungen zum Impfstoffmanagement mit Hilfe des AGREE II Instruments (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Aus den Ergebnissen werden Empfehlungen für das Impfstoffmanagement in der ambulanten Versorgung in Deutschland abgeleitet.

Methodik Ausgehend von einer systematischen Recherche wurden internationale Leitlinien und Empfehlungen zum Impfstoffmanagement durch drei Reviewer anhand der AGREE II-Domänen bewertet. Die Domänen waren: Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen, Genauigkeit der Leitlinienentwicklung, Klarheit der Gestaltung, Anwendbarkeit und Redaktionelle Unabhängigkeit. Die inhaltlichen Empfehlungen der Leitlinien wurden nach den fünf Kernthemen Kühlkette, Ausrüstung, Personal und Personalqualifikation, Lagerung und Monitoring analysiert. Das Studiendesign wurde in PROSPERO (CRD42021270524) registriert.

Ergebnisse Insgesamt wurden neun Leitlinien und Empfehlungen bewertet. Die Gesamtpunktzahl der einzelnen Publikationen variierte zwischen 17 % und 89 % der maximal möglichen Punktzahl. Alle Leitlinien enthielten Empfehlungen zu den fünf Kernthemen, unterschieden sich jedoch in der Detailtiefe. Die wichtigsten Empfehlungen lauteten: a) durchgehende Kühlkette erforderlich; b) ≥ 2 geschulte Verantwortliche pro Einrichtung; c) Lagerung in der Originalverpackung; d) geeigneter Kühlschrank, vorzugsweise Spezialkühlschrank, mit Min-Max-Thermometer oder Datenlogger; e) routinemäßiges Monitoring des Impfkühlschranks mit täglicher Temperaturaufzeichnung. Ein öffentliches Überwachungssystem wird in einigen Leitlinien empfohlen.

Schlussfolgerung Unsere systematische Übersichtsarbeit identifizierte Schlüsselinformationen für die Lagerung und das Management von Impfstoffen, um die zukünftige Entwicklung deutscher Empfehlungen zur Impfstofflagerung anzuregen und zu unterstützen.

ABSTRACT

Background Breaches in the cooling chain with exposure of vaccines to temperatures outside the target range of +2 °C to +8 °C may reduce their efficacy and impair immune responses. Following the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) approach, this review assesses the quality and content of international clinical practice guidelines on vaccine management. The results were used to derive recommendations for the vaccine management in ambulatory care in Germany.

Methods Based on a systematic search and screening process with predefined criteria, the selected guidelines were rated by three reviewers using the AGREE II domains: scope and purpose, stake-holder involvement, rigor of development, clarity of

presentation, applicability, and editorial independence. The content of the guidelines was retrieved and summarized according to five predefined categories: cold chain, responsibilities, equipment, storage, and monitoring. The review was registered in PROSPERO (CRD42021270524).

Results A total of nine clinical practice guidelines were selected for evaluation. The sum score of the documents varied between 17 % to 89 % of the maximum possible score. All guidelines included recommendations in the five content categories but differed in detail. The key recommendations were: a) continuous cold chain required; b) ≥ 2 trained, responsible staff members; c) storage in original wrappings; d) appropriate, preferably purpose-built refrigerator with two-point thermometer or data logger; e) routinely implemented monitoring processes including daily temperature recording. A public monitoring system was recommended in some guidelines.

Conclusion Our systematic review identified key information for vaccine storage and management to support the future development of German recommendations for vaccine storage.

Einleitung

Unterbrechungen der Kühlkette von Impfstoffen durch Temperaturen außerhalb des empfohlenen Temperaturbereichs von +2 °C bis +8 °C können die Wirksamkeit der Impfstoffe beeinträchtigen, lokale Reizungen hervorrufen und sogar zu einer schlechteren Immunantwort führen. Nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts beeinträchtigt beispielsweise das Einfrieren insbesondere adsorbierte Impfstoffe (z. B. Hepatitis A, Hepatitis B, Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Pneumokokken), da die aluminiumhaltigen Adsorbentien irreversible Ausfällungen bilden, die die Wirksamkeit des Impfstoffs verringern und bei der Injektion lokale Reizungen hervorrufen können. Adsorbierte Hepatitis-B-Impfstoffe gelten als die empfindlichsten Impfstoffe mit einer Gefrierschwelle von -0.5 °C [1, 2] (► **Tab. 1**).

Die Aufrechterhaltung der Kühlkette ist daher von größter Bedeutung, um einen ausreichenden Schutz vor impfpräventablen Krankheiten zu gewährleisten [3]. Frühere Studien haben Defizite im Management der Impfstofflagerung in verschiedenen Ländern aufgezeigt [4–11]. Eine Untersuchung von 75 Impfstoffkühlschränken in deutschen Hausarztpraxen ergab, dass nur 32 % den angestrebten Temperaturbereich durchgängig einhalten [12]. Angesichts der SARS-CoV-2-Pandemie wurde die Notwendigkeit eines sachgerechten Impfstoffmanagements kürzlich betont [13]. Für impfende Einrichtungen beginnt die Kontrolle der Kühlkette mit der Annahme der Impfstoffe. Bis dahin liegt die Verantwortung für eine ununterbrochene Kühlkette bei den Herstellern und an der Logistik beteiligten Einrichtungen, wie Großhändlern und Apotheken (► **Abb. 1**).

Viele westliche Länder und die Weltgesundheitsorganisation haben umfangreiche Leitlinien, Empfehlungen und Schulungsmaterial zum Management von Impfstoffen entwickelt, z. B. Australien (SFF) [14, 15], Neuseeland (NSVST) [16, 17], Kanada (NVSHG) [18, 19], England, Wales & Schottland (GB) [20, 21], Irland (HSEG)

[22], WHO (IIP) [23, 24], USA (USA) [25–27], Österreich (IOE) [28], während in Deutschland nur kurz gefasste Hinweise existieren (ES-TIKO) [29]. Diese systematische Übersichtsarbeit zielt darauf ab, die Qualität und den Inhalt von verfügbaren Empfehlungen zur Lagerung und zum Management von Impfstoffen in einem gemäßigten Klima zu bewerten, um die zukünftige Entwicklung deutscher Empfehlungen zur Impfstofflagerung für den ambulanten Bereich zu unterstützen.

Methodik

Das Studienprotokoll wurde im International Prospective Register of Systematic Reviews registriert (www.crd.york.ac.uk/prospero; Registrierungsnummer CRD42021270524) und in osf bereitgestellt (<https://osf.io/>). Die Studie wurde von drei Wissenschaftlerinnen durchgeführt, die als Ärztin in Weiterbildung für Allgemeinmedizin mit Erfahrung im Impfmanagement in der Praxis (LK), Diplom-Biologin mit mehrjähriger Erfahrung mit Laborsicherheit und Qualitätsmanagement (CS) und Fachärztin für Innere und Allgemeinmedizin mit besonderer klinischer und wissenschaftlicher Expertise zum Thema Impf- und Impfstoffmanagement in der Hausarztpraxis (BW) qualifiziert sind.

Auswahlkriterien

Für den Review wurden alle Leitlinien und Empfehlungen für die klinische Praxis berücksichtigt, welche die folgenden Kriterien erfüllten:

- das zentrale Thema des Dokuments oder eines Teils davon betrifft das Impfstoffmanagement
- es handelt sich um eine Leitlinie für die klinische Praxis oder eine Praxisempfehlung
- das Dokument ist in englischer oder deutscher Sprache verfügbar

- d) die Inhalte gelten für Arztpraxen in gemäßigten Klimazonen
- e) es wurde in den letzten zehn Jahren von einer nationalen (öffentlichen) Behörde oder einer internationalen Institution veröffentlicht.

Suchstrategie

Es wurde eine systematische Pubmed-Datenbankrecherche mit den folgenden Suchbegriffen durchgeführt: vaccination/vaccine/immunization/immunisation AND storage/cold chain/coldchain/management/delivery/handling/logistics AND guideline/guide/recommendation/recommendations/handbook/practice/standards/consensus/review. Darüber hinaus erfolgte eine Internetrecherche. Mit Stand vom 27.04.2021 ergab die Suche insgesamt 9.407 Treffer, die zu 3 geeigneten Veröffentlichungen führten. Die Suche

► **Tab. 1** Anforderungen an die Lagerung von Impfstoffen und Risiken von Temperaturabweichungen, modifiziert nach PEI [33].

Impfstoffe	Temperaturzielbereich (°C)	Folgen fehlerhafter Lagerung
Lebendimpfstoffe (z. B. MMR-, Varizellen-, Gelbfieber-, Typhus-Lebendimpfstoff)	2–8	zu warm: mangelnde Wirksamkeit
Nicht adsorbierte Totimpfstoffe (z. B. einige Influenza-, Tollwut-, Meningokokken- und Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe, Typhus-Polysaccharid-Impfstoffe)	2–8	zu warm: möglicherweise eingeschränkte Wirksamkeit
Adsorbatimpfstoffe (z. B. DTaP-Kombinationsimpfstoffe, FSME-, Meningokokken- und Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe)	2–8	zu warm: möglicherweise schlechtere Wirksamkeit
		zu kalt: schlechtere Verträglichkeit und eingeschränkte Wirksamkeit durch die irreversible Bildung größerer Partikel

wurde dann auf eine breit angelegte Internetrecherche nach weiteren nationalen und internationalen Empfehlungen zum Impfstoffmanagement ausgedehnt, welche die Einschlusskriterien erfüllen.

Auswahl der Leitlinien/Praxisempfehlungen

Alle bei der Suche identifizierten Publikationen (n = 18) wurden von den drei Wissenschaftlerinnen nach den oben genannten fünf Einschlusskriterien auf ihre Eignung hin überprüft. Insgesamt wurden 16 öffentlich zugängliche Publikationen von Leitlinien und Praxisempfehlungen mit den entsprechenden Schulungsmaterialien aus neun Ländern und von der WHO für die Analyse mit dem AGREE II Instrument ausgewählt [Australien [14, 15] Österreich [28], Kanada [18, 19], England/Wales & Schottland [20, 21], Deutschland [29], Irland [22], Neuseeland [16, 17], USA [25–27] und WHO [23, 24]. Letztere wurde wegen ihrer weltweiten Relevanz hinzugenommen. Zur Verbesserung der Lesbarkeit werden die Begriffe Leitlinie und Praxisempfehlungen im Methoden- und Ergebnisteil dieser Darstellung synonym verwendet.

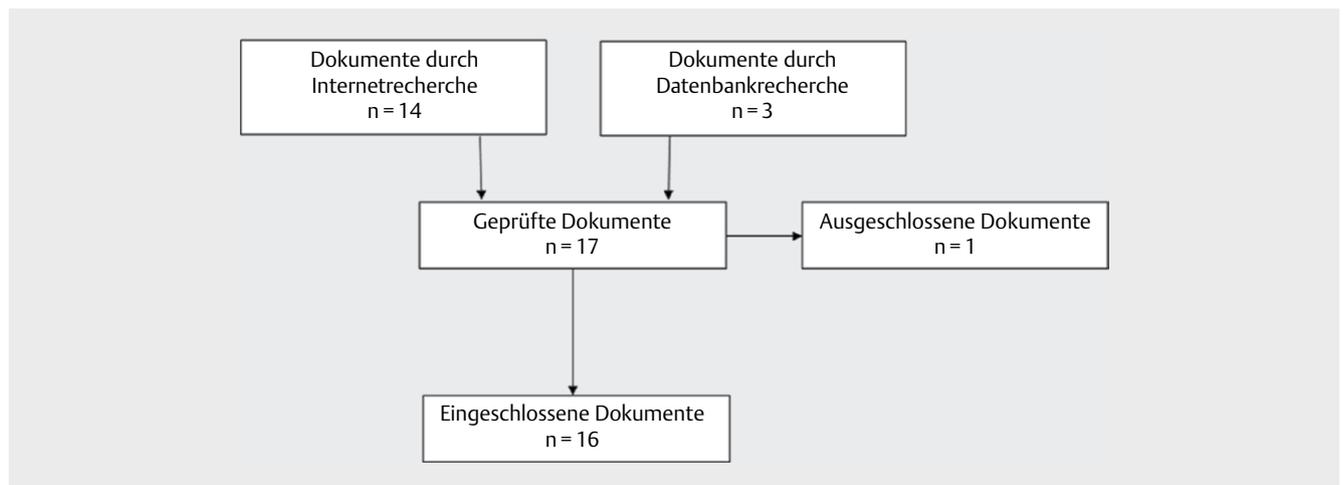
Die ausgewählten Leitlinien/Praxisempfehlungen wurden nach formalen und inhaltlichen Kriterien ausgewertet:

1. Formale Bewertung anhand des AGREE II-Instruments
2. Inhaltliche Auswertung der Empfehlungen zum Impfstoffmanagement nach fünf Kernthemen

Formale Bewertung anhand des AGREE II-Instruments

Ratings in den sechs Domänen gemäß AGREE II

Die Analyse der ausgewählten Publikationen erfolgte anhand der Empfehlungen des AGREE II-Instrument in der Version von 2010 und in der deutschen Version von 2014 [30] das den Vergleich von Leitlinien anhand verschiedener Bewertungskriterien ermöglicht. Ergänzend zu den Publikationen wurden die Webseiten der jeweiligen Organisationen nach erforderlichen Informationen durchsucht, sofern diese im Originaldokument referenziert oder nicht aufgeführt waren. Die Analyse erfolgte nach den sechs Domänen des AGREE II-Instruments: 1. Geltungsbereich und Zweck, 2. Betei-



► **Abb. 1** Auswahl der Publikationen.

ligung von Interessengruppen, 3. Genauigkeit der Leitlinienentwicklung, 4. Klarheit der Gestaltung, 5. Anwendbarkeit und 6. Redaktionelle Unabhängigkeit. Pro Domäne werden mehrere Items mit Punkten von 1 bis 7 bewertet. Eine Bewertung von 1 bedeutet, dass zu diesem Punkt keine relevanten Informationen in einer Leitlinie verfügbar waren, während eine Bewertung von 7 bedeutet, dass alle Kriterien erfüllt wurden. Zusätzlich wurde eine Gesamtbewertung vorgenommen. Wie zur Anwendung des AGREE II-Standards empfohlen, erfolgten wenige inhaltliche Anpassungen des AGREE II-Instruments für die Anwendung beim Thema Impfstoffmanagement im ambulanten Bereich. Im Detail erfolgten folgende Modifikationen: Item 3 (Zielgruppe, für die die Leitlinie gelten soll) wurde auf den Aspekt Zielpopulation reduziert, ergänzende Ein- oder Ausschlusskriterien waren nicht sinnvoll; Item 5 (Präferenzen und Ansichten der Zielbevölkerung) wurde entfernt, da das Thema Impfstoffmanagement technischer Natur ist; Item 11 (Abwägung von Nutzen und Schaden) wurde entfernt, da beim Thema Impfstoffmanagement kein Abwägen zwischen Behandlungsoptionen sinnvoll ist; in Item 15 wurden zwei Aspekte verschoben, da sie für das Thema nicht relevant (qualifizierende Aussagen) oder anwendbar (Frage der Unsicherheit) waren; der Inhalt von Item 21 (Überwachungs-/Auditierungskriterien) wurde differenziert, um die drei Aspekte (Temperaturüberwachung; Selbstaudit; externes Audit/Zertifikat) detaillierter abzubilden.

Bewertung des Risikos der Verzerrung gemäß AGREE II-Instrument

Jede Veröffentlichung wurde hinsichtlich der Genauigkeit der Leitlinienentwicklung (Domäne 3) einschließlich der Stärken und Grenzen der Klarheit der Gestaltung (Domäne 4) und der Redaktionellen Unabhängigkeit (Domäne 6) analysiert. Die Bewertungen stützten sich auf Informationen in den Publikationen und öffentlich zugänglich Darstellungen auf den jeweiligen Webseiten. Zusätzliche Informationen beispielsweise von Herausgebern von Leitlinien/Praxisempfehlungen wurden nicht angefordert.

Synthese der Ergebnisse gemäß AGREE II-Instrument

Wie vom AGREE II-Instruments empfohlen, wurden die Ergebnisse als Prozentsatz der höchstmöglichen Punktzahl und als Mittelwert angegeben. Um eine abgestimmte Rangfolge zu erreichen, wurden alle Domänen, deren Bewertungen um 2 oder mehr Punkte voneinander abwichen, gemeinsam von den Ratern diskutiert. Nachdem ein Konsens erzielt war, wurden die Bewertungen für jeden Bereich zusammengefasst. Die Werte wurden als Prozentsatz der bestmöglichen Bewertung unter Einbeziehung der Bewertungen durch drei Wissenschaftlerinnen berechnet.

Der Inhalt der verschiedenen Leitlinien wurde anhand der fünf skizzierten Kernthemen verglichen. Auf der Grundlage der maximal verfügbaren Informationen über alle Leitlinien hinweg wurden der Inhalt und der Detaillierungsgrad jeder Empfehlung vermerkt. Für alle sechs Domänen wurde der Inhalt von den drei Wissenschaftlerinnen verglichen und diskutiert, um übereinstimmende Empfehlungen für das Impfstoffmanagement in der ambulanten Versorgung zu erhalten. Abschließend wurde als Gesamteindruck auf einer Skala von 1–7 bewertet, ob eine Leitlinie für Anwender empfohlen werden kann.

Inhaltliche Auswertung der Leitlinien/Praxisempfehlungen zum Impfstoffmanagement nach fünf Kernthemen

Für die strukturierte Analyse der Inhalte zum Impfstoffmanagement einigte sich das Autorenteam auf folgende fünf Kernthemen:

1. Kühlkette,
2. Ausrüstung (Kühlschrank und Thermometer),
3. Personal und Personalqualifikation,
4. Lagerung und
5. Monitoring.

Es wurden wichtige Aussagen aller Leitlinien/Praxisempfehlungen zu jeder Kategorie identifiziert und von den drei Wissenschaftlerinnen hinsichtlich der Relevanz für das Impfstoffmanagement in der ambulanten Versorgung/Arztpraxen bewertet. Relevante Inhalte wurden als Kernempfehlungen formuliert.

Ergebnisse

Auswahl der Leitlinien/Praxisempfehlungen

Insgesamt wurden 17 Publikationen bei der Recherche identifiziert, drei durch die Datenbankrecherche, vierzehn durch die Internet-suche (Flussdiagramm siehe Appendix 1, online). Ein Dokument wurde ausgeschlossen, da es sich nicht auf die ambulante Versorgung bezog. Insgesamt wurden 16 Publikationen aus neun Ländern und von der WHO für den Review berücksichtigt. Wenn für ein Land mehrere Dokumente verfügbar waren, so wurden diese insgesamt bewertet. Dies wurde aus Sicht der Nutzer in einem Land entschieden, die ggf. auf mehrere Leitlinien zurückgreifen können, Die Analyse erfolgte daher nach 8 Ländern und der WHO (► **Tab. 2**).

Ergebnisse der formalen Bewertung anhand des AGREE II-Instruments

Ergebnisse des Ratings mit dem AGREE II-Instrument

Die Ergebnisse der Leitlinienbewertung sind in ► **Tab. 3** dargestellt. Zwischen den drei Ratern bestand eine hohe Interrater-Reliabilität: der Intraclassen-Korrelationskoeffizient (ICC) betrug durchschnittlich .965 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von .956 bis .973 ($F(188, 376) = 84.430, p < .001$). Die Bewertung mit dem AGREE-II-Tools verdeutlichte die Unterschiede zwischen den Leitlinien. In drei der sechs Domänen des AGREE II-Instruments erreichten alle Leitlinien einen Wert von über 90 %, und zwar in den Domänen Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen und Redaktionelle Unabhängigkeit. In der Kategorie Genauigkeit der Leitlinienentwicklung lag der Durchschnittswert über alle Leitlinien hinweg bei 17 %, während die Spannweite der Bewertungen bei dem Aspekt Anwendbarkeit von 0 bis 70.8 % (Mittelwert 38 %) und bei dem Aspekt Klarheit der Gestaltung von 11.1 % bis 90.7 % (Mittelwert 71 %) reichte.

► **Tab. 2** Übersicht der ausgewählten Leitlinien/Praxisempfehlungen.

Titel	Nation	Abkürzung	Relevante Kapitel	Autoren/Institution	Letztes Update
Vaccine Storage and Handling Toolkit (CDC)	USA	USA	n. a.	Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health	2021
Vaccinating Adults: A Step-by-step Guide			Step 2 - Setting up for vaccination services; Step 3 - Vaccine storage and handling	Immunization Action Coalition and Human Services	2017
Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book			Chapter 5	Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health	2021
Immunisation against infectious diseases 'The Green Book'	England/Wales & Schottland	GB	Chapter 3 - Storage, distribution and disposal of vaccines, Chapter 14a - Covid-19 - SARS-CoV-2	Public Health England	2021
Guidance on Vaccine Storage and Handling			Chapter 2 & 4	Health Protection Scotland	2017
National Vaccine Storage Guidelines – Strive for Five, 3rd edition	Australien	SFF	n. a.	Australian Government, Department of Health & Aged Care	2019
Australian Immunisation Handbook			n. a.		2019
National Vaccine Storage and Handling Guidelines for immunization providers 2015	Canada	NVSHG	n. a.	Canadian Government, Public Health Agency of Canada	2015
Canadian Immunization Guide			n. a.		2016
Impfplan Österreich 2021	Österreich	IOE	Transport und Lagerung von Impfstoffen	Austrian Government, Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz	2021
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021	Deutschland	ESTIKO	Chapter 4.4 - Impfmanagement in der Arztpraxis	Ständige Impfkommission, Robert Koch-Institut	2020
Immunization in Practice - A practical guide for health staff	WHO	IIP	Module 2 - The vaccine cold chain	Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, Family and Child Health, World Health Organization	2015
Vaccine Management Handbook			n. a.	Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, Family and Child Health, World Health Organization	2015
National Standards for Vaccine Storage and Transportation for Immunisation Providers 2017 (2nd edition)	Neuseeland	NSVST	n. a.	New Zealand Government, Ministry of Health	2019
Immunisation Handbook			n. a.	New Zealand Government, Ministry of Health	2020
HSE Guidelines for maintenance of cold-chain in vaccine fridges and management of vaccine stock, HSE Guidelines for maintaining the vaccine cold-chain in vaccine cool boxes	Irland	HSEG	n. a.	HSE National Immunisation Office	2020

Begründungen der Bewertungen nach den Domänen des AGREE II-Tools

Die Unterschiede der Bewertungen in den einzelnen Domänen sind wie folgt begründet:

- In Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck) erreichten sechs der bewerteten Leitlinien die maximal mögliche Punktzahl von 100%. Eine Leitlinie erreichte 96% [25–27] eine weitere 94% [16, 17] während die niedrigste Bewertung 85% [28] betrug. Die Unterschiede ergaben sich durch die Tauglichkeit zur Anwendung in der ambulanten Versorgung.
- In Domäne 2 (Beteiligung von Interessengruppen) erreichten nur zwei der bewerteten Leitlinien nicht die 100%-Punktzahl. Eine dieser beiden Leitlinien erreichte eine Punktzahl von 83% [16, 17], während die am niedrigsten bewertete Leitlinie mit 69% [28] deutlich darunter lag. Hierbei spielte vor allem die Detailtiefe eine Rolle.
- In Domäne 3 (Genauigkeit der Leitlinienentwicklung) variierten die Bewertungen stärker. Hier erreichte die am besten bewertete Leitlinie 41% [14, 15], während die anderen Leitlinien 12% [28] bzw. 18% [29] erreichten. Die am besten

► **Tab. 3** Ergebnisse der Bewertung mit dem AGREE II-Instruments (%).

Dokument	Geltungsbereich & Zweck	Beteiligung von Interessengruppen	Genauigkeit der Leitlinienentwicklung	Klarheit der Gestaltung	Anwendbarkeit	Redaktionelle Unabhängigkeit	Gesamtqualität	Ich würde das Dokument empfehlen
NVSHG	100.0	100.0	16.7	85.2	55.6	100.0	89.0	Ja
SFF	100.0	100.0	41.3	92.6	70.8	100.0	83.0	Ja
HSEG	100.0	100.0	13.5	83.3	59.7	100.0	89.0	Mit Modifikationen
NSVST	94.4	83.3	12.7	90.7	59.7	75.0	78.0	Mit Modifikationen
GB	100.0	100.0	13.5	74.1	44.4	47.2	72.0	Mit Modifikationen
USA	96.3	100.0	13.5	94.4	33.3	100.0	66.6	Mit Modifikationen
IIP	100.0	100.0	12.7	88.9	22.2	100.0	61.0	Mit Modifikationen
IOE	85.2	69.4	12.7	11.1	0.0	97.2	65.4	Nein
ESTIKO	100.0	100.0	18.3	20.4	0.0	100.0	17.0	Nein
Mittelwert	97.3	94.8	17.2	71.2	38.4	91.0	40.9	

bewerteten Leitlinie zeichnete sich durch Hinweise zur Methodik bei der Entwicklung aus.

- In Domäne 4 (Klarheit der Gestaltung) lagen die meisten Leitlinien mit 74 % bis 94 % nahe beieinander, während zwei mit 11 % [28] und 20 % [29] deutlich schlechter abschnitten. Die Empfehlungen waren in den als besonders gut bewerteten Leitlinien eindeutig adressiert.
- In Domäne 5 (Anwendbarkeit) erhielten zwei Leitlinien eine Bewertung von 0 % [28, 29], während die am besten bewertete Leitlinie eine Bewertung von 71 % [14, 15] erreichte. Die am besten bewertete Leitlinie zeichnete sich dadurch aus, dass förderliche und hinderliche Faktoren für die Anwendung der Leitlinie aufgezeigt waren. Ein besonderer Aspekt war die Berücksichtigung der finanziellen Auswirkung bei (Nicht-)Anwendung der Empfehlungen.
- In Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit) war die Spanne zwischen den höchsten und den niedrigsten Punktzahlen groß: Sechs Leitlinien erreichten 100 %, während die niedriger bewerteten Leitlinien 97 % [28], 75 % [16, 17] und 47 % [20, 21] erreichten. Unterschiede bestanden vor allem darin, wie transparent die finanzielle Unabhängigkeit bei der Entwicklung der Dokumente dargestellt wurde.

Die Präsentation der wissenschaftlichen Evidenz für die Empfehlungen variierte erheblich zwischen den Leitlinien. Vier Leitlinien (GB [20, 21], USA [25–27], Kanada [18, 19], Neuseeland [16, 17]) verwiesen auf wissenschaftliche Publikationen. Die kanadische Leitlinie [18, 19] enthielt Zitate im Text mit Links zu Empfehlungen und Referenzen. Acht Dokumente (USA [25–27], GB [20, 21], Australien [14, 15], Kanada [18, 19], Irland [22], Neuseeland [16, 17], WHO (IIP [23, 24]) verwiesen auf andere Leitlinien oder frühere Versionen dergleichen Leitlinie. Da nicht alle Empfehlungen in den Leitlinien durch wissenschaftliche Verweise gestützt wurden, kann ein Risiko der Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassende Bewertung und Empfehlungen nach dem AGREE II-Tool

Insgesamt erreichten zwei Leitlinien die höchste Gesamtpunktzahl [Australien (SFF) (83 %); Kanada (NVSHG) (89 %)] und wurden von

zwei der drei Reviewer als "empfohlen" bewertet: Strive for Five (SFF) aus Australien und die National Vaccination and Storage Handling Guideline (NVSHG) aus Kanada. Ein Reviewer ist dieser Empfehlung nicht gefolgt, da selbst in diesen gut konzipierten Leitlinien nur eine begrenzte Anzahl wissenschaftlicher Referenzen angeführt wird. Die beiden empfohlenen Leitlinien (Australien (SFF) [14, 15], Kanada (NVSHG) [18, 19]) erreichten in den drei Domänen (Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen und Redaktionelle Unabhängigkeit) die maximale Punktzahl von 100 % und waren in allen Domänen, mit Ausnahme dem Aspekt Genauigkeit der Leitlinienentwicklung, ≥ 50 %. Beide Leitlinien beziehen sich auf den Kontext der ambulanten Versorgung mit den jeweiligen Zielgruppen und betonen die Notwendigkeit, Kühlketten für Impfstoffe zu gewährleisten, unterstützt durch ein Bündel von Informationen und Umsetzungshilfen, z. B. leicht verständliche Grafiken, Checklisten. Es handelt sich um gut strukturierte Dokumente mit leicht verständlichen Standardarbeitsanweisungen (SOPs). Die Rolle der an der Entwicklung der Leitlinie beteiligten Personen wird in SFF und NVSHG transparent dargestellt. In der australischen Leitlinie (SFF) werden die Suchmethoden und die beteiligten Berufsgruppen vorgestellt. Auch die regelmäßigen Aktualisierungen und die zugrundeliegenden Verfahren sind transparent. Besondere Stärken der kanadischen Leitlinie (NVSHG) sind die detaillierte Beschreibung von Managementoptionen, der Einfluss der Kostenträger sowie die explizite Beschreibung der Verbindung zwischen den Empfehlungen und der ihnen zugrundeliegenden Evidenz.

Fünf Leitlinien erreichten eine prozentuale Bewertung von über 60 % [GB (72 %) [20, 21] Irland (89 %) [22], USA (67 %) [25–27], Neuseeland (78 %) [16, 17] & WHO (61 %) [23, 24]] und erhielten von zwei Reviewern eine "Empfehlung mit Änderungen". Einige Details zu Spezifika dieser Leitlinien: Die britische Leitlinie [20, 21], die auch für Schottland und Wales gilt, ist ein sehr klar strukturiertes Dokument mit leicht verständlichen Grafiken. Sie bietet Checklisten und beschreibt Verfahren auch für problematische Situationen (z. B. Ausfall des Kühlschranks). Der neuseeländische Leitfaden [16, 17] ist ebenfalls gut strukturiert und bietet ein Bündel an relevanten Informationen. Die Inhalte sind gut aufbereitet und der Einfluss der Förderstellen wird klar beschrieben. Unter Verweis auf eine Web-

site bietet das Dokument zusätzliche Ratschläge und Hilfsmittel, wie die Empfehlungen in der Praxis angewendet werden können.

In den US-Leitlinien [25–27], die Dokumente der CDC und zusätzliches Material des Ministeriums für Gesundheit und Immunisierung und der Human Services enthielten, werden Hinweise zum Umgang mit Impfstoffen gegeben, wobei die Interessen der Geldgeber und Erklärungen über konkurrierende Interessen an prominenter Stelle dargestellt werden. Bei der WHO-Leitlinie [23, 24] sind die große Transparenz hinsichtlich der Geldgeber und die ausdrückliche Angabe von konkurrierenden Interessen der beteiligten Experten hervorzuheben. Hervorragend ist hier das Kapitel über Kühlschränke. Auf der Homepage werden Informationen über die Methodik der externen Überprüfung dargestellt. Die Leitlinie aus Irland [22] (HSEG) bietet große Transparenz hinsichtlich der Zusammensetzung der Ausschüsse und der Aktualisierungsprozesse. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Leitlinie ist die Beschreibung von Erleichterungen und Hindernissen bei der Anwendung der Leitlinie sowie die Empfehlungen zu den Überwachungs- und Prüfkriterien.

Die Publikationen mit Empfehlungen zum Impfstoffmanagement aus Deutschland und Österreich [28, 29] (IOE (65 %), ESTIKO (17 %)) wurden von den drei Reviewern mit "nicht empfohlen" nach den Kriterien des AGREE II-Instruments bewertet.

Synthese der Ergebnisse und Qualität der Leitlinien/Praxisempfehlungen

Obwohl die meisten Leitlinien hohe Bewertungen für die Bereiche Geltungsbereich und Zweck, Beteiligung von Interessengruppen und Redaktionelle Unabhängigkeit erhielten (Mittelwerte: 97 %, 95 % und 91 %), waren die Bewertungen für die Bereiche Genauigkeit der Leitlinienentwicklung und Anwendbarkeit niedriger (Mittelwerte: 17 % und 38 %). Die Klarheit der Gestaltung wurde mit bis zu 70,8 % bewertet. Zwei Leitlinien erreichten die höchsten Gesamtpunktzahlen [SFF (83 %); NVSHG (89 %)] und wurden als "empfohlen" bezeichnet: Strive for Five (SFF) aus Australien [14, 15] und die National Vaccination and Storage Handling Guideline (NVSHG) aus Kanada [18, 19]. Eine Schwachstelle der meisten Leitlinien war die Darstellung der Evidenz der Empfehlungen durch entsprechende wissenschaftliche Literatur.

Risiko der Verzerrung bei Leitlinien

Bei allen Leitlinien handelt es sich um nationale Empfehlungen, die von Experten erarbeitet wurden. Wesentliche Aspekte von zwei Leitlinien (HSEG [22], NSVST [16, 17]) waren für die Leistungserbringer im Gesundheitswesen ausdrücklich verbindlich.

Stärken und Grenzen

Die Bewertung der Leitlinien inklusive Datenextraktion und Analyse wurden von drei qualifizierten Wissenschaftlerinnen durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf deutsch- und englischsprachige Leitlinien, was zu einer Verzerrung der Inhalte führen könnte, da wertvolle Leitlinien aus anderen Ländern ausgeschlossen worden sein könnten. Durch die hohe Anzahl der untersuchten Leitlinien besteht zugleich nur ein geringes Risiko, das wesentliche Aspekte nicht beachtet wurden.

Ergebnisse der inhaltlichen Auswertung der Leitlinien/Praxisempfehlungen zum Impfstoffmanagement nach fünf Kernthemen

Sieben der neun Leitlinien enthielten Empfehlungen zu den fünf Kernaspekten des Impfstoffmanagement: (1) Kühlkette, (2) Ausrüstung (Kühlschrank und Thermometer), (3) Personal und Personalqualifikation (4) Lagerung, (5) Monitoring. Zwei Publikationen adressierten vier Themen, äußerten sich aber nicht zu Aspekt 5 (IOE, ESTIKO). Inhaltlich stimmten die Empfehlungen weitgehend überein, der Grad der Übereinstimmung variierte jedoch erheblich.

Aspekte 1 und 2: Kühlkette und Ausrüstung (Kühlschrank und Thermometer)

Die meisten Leitlinien benennen explizit den Zielbereich von + 2 °C bis + 8 °C für die Kühlkette für Impfstoffe. In drei Leitlinien wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass bei Adjustierungen der Mittelwert von + 5 °C anzustreben ist. Fast alle weisen zusätzlich darauf hin, dass das Gefrieren von Impfstoffen und Lichtexposition vermieden werden sollen.

Die Leitlinien variieren deutlich im Detaillierungsgrad bei den Themen Kühlschrank und Thermometer. Während einige Leitlinien detailliert empfohlene, akzeptable und nicht empfohlene Kühlschrank- und Thermometerarten benennen, bleiben andere Leitlinien eher vage. Einige Aspekte (z. B. Solarbetriebene oder Gasbetriebene Kühlschränke) sind aus den Umweltbedingungen der verschiedenen Länder zu verstehen.

Nur vier der neun Leitlinien geben den Nutzern Hinweise für die Genauigkeit des Thermometers, wobei einige Länder 0,5 °C, andere 1 °C als tolerabel erachten. Drei Leitlinien fordern explizit zwei Thermometer pro Kühlschrank, während in zwei Empfehlungen ein Messinstrument als ausreichend angesehen wird.

Die Details zu den Aspekten 1 und 2 sind in ► **Tab. 4** dargestellt.

Aspekte 3 bis 5: Personal und Personalqualifikation, Lagerung und Monitoring

Auch bei den Aspekten 3 bis 5 gab es erhebliche Unterschiede zwischen den Leitlinien, und zwar ob Aspekte adressiert waren und in welchem Detaillierungsgrad. Beispielsweise fordern sieben der neun Leitlinien, dass mindestens zwei Impfstoffkoordinatoren in jeder impfenden Einrichtung benannt sind. Vier Leitlinien empfehlen SOPs (standard operating procedures) zu Kühlketten-relevanten Aspekten wie Lagerung und Handhabung von Impfstoffen in der Routine und in Notfällen sowie Transport von Impfstoffen mit jährlichen Updates. Die Details zu den Aspekten 3 bis 5 sind in ► **Tab. 5** dargestellt.

Ausgehend von den zuvor dargestellten Zusammenstellungen von Empfehlungen aus den verschiedenen Ländern sowie unseren wissenschaftlichen und praktischen Empfehlungen haben wir eine Kurzübersicht mit essentiellen Informationen für eine Praxis-orientierte, auf wesentliche Aspekte fokussierende, zukünftige deutsche Leitlinie zum Impfstoffmanagement zusammengestellt (sog. Kernempfehlungen) (siehe ► **Tab. 6**).

► **Tab. 4** Empfehlungen der Leitlinien/Praxisempfehlungen zu den Aspekten 1 und 2: Kühlkette und Ausstattung (Kühlschrank und Thermometer).

Aspekt 1: Kühlkette				
	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
Obere Temperaturgrenze +8 °C	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO			IOE
Untere Temperaturgrenze +2 °C	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP 22, 24, NSVST, ESTIKO			IOE
Mittleren Wert anstreben +8 °C	USA, GB, SFF			NVSHG, HSEG 22, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Gefrieren vermeiden	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST			IOE, ESTIKO
Lichtexposition vermeiden	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO			IOE
Aspekt 2: Ausstattung				
Kühlschrank				
	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
Spezialkühlschrank oder speziell angefertigte Kühleinheit	USA, SFF, NVSHG, GB, ESTKO			IOE
Kühleinheit in pharmazeutischer Qualität	USA, HSEG, NSVST			IOE
Haushaltskühlschrank		USA, ESTIKO	GB, SFF, HSEG, IPP	IOE
Kombiniertes Kühl-Gefriergerät			USA	IOE
Wohnheim- oder Bargerät			USA, NVSHG	IOE
Kühlschrank mit manueller oder zyklischer Abtauung			NVSHG	IOE
Haushaltskühlschrank ohne Frostfach (separate Außentür für das Gefrierfach)		NVSHG		IOE
Elektrischer Kühlschrank mit separatem Eisfach	IIP			IOE
Kühlschrank mit Solarenergie	IIP			IOE
Flaschengaskühlschrank	IIP			IOE
Blutkühlschrank		SFF		IOE
Thermometer				
▪ Typ	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
Digitaler Datenlogger	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO			IOE
Min-Max-Thermometer	GB, SFF, NVSHG, NSVST ^b , IOE, ESTIKO	GB		USA, HSEG, IPP
Luftsonde	NVSHG			
Elektronische Gefrieranzeige	IPP			
Integrierte digitale Thermometer			IIP	
Linienschreiber	NVSHG			
Lebensmittelthermometer			USA	
Bimetallische-, Alkohol-, Quecksilber-, Bimetall-, Infrarot-Thermometer			USA, IIP	
Flüssigkeitsgefüllte biosichere Flüssigkeit (fluid-filled biosafe liquid)			NVSHG	
▪ Funktionen	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
Dauer-Min-Max-Anzeige	USA, SFF			NVSHG, IOE, ESTIKO
Kalibrieralarmfunktion	GB			NVSHG, IOE, ESTIKO
Kalibrierfunktion	USA, HSEG			NVSHG, IOE, ESTIKO
30-Tage-Kapazität	IPP			NVSHG, IOE, ESTIKO
Externes Display	NSVST			NVSHG, IOE, ESTIKO
▪ Sonde	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
Glykol	USA, NVSHG, NSVST			ESTIKO, IOE, HSEG, GB, IIP
Glaskugeln	USA			ESTIKO, IOE, HSEG, GB, IIP

► **Tab. 4** Empfehlungen der Leitlinien/Praxisempfehlungen zu den Aspekten 1 und 2: Kühlkette und Ausstattung (Kühlschrank und Thermometer).

Aspekt 2: Ausstattung – Fortsetzung				
Sand	USA			ESTIKO, IOE, HSEG, GB, IIP
Teflon	USA			ESTIKO, IOE, HSEG, GB, IIP
Schaumstoffblock	NSVST			ESTIKO, IOE, HSEG, GB, IIP
▪ Aufzeichnungsintervall	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
30 Minuten	USA			GB, IOE, ESTIKO, NVSHG
5 Minuten	SFF, NSVST			GB, IOE, ESTIKO
5–10 Minuten	HSEG			GB, IOE, ESTIKO
10 Minuten	IPP			GB, IOE, ESTIKO
▪ Genauigkeit	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
0,5 °C	USA			GB, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
1 °C	SFF			GB, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
0,5 °C	NVSHG			GB, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
0,5–1 °C	NSVST			GB, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
Mindestanzahl im Kühlschrank	Empfohlen	Akzeptabel	Nicht empfohlen	Keine Angabe
1 Thermometer	GB, SFF			NVSHG, HSEG, IOE, ESTIKO
2 Thermometer	USA, IPP, NSVST			NVSHG, HSEG, IOE, ESTIKO

Diskussion

In dieser Studie wurde die Qualität von öffentlich verfügbaren Leitlinien und Praxisempfehlungen zum Impfstoffmanagement aus neun Ländern und der WHO mit Hilfe des AGREE II-Instruments bewertet. AGREE II ist ein allgemein akzeptiertes Instrument zur Bewertung der Qualität von Leitlinien, das sich vorrangig auf den Entwicklungsprozess konzentriert und häufig für die Qualitätsbewertung von klinischen Leitlinien eingesetzt wird. Als übergeordnetes Bewertungsinstrument ermöglicht es jedoch keine Bewertung der Leitlinieninhalte zum jeweiligen Thema. Da es das Hauptziel unserer Analyse ist, zu einer Praxis-orientierten Leitlinienentwicklung zum Impfstoffmanagement für Deutschland beizutragen, erfolgte in diesem systematischen Review zusätzlich eine strukturierte Zusammenstellung von Schlüsselinformationen zum Impfstoffmanagement aus den verschiedenen Leitlinien. Auf der Basis dieser Grundlage wurden Kernempfehlungen für ein Impfstoffmanagement, die die Grundlage für eine Leitlinie für Deutschland bilden können, zusammengestellt.

Eine solche Leitlinienentwicklung könnte beispielsweise durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das Robert Koch-Institut (RKI) oder die Ständige Impfkommission beim RKI (STIKO) erfolgen bzw. eine entsprechende Kommission angeregt und implementiert werden. Um perspektivisch eine hohe Akzeptanz bei den Nutzergruppen in Vertragsarztpraxen und anderen impfenden Einrichtungen zu erreichen, ist es notwendig, dass Vertreter der Zielgruppen wie beispielsweise der öffentliche Gesundheitsdienst, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und entsprechende Fachgesellschaften (z. B. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)

den Prozess der Leitlinienentwicklung mitgestalten. Begleitet werden sollte der Implementierungsprozess von entsprechenden Personalqualifizierungsmaßnahmen, wobei mit KeepCool bereits ein evidenzbasiertes eLearning-Programm für Ärzt*innen und MFA zur Verfügung steht, das nachweislich den Kenntnisstand von Hausärzten und MFA verbessert [31, 32]. Das Lernprogramm, das etwa 45 Minuten benötigt, steht 24/7 kostenfrei unter folgendem Link zur Verfügung: www.keepcool.de. Es ist von der Ärztekammer Nordrhein mit einem CME-Punkt zertifiziert und wird vom Kompetenzzentrum Hygiene und Medizinprodukte der KV'en und KBV empfohlen: <https://www.hygiene-medizinprodukte.de/aktuelles>. Das eLearning wurde bereits von über 1500 Teilnehmenden bundesweit genutzt. Teilnehmende, die die Onlineprüfung bestehen, erhalten ein Zertifikat, das als Nachweis der Personalqualifikation dienen kann.

Insgesamt variierte die formale und inhaltliche Qualität der Leitlinien und Praxisempfehlungen erheblich, insbesondere die wissenschaftliche Evidenz für die Empfehlungen war häufig weder detailliert noch referenziert. Nur vier Leitlinien [USA [25–27], GB [20, 21], Kanada [18, 19], Neuseeland [16, 17]] nannten Referenzen innerhalb des Dokuments, die eine Zuordnung zwischen Empfehlungen und wissenschaftlichen Grundlagen ermöglichen. Zugleich muss bedacht werden, dass die untersuchten Dokumente von oder im Auftrag von Gesundheitsbehörden mit dem Ziel entwickelt wurden, die Kühlkette für Impfstoffe im Alltag zu sichern. Dementsprechend enthielten viele Leitlinien Darstellungen, die auch für Impfbeauftragte ohne wissenschaftlichen Hintergrund leicht zu verstehen sind. Gemäß der Intention des AGREE II-Instru-

► **Tab. 5** Empfehlungen der Leitlinien/Praxisempfehlungen zu den Aspekten 3 bis 5: Personal und Personalqualifikation, Lagerung und Monitoring.

Aspekt 3: Personal, Personalqualifikation und Zuständigkeiten		
	Empfohlen	Keine Angabe
Mindestens zwei Impfstoffkoordinatoren (1 + Stellvertreter)	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST	IOE, ESTIKO
Qualifikation des Impfstoffkoordinators	GB ^{a)} , NSVST ^{b)}	USA, SFF, NVSHG, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
Ausbildung (aller Mitarbeiter)		
- Routine- und/oder Notfall-SOPs	USA, NVSHG, HSEG, NSNST	GB, SFF, IIP, IOE, ESTIKO
- Tägliche Überwachungsaufgaben	SFF, IPP, NSVST	USA, GB, NVSHG, HSEG, IOE, ESTIKO
- Reagieren auf Temperaturschwankungen	NSVST	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
Schulungsintervall		
- jährlich	USA, NVSHG, HSEG, NSVST	GB, SFF, IIP, IOE, ESTIKO
- Neue Mitarbeiter einarbeiten	USA, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	GB, IIP, IOE, ESTIKO
- Nach Aktualisierung der SOP	USA, NSVST	GB, SFF, NVSHG, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
SOPs definieren		
- Routinemäßige Lagerung und Handhabung	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	IPP, IOE, ESTIKO
- Lagerung und Handhabung in Notfällen	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	IPP, IOE, ESTIKO
- Transport	USA, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	GB, IPP, IOE, ESTIKO
- Jährliches Update	USA, NVSHG, HSEG, NSVST	GB, SFF, IIP, IOE, ESTIKO
Aspekt 4: Lagerung		
	Empfohlen	Keine Angabe
Aufstellen des Kühlschranks		
- Belüfteter Raum	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	IPP, IOE, ESTIKO
- Abstand zu Boden, Decke und Wänden einhalten	USA, SFF, NVSHG, NSVST	GB, IPP, IOE, ESTIKO, HSEG
- Direkte Sonneneinstrahlung/Wärmequelle vermeiden	GB, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	USA, IIP, IOE, ESTIKO
- Motor nicht blockieren	NVSHG	GB, SFF, USA, HSEG, NSVST, IIP, IOE, ESTIKO
Kühlschrank bestücken		
- Keine Lebensmittel oder Getränke	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO	IOE
- Impfstoffe in der Originalverpackung aufbewahren	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO	IOE
- Impfstoffe in separaten, beschrifteten Behältern aufbewahren	USA, SFF, NVSHG, HSEG, IIP	GB, NSVST, IOE, ESTIKO
- Lagerung in der Nähe von Kühlschlitzen/in Gemüseschubladen/ in Kühlschrankschürzen vermeiden	USA, NVSHG, IIP, IOE, ESTIKO	GB, SFF, HSEG, NSVST
- Platz für Luftzirkulation lassen	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST	IOE, ESTIKO
- Impfstoffe mit frühem Verfallsdatum vorne platzieren	USA, GB, NVSHG,	SFF, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Abstand zu den Seiten, der Rückseite oder dem Boden des Kühlschranks einhalten.	USA, GB, NVSHG, HSEG, ESTIKO	SFF, IIP, NSVST, IOE
- Impfstoffe mit ähnlichen Namen in verschiedenen Fächern lagern	USA	GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Lieferung		
- Auf Beschädigungen/vermutete Temperaturabweichungen prüfen	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST	IOE, ESTIKO
- Sofort im Kühlschrank lagern	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG	IIP, IOE, ESTIKO
Bestandsaufnahme		
- Bestandsliste führen	USA, GB, NVSHG, HSEG	SFF, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Bestandsliste aktualisieren		
- Wöchentlich	USA	SFF, HSEG, IPP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Monatlich	USA, GB, NVSHG	SFF, HSEG, IPP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Jährlich	NVSHG	SFF, HSEG, IPP, NSVST, IOE, ESTIKO
- bei Ankunft der Lieferung	GB	SFF, HSEG, IPP, NSVST, IOE, ESTIKO
- nach Lieferungen	USA	SFF, HSEG, IPP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Überbevorratung vermeiden	USA, GB, NVSHG, HSEG, NSVST	SFF, IIP, IOE, ESTIKO

► **Tab. 5** Empfehlungen der Leitlinien/Praxisempfehlungen zu den Aspekten 3 bis 5: Personal und Personalqualifikation, Lagerung und Monitoring.

Aspekt 4: Lagerung – Fortsetzung		
	Empfohlen	Keine Angabe
Vorrat lagern für		
- 2–4 Wochen	GB, NSVST	SFF, USA, IPP, IOE, ESTIKO
- 4 Wochen	NVSHG	SFF, USA, IPP, IOE, ESTIKO
- 2–6 Wochen	HSEG	SFF, USA, IPP, IOE, ESTIKO
Verfallsdaten prüfen		
- Monatlich	USA, GB	SFF, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Wöchentlich	NVSHG	SFF, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Regelmäßig	HSEG	SFF, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Entsorgung		
Impfstoff entsorgen, wenn beschädigt/abgelaufen/Temperaturabweichung (durch Hersteller oder Behörde bestätigt)	USA, GB, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, ESTIKO	SFF, IOE
Aspekt 5: Monitoring		
	Empfohlen	Keine Angabe
Temperaturkontrolle		
- min 1x täglich	USA ^{a)} , GB, NSVST ^{d)} , ESTIKO	IOE
- min 2x täglich	SFF, NVSHG, HSEG ^{e)} , IIP	IOE
- min 3x täglich		IOE
- Wöchentlich	NSVST ^{f)}	IOE
Temperaturprotokolle archivieren für		
- 3 Jahre	USA	IPP, IOE, ESTIKO
- 5 Jahre	GB	IPP, IOE, ESTIKO
- 10 Jahre	NSVST	IPP, IOE, ESTIKO
- gemäß den Richtlinien des Gesundheitsamtes oder den medizinisch-rechtlichen und gesetzlichen Anforderungen	SFF	IPP, IOE, ESTIKO
- wie von der zuständigen/örtlichen Gesundheitsbehörde oder dem Immunisierungsprogramm gefordert	NVSHG	IPP, IOE, ESTIKO
- Unbegrenzt	HSEG	IPP, IOE, ESTIKO
Überprüfen der Temperaturprotokolle		
- Wöchentlich	USA, SFF, NVSHG	IIP, IOE, ESTIKO
- Monatlich	GB, HSEG, NSVST	IIP, IOE, ESTIKO
Anpassen der Temperatur		
- Liegt in der Verantwortlichkeit des Impfstoffkoordinators	USA, NVSHG	GB, SFF, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
- Liegt nicht in der Verantwortlichkeit des Impfstoffkoordinators	NSVST	GB, SFF, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO
Min. Zeit zur Temperaturstabilisierung		
- 1 Tag	NSVST	GB, IIP, IOE, ESTIKO
- 2 Tage	SFF, HSEG	GB, IIP, IOE, ESTIKO
- 7 Tage	NVSHG	GB, IIP, IOE, ESTIKO
- 2–7 Tage	USA	GB, IIP, IOE, ESTIKO
Sicherstellung der Stromversorgung		
- Markieren mit Etiketten „nicht ausstecken“	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	IIP, IOE, ESTIKO
- Keine Mehrfachsteckdosen	USA	GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Vorbereitungen für Notfälle		
- Alternative Möglichkeit zur Lagerung	USA, GB, SFF, NVSHG	GB, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Alternative Lagereinheit	USA, SFF, NVSHG	GB, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
Notfall-SOP		
- In der Lagereinheit aufbewahren	USA, GB, SFF, NVSHG, NSVST	HSEG, IIP, IOE, ESTIKO
- Temperatur überwachen	USA, GB, SFF, NVSHG, NSVST	HSEG, IIP, IOE, ESTIKO
- Vorfall dokumentieren	GB, NSVST	USA, SFF, NVSHG, HSEG, IPP, IOE, ESTIKO

► **Tab. 5** Empfehlungen der Leitlinien/Praxisempfehlungen zu den Aspekten 3 bis 5: Personal und Personalqualifikation, Lagerung und Monitoring.

Aspekt 5: Monitoring – Fortsetzung		
	Empfohlen	Keine Angabe
Temperatur, bei der die Impfstoffe in eine andere Lagereinheit oder -einrichtung gebracht werden müssen		
- 8 °C	NVSHG, SFF ^{g)}	USA, GB, HSEG, IIP, IOE, ESTIKO
- <2/>7.5 °C	NSVST	
- Bei Verdacht auf Temperaturabweichung, weiter mit SOP	USA, GB, SFF, NVSHG, NSVST	HSEG, IIP, IOE, ESTIKO
Verdacht auf Temperaturabweichung		
- Kennzeichnen der Impfstoffe und in einem separaten Behälter lagern	USA, GB, NVSHG; HSEG, IIP, NSVST	SFF, IOE, ESTIKO
- Aufsichtsperson informieren	USA, NVSHG, IIP	GB, SFF, HSEG, NSVST, IOE, ESTIKO
vFalls erforderlich, Temperatur anpassen	USA	GB, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Vorfall dokumentieren	USA, GB, NVSHG, HSEG, IPP, NSVST	SFF, IOE, ESTIKO
- Hersteller oder Behörde kontaktieren	USA, GB; SFF, NVSHG, HSEG, NSVST	IPP, IOE, ESTIKO
- Entsorgen oder verwenden	USA, GB, SFF, NVSHG, HSEG, IPP, NSVST	IOE, ESTIKO
Transport		
- Wenn möglich, Transport vermeiden	USA, NVSHG, HSEG,	GB, SFF, IIP, NSVST, IOE, ESTIKO
- Möglichst tragbaren Impfstoffkühlleinheit oder speziell angefertigten Behälter verwenden	USA, GN, SFF, NVSHG, HSEG, IIP, NSVST	IOE, ESTIKO
- Bei Verwendung von Kühl- oder Kühlakkus müssen die Impfstoffe mit Isoliermaterial geschützt werden, um ein Einfrieren zu verhindern	GB, SFF, NVSHG, HSEG, IOE	USA, IIP, NSVST, ESTIKO
a) einer aus dem Pflgeteam, einer aus der Verwaltung b) autorisierte Impffärzte, Allgemeinmediziner oder Apotheker, die impfen; c) wenn die Temperatur nicht digital erfasst werden kann oder keine Min/Max-Temperatur vorhanden ist 2x täglich d) min/max 1x täglich; e) Datenlogger-Download alle 2 Wochen f) wenn Datenlogger verwendet wird g) 8 °C für länger als 15 Minuten		

► **Tab. 6** Kernempfehlungen zum Impfstoffmanagement für impfende Einrichtungen.

Kernempfehlungen für impfende Einrichtungen
1) Kühltette
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperaturzielbereich: <ul style="list-style-type: none"> - 2 °C - 8 °C Bei Einstellungen den mittleren Wert (5 °C) anstreben ▪ Gefrieren und Lichtexposition vermeiden
2) Ausrüstung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kühlschrank: <ul style="list-style-type: none"> - Spezialkühlschrank oder Haushaltskühlschrank (kein innenliegendes Eisfach, Temperatur-Cycling (erlaubt Einhalten des Zielbereich von + 2 °C bis + 8 °C)) ▪ Thermometer: <ul style="list-style-type: none"> - Digitaler Datenlogger oder Min-Max-Thermometer - Luftsonde, optimal zusätzliche Glycolsonde - Genauigkeit: 0,5 °C – 1 °C - Aufzeichnungsintervall: 5 bis 30 Minuten - Anzahl pro Kühlschrank: mindestens 1, besser 2 Thermometer
3) Personal und Verantwortlichkeiten
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Benennung von Impfstoffkoordinatoren: <ul style="list-style-type: none"> - Mind. 2 Personen, davon 1 Stellvertreter*in ▪ Qualifikation der Impfstoffverantwortlichen: <ul style="list-style-type: none"> - Zu Beginn und jährlich mit Zertifikat (z. B. CME-Zertifikat zum Impfstoffmanagement über www.keepcool.de) ▪ Aufgaben: <ul style="list-style-type: none"> - Ausbildung aller Mitarbeiter*innen einer Praxis - Dokumentation und Monitoring von Routine- und/oder Notfall-SOPs - Tägliche Überwachung der Temperatur mit definierten Maßnahmen bei Temperaturschwankungen - Überwachung der sonstigen Qualität der Impfstofflagerung (Lagerung, Monitoring)

► **Tab. 6** Fortsetzung.

<p>4) Lagerung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kühlschrank: <ul style="list-style-type: none"> – Impfstoffe in der Originalverpackung, sortiert in beschrifteten Behältern – Impfstoffe mit ähnlichen Namen in verschiedenen Fächern lagern – Impfstoffe mit frühem Verfallsdatum vorne platzieren – Keine Lagerung in Kühlschranktüren oder Gemüseschubladen – Ausreichend Luftzirkulation mit Abstand zu Wänden – Keine Lagerung von Lebensmitteln im Impfkühlschrank ▪ Lieferung: <ul style="list-style-type: none"> – Lieferung von Impfstoffen nur annehmen, wenn in Kühlverpackung transportiert – Nur unbeschädigte Originalverpackungen annehmen – Bei Anlieferung: Impfstoffe sofort im Kühlschrank lagern ▪ Bestandsaufnahme: <ul style="list-style-type: none"> – Bestandsliste führen – Vorrat für 2–4 Wochen (Überbevorratung vermeiden) – Verfallsdaten monatlich prüfen
<p>5) Monitoring</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Temperaturkontrolle: <ul style="list-style-type: none"> – Mindestens 1x täglich ▪ Temperaturprotokolle: <ul style="list-style-type: none"> – Archivieren für 3 Jahre – Bei Temperaturabweichungen: zuständigen Arzt/Ärztin sofort informieren ▪ Zeitintervall bei Temperaturanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> – Mindestens 1 Tag ist zur Temperaturstabilisierung nötig ▪ Regelungen für Notfälle: <ul style="list-style-type: none"> – Alternative Möglichkeit zur Lagerung absprechen (z. B. andere Praxis, Apotheke) ▪ Bei Verdacht auf Kühlkettenunterbrechung in der Praxis (nach Notfall-SOP vorgehen): <ul style="list-style-type: none"> – Sofort den zuständigen Arzt/Ärztin informieren – Kennzeichnung der betroffenen Impfstoffe und Lagerung in einem separaten Behälter falls erforderlich, Temperatur anpassen oder ggf. alternative Lagerung einleiten – Vorfall dokumentieren – Kontaktierung von Herstellern oder Behörden zur Absprache des weiteren Vorgehens

ments hat unsere Analyse das Potential, die Entwicklung bzw. Weiterentwicklung von Leitlinien zu fördern.

Es ist eine Stärke unserer Analyse, dass eine große Anzahl von Leitlinien und Praxisempfehlungen, ergänzt durch Webseitenmaterialien, untersucht wurde, doch ist es möglich, dass nicht alle verfügbaren Informationen berücksichtigt wurden. Beim AGREE II-Instrument handelt es sich um ein standardisiertes Bewertungsverfahren, zugleich bleiben die Bewertungen der Items mit den Punktzahlen 1 bis 7 subjektiv. Durch die Beteiligung von drei Wissenschaftlerinnen als Rater und Diskussionen im Team der Rater wurde versucht, diesen möglichen Bias zu minimieren.

Zusammenfassung und Perspektive

Über alle analysierten Leitlinien und Praxisempfehlungen hinweg besteht ein breiter Konsens über die Notwendigkeit zur qualitätsgesicherten Lagerung und Handhabung von Impfstoffen, doch unterscheiden sich die Empfehlungen erheblich hinsichtlich Detailierungsgrad, Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz der Empfehlungen und Präsentation für die Zielgruppe der impfenden Ärzte und Institutionen. Um die Sicherheit von Impfstoffen auch in Zukunft zu gewährleisten, auch angesichts der SARS-CoV-2- und möglicher zukünftiger Pandemien, ist die Entwicklung einer wissenschaftlich fundierten, Praxis-orientierten Empfehlung zur Impfstofflagerung für Deutschland erforderlich. Unsere Zusammenstellung bietet eine wissenschaftliche Grundlage dafür.

Contributor's Statement

None

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] World Health Organization. Temperature sensitivity of vaccines. Im Internet: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69387>
- [2] Paul-Ehrlich-Institut. Ausflückerungen in Adsorbatimpfstoffen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Informationen aus BfArM und PEI 2012; 12–16
- [3] Hanson CelinaM., George AnupaM., Sawadogo Adama et al. Is freezing in the vaccine cold chain an ongoing issue? A literature review. Vaccine 2017; 35: 2127–2133. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.09.070
- [4] Bailey HD, Kurinczuk JJ, Kusel MM et al. Barriers to immunisation in general practice. Aust N Z J Public Health 1999; 23: 6–10. DOI: 10.1111/j.1467-842x.1999.tb01198.x

- [5] Gazmararian JA, Oster NV, Green DC et al. Vaccine storage practices in primary care physician offices: assessment and intervention. *Am J Prev Med* 2002; 23: 246–253. DOI: 10.1016/s0749-3797(02)00512-3
- [6] Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B et al. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *BMJ* 1996; 312: 1651–1652. DOI: 10.1136/bmj.312.7047.1651
- [7] Lee S, Lim H-S, Kim O et al. Vaccine storage practices and the effects of education in some private medical institutions. *J Prev Med Public Health* 2012; 45: 78–89. DOI: 10.3961/jpmph.2012.45.2.78
- [8] Lewis PR, Reimer RF, Dixon AJ. Evaluating the efficacy of vaccine storage in the general practice setting. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25: 547–550. discussion 551. DOI: 10.1111/j.1467-842x.2001.tb00322.x
- [9] Page SL, Earnest A, Birden H et al. Improving vaccination cold chain in the general practice setting. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 892–896
- [10] Yuan L, Daniels S, Naus M et al. Vaccine storage and handling. Knowledge and practice in primary care physicians' offices. *Can Fam Physician* 1995; 41: 1169–1176
- [11] Bell KN, Hogue CJ, Manning C et al. Risk factors for improper vaccine storage and handling in private provider offices. *Pediatrics* 2001; 107: E100. DOI: 10.1542/peds.107.6.e100
- [12] Thielmann A, Puth M-T, Kersting C et al. Vaccine cold chain in general practices: A prospective study in 75 refrigerators (Keep Cool study). *PLoS One* 2019; 14: e0224972. DOI: 10.1371/journal.pone.0224972
- [13] Paul-Ehrlich-Institut. COVID-19-Impfstoffe. Im Internet: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/covid-19/covid-19-node.html>; Stand: 31.03.2023
- [14] Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Immunisation Handbook. Im Internet: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/>
- [15] Australian Government Department of Health and Aged Care. National Vaccine Storage Guidelines 'Strive for 5'. Im Internet: <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-vaccine-storage-guidelines-strive-for-5>
- [16] New Zealand, Ministry of Health. National Standards for Vaccine Storage and Transportation for Immunisation Providers 2017 (2nd edition). Im Internet: <https://www.health.govt.nz/publication/national-standards-vaccine-storage-and-transportation-immunisation-providers-2017>
- [17] New Zealand, Ministry of Health. Immunisation Handbook 2020. Im Internet: <https://www.health.govt.nz/our-work/immunisation-handbook-2020>
- [18] Government of Canada. National Vaccine Storage and Handling Guidelines for Immunization Providers 2015. Im Internet: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/national-vaccine-storage-handling-guidelines-immunization-providers-2015.html>
- [19] Government of Canada. Canadian Immunization Guide. Im Internet: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>
- [20] UK Health Security Agency. Immunisation against infectious disease. Im Internet: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>
- [21] Public Health Scotland. Guidance on vaccine storage and handling. Im Internet: <https://www.publichealthscotland.scot/publications/guidance-on-vaccine-storage-and-handling/guidance-on-vaccine-storage-and-handling/>
- [22] National Immunisation Advisory Committee. HSE Immunisation Guidelines for Ireland. Im Internet: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/>
- [23] World Health Organization. Vaccine Management Handbook: How to monitor temperatures in the vaccine supply chain. Im Internet: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-15.04>
- [24] World Health Organization. Immunization in practice: a practical guide for health staff. 2015. Aufl.. World Health Organization; 2015
- [25] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Storage and Handling Toolkit. Im Internet: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/toolkit/index.html>
- [26] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 14th Edition (2021). Im Internet: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
- [27] Immunization Action Coalition US. Vaccinating Adults: A Step-by-Step Guide. Im Internet: <https://www.immunize.org/guide/>
- [28] Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2021. Im Internet: https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/tropenmedizin/Dokumente_Barbara/Impfplan_2021/Impfplan_%C3%96sterreich_2021.pdf
- [29] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 34/2020, 20.August 2020. AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH. Im Internet: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/34_20.pdf?__blob=publicationFile
- [30] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E839–E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449
- [31] Thielmann A, Puth M-T, Weltermann B. Improving knowledge on vaccine storage management in general practices: Learning effectiveness of an online-based program. *Vaccine* 2020; 38: 7551–7557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.09.049
- [32] Thielmann A, Viehmann A, Weltermann BM. Effectiveness of a web-based education program to improve vaccine storage conditions in primary care (Keep Cool): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 301. DOI: 10.1186/s13063-015-0824-