

Methodik zur Nutzeneinschätzung von Impfungen

Inhaltsverzeichnis

1. Wie kommt die Stiftung Warentest zu ihren Impfeinschätzungen?	2
1.1 Warum sind unsere Impfeinschätzungen wichtig?	2
1.2 Wer sind unsere Experten?	2
1.3 Unterschiede zu anderen Einschätzungen von Impfstoffen	2
2. So gehen die Impfexperten der Stiftung Warentest konkret vor	3
2.1. Welche Studien werden einbezogen – und warum?	3
2.2. Wie werden die Informationen zu Impfstoffen erhoben?	4
2.3. Wie wird die Wirksamkeit eines Impfstoffs festgestellt?	5
2.4. Wie wird die Verträglichkeit eines Impfstoffs ermittelt?	6
2.5. Nutzeneinschätzung in verschiedenen Kategorien	7
3. Literatur	8

1. Wie kommt die Stiftung Warentest zu ihren Impfeinschätzungen?

1.1 Warum sind unsere Impfeinschätzungen wichtig?

In Deutschland gibt es keine Impfpflicht – und vieles ist abzuwägen. Befürworter betrachten Impfungen als wirkungsvolle Methode, um Bevölkerungsgruppen vor Infektionserregern zu schützen. Kritiker bezeichnen die Maßnahme als unnötig und sogar schädlich. Viele Verbraucher fühlen sich durch die widersprüchlichen Positionen verunsichert und wissen nicht, ob und welche Impfungen für sie selbst oder für ihr Kind infrage kommen. Die Stiftung Warentest bietet eine Hilfestellung für die Entscheidung: durch die Veröffentlichung unabhängiger, wissenschaftlich fundierter Einschätzungen zu Impfungen.

Als Auftragsinstitut erarbeitet dabei die Pharmafacts GmbH, unterstützt von externen medizinischen Experten, zu den einzelnen Impfungen Gutachten. Jedes Gutachten stellt das jeweilige Thema umfassend dar – auf der einen Seite das Krankheitsbild sowie auf der anderen Seite die Datenlage zu den dagegen erhältlichen Impfstoffen. Als Fazit wird eine Impfeinschätzung abgeleitet. Diese bezieht sich auf die Zielgruppe, für die die Impfung zugelassen und vorgesehen ist. Leitlinie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Geimpfte unter Berücksichtigung der Effekte für die Gesamtbevölkerung. Die Erstellung der Gutachten folgt einer systematisierten Methodik, orientiert an den Kriterien der evidenzbasierten Medizin – also der Sichtung möglichst hochwertiger Studien mit dem Ziel, bestmöglich gesichertes Wissen für die Gesundheitsversorgung zu schaffen.

1.2 Wer sind unsere Experten?

Verantwortliche Pharmazeuten am Auftragsinstitut sind Prof. Dr. rer. nat. Gerd Glaeske und Dr. rer. nat. Judith Günther. Folgende Mediziner unterstützen die Erstellung der Gutachten: Prof. Dr. med. Winfried V. Kern, Leiter der Infektiologie am Universitätsklinikum Freiburg, und Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, Lehrbeauftragter an der Universität Freiburg und emeritierter Direktor der Abteilung Allgemeinmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Für die HPV-Impfung ist zusätzlich Frau Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, eingebunden.

1.3 Unterschiede zu anderen Einschätzungen von Impfstoffen

Es ist denkbar, dass mit anderen Experten Beurteilungen zustande kommen, die von jenen der Stiftung Warentest abweichen – je nachdem, welche Methoden oder Prüfkriterien die Experten anwenden. Dies kann grundsätzlich auch für die Arbeit der Zulassungsbehörden gelten. Sie berücksichtigen bei der Zulassung eines Impfstoffes vor allem den Nachweis der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und pharmazeutischen Qualität im Sinne des Arzneimittelgesetzes. Die Behörde darf weder prüfen, ob ein neuer Impfstoff im Vergleich zu bereits vorhandenen Alternativen erforderlich ist, noch welchen Rang er unter den Alternativen einnimmt. Zudem fehlen im Arzneimittelgesetz Angaben dazu, mit Blick auf welche Parameter Wirksamkeit oder Nutzen einer Maßnahme belegt sein müssen.

Zu Abweichungen kommen kann es auch zwischen den Impfeinschätzungen der Stiftung Warentest und jenen der Ständigen Impfkommission (Stiko). Diese Institution entwickelt nach Berufung durch das Bundesministerium für Gesundheit „Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung anderer Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten beim Menschen“. Die Empfehlungen sind nicht rechtlich bindend, gelten aber allgemein als Richtlinie und stellen die Grundlage für die Erstattung durch die gesetzliche Krankenkasse dar. Die Stiko hat ebenfalls ein Methodenpapier entwickelt, das sich an den Methoden einer evidenzbasierten Medizin orientiert (Stiko 2014). Dabei spielen auch gesundheitsökonomische Abwägungen und öffentliche Interessen eine Rolle. So ist etwa die „öffentliche Empfehlung“ der Stiko die Voraussetzung für staatliche Versorgungsleistungen nach einem Gesundheitsschaden infolge einer Impfung. Zudem können wissenschaftliche Daten aus denselben Quellen unterschiedlich eingeschätzt und interpretiert werden. Nicht immer lassen sich zum Beispiel gesicherte Aussagen darüber treffen, wie sich die Impfung großer Bevölkerungsgruppen auf die Entwicklung eines Erregers und seiner Unterformen und damit letztendlich auf die Krankheit selbst auswirkt. Es ist also durchaus möglich, dass verschiedene Gutachter bei einer Impfung zu unterschiedlichen Schlüssen kommen.

2. So gehen die Impfexperten der Stiftung Warentest konkret vor

2.1. Welche Studien werden einbezogen – und warum?

Bei der Erarbeitung der Impfeinschätzungen beziehen die Gutachter der Stiftung Warentest solche Studien ein, die den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin genügen. Als Maßstab dienen die international festgelegten „Levels of Evidence“. Als besonders hochwertig gelten demnach Studien, die über eine **angemessene statistische Auswertung** verfügen und zusätzlich folgende Anforderungen erfüllen:

- **Kontrolliert:** ein Impfstoff wird nicht allein für sich erprobt, sondern im Vergleich zu Alternativen – etwa einem anderen Impfstoff gegen denselben Erreger mit bekannter Wirksamkeit oder einem wirkstofffreien Präparat (Plazebo). Zu diesem Zweck werden die Studienteilnehmer in verschiedene Gruppen unterteilt.
- **Randomisiert:** die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den verschiedenen Gruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Odgaard-Jensen et al. 2011).
- **Doppelblind:** die Teilnehmer wissen nicht, ob sie das zu prüfende Präparat oder ein Vergleichspräparat bekommen. Zudem wissen auch die Studienärzte nicht, welcher Teilnehmer welches Mittel erhält. Das verhindert Verfälschungen der Studienergebnisse (Schulz et al. 2007, Hróbjartsson et al. 2012).
- **Prospektiv:** eine eindeutige medizinische Fragestellung wird festgelegt und anschließend mit lückenloser Dokumentation untersucht. Die Studie ist also in die Zukunft gerichtet. Auch die überprüften Parameter, die sogenannten Endpunkte, sollten vorab festgelegt und klinisch relevant sein – also den Nutzen für den Patienten oder Anwender gut abbilden. Solche **Endpunkte** sind weitaus aussagekräftiger als reine Laborwerte, sogenannte Surrogat-Parameter (Mühlhauser et al. 2006).

Etwas weniger aussagekräftig sind laut den „Levels of Evidence“ randomisierte kontrollierte Studien, die nicht alle oben genannten Anforderungen erfüllen, sowie Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. Bei solchen Untersuchungen werden bestimmte Personengruppen auf bestimmte Fragestellungen hin untersucht, teils erst rückwirkend. Dabei könnte es zum Beispiel darum gehen, wie sich in einer Region Erkrankungsraten entwickeln, wenn manche Bewohner gegen einen bestimmten Infektionserreger geimpft sind und manche nicht.

Als noch weniger aussagekräftig gelten alle anderen Arten von Studien, wie zum Beispiel Einzelfallbeschreibungen oder Expertenmeinungen.

2.2. Wie werden die Informationen zu Impfstoffen erhoben?

Im ersten Schritt sichtet das Gutachterteam die Basisinformationen zum betreffenden Impfstoff, die sich aus den – öffentlich verfügbaren – Unterlagen der europäischen sowie der deutschen Zulassungsbehörde beziehungsweise aus den behördlich abgestimmten Fachinformationen entnehmen lassen. Als Basisinformationen gelten Angaben zu Anwendung, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen sowie Hinweise für bestimmte Patientengruppen. Diese Aspekte werden mit zusätzlichen anerkannten Quellen abgeglichen. Dazu zählen unter anderem die WINAPO-Datenbank, ein Informationssystem für Apotheken, die Meldungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu unerwünschten Wirkungen sowie www.embryotox.de, eine Datenbank zur Verträglichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Im nächsten Schritt erfolgt eine systematische Literaturrecherche, um die vorbeugende Wirksamkeit (siehe 2.3.) und die Nebenwirkungen (siehe 2.4.) des Impfstoffs zu erfassen. Zunächst werden hierbei valide Sekundärquellen ausgewählt. Hiermit sind Quellen gemeint, die Studienergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (siehe 2.1.) zusammenfassen und dabei ihrerseits ebenfalls den Regeln der evidenzbasierten Medizin folgen. Dazu zählen sogenannte systematische Übersichtsartikel (Reviews) und HTA-Berichte geeigneter Institutionen, etwa des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) oder des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suchen lassen sich valide Sekundärquellen zum Beispiel in medizinischen Datenbanken im Internet wie der Cochrane Library, Medline oder tripdatabase. Werden valide Sekundärquellen nicht aufgefunden, folgt eine gezielte Suche nach einschlägigen randomisierten kontrollierten Studien (siehe 2.1.). Sie erfolgt sowohl in Medline als auch in der CENTRAL-Datenbank der Cochrane Library.

Sowohl die randomisierten Studien wie auch die systematischen Reviews werden vom Gutachterteam einer methodischen Qualitätsbewertung unterzogen, und zwar unter Berücksichtigung einschlägiger Checklisten (orientiert am CONSORT-Statement oder am AMSTAR-Statement). Für eine uneingeschränkt positive Einschätzung müssen in aller Regel randomisiert kontrollierte Studien vorliegen. Ob auch Kohortenstudien nach entsprechender Qualitätsprüfung akzeptiert werden, wird im Einzelfall entschieden und begründet. In den jeweiligen Gutachten zu den Impfstoffen wird zudem erläutert, wie hoch die Beweiskraft der einbezogenen Quellen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit eingeschätzt wird.

2.3. Wie wird die Wirksamkeit eines Impfstoffs festgestellt?

Die Wirksamkeit eines Impfstoffes bemisst sich vor allem daran, ob er Infektionskrankheiten verhindert. Es können aber auch andere Punkte eine Rolle spielen – etwa ob der Impfstoff im Falle einer Infektion den Krankheitsverlauf verkürzt, Beschwerden lindert, Folgeerkrankungen verringert und die Lebensqualität der Patienten verbessert. Solche Auswirkungen lassen sich durch klinische Studien überprüfen, die die Erkrankungsraten und -verläufe mit und ohne Impfstoff über eine längere Zeit vergleichen. Als am besten nachgewiesen gilt die vorbeugende Wirksamkeit, wenn mehrere unabhängige kontrollierte Studien den Nachweis erbringen.

Bei vielen Impfstoffen reicht für die behördliche Zulassung der Nachweis der sogenannten **Immunogenität**. Das bedeutet, dass ein Impfstoff zu einem dosisabhängigen, stabilen Anstieg von Antikörpern im Blut der Testpersonen führt. Antikörper sind Abwehrstoffe, die das Immunsystem als Reaktion auf Infektionen oder Impfstoffe bildet, um die zugehörige Krankheit zu bekämpfen.

Dass Immunogenität Schutz bedeutet, gilt bei zahlreichen Impfungen als erwiesen: durch frühere Studien – auch wenn sie häufig nicht modernen wissenschaftlichen Standards entsprechen –, sowie durch den Rückgang von Krankheiten in der Allgemeinbevölkerung nach dem Start von Impfprogrammen. Bei neuartigen Impfungen reicht die Immunogenität als alleiniger Wirksamkeitsbeleg meist nicht aus (Koch et al. 2013). Die Gutachter achten darauf und berücksichtigen zudem weitere wichtige Fragestellungen im Zusammenhang mit Impfstoffen:

- Sogenannte **Antigenshifts** oder **Antigendrifts** können Impfungen nutzlos werden lassen. Es handelt sich dabei um Veränderungen auf der Oberfläche von Infektionserregern, infolge derer sie keinen Angriffspunkt für die durch die Impfung hervorgerufenen Antikörper mehr bieten. Der angestrebte immunologische Effekt bleibt aus. Bekanntes Beispiel: die Impfung gegen Grippe (Influenza), die nicht in jeder Saison einen hohen Schutz vor Erkrankungen bietet.
- Sogenannte **Serotypen-Replacements** können den Vorteil einer Impfung aufwiegen. Möglich sind sie, wenn verschiedene Unterformen (Serotypen) eines Infektionserregers vorkommen und die Impfung nur vor manchen von ihnen schützt. Dann erkranken möglicherweise mehr Menschen an anderen Unterformen des Erregers – eventuell sogar an solchen, die ursprünglich nur sehr selten auftraten und besonders ernste Folgen bezüglich Krankheitsverlauf (Morbidität) und Sterblichkeit (Mortalität) haben. In der Literatur finden sich Hinweise auf ein derartiges Serotypen-Replacement beispielsweise bei Humanen Papillomviren (HPV), Pneumokokken und Rotaviren (Liesenborghs et al. 2013, Kenzel et al. 2008, Koch et al. 2013, Waight et al. 2015).
- Bei neu zugelassenen Impfstoffen bleibt häufig längere Zeit nach Beginn des Einsatzes unklar, wie lange die Schutzwirkung anhält – also ob und wann **Auffrischungsimpfungen** nötig sind. In der Folge können sich Erkrankungen in das spätere Lebensalter verlagern und dann möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Komplikationen mit sich bringen.

Die Einschätzungen zu Impfungen der Stiftung Warentest umfassen darüber hinaus mögliche weitergehende Auswirkungen auf Ebene der Bevölkerung. Günstig ist beispielsweise der sogenannte Herdenschutz, also die Schutzwirkung, die eine Impfung größerer Bevölkerungsgruppen für solche Personen hat, die selbst nicht (erfolgreich) geimpft werden können. Ungünstig hingegen kann sich der Wegfall des sogenannten Boostereffektes auswirken. Denkbar ist das zum Beispiel bei den Windpocken. Vor der Einführung der Impfung erkrankten alle Menschen an den hochansteckenden Erregern. Sie sind vergleichsweise harmlos, können aber im Erkrankungsfalle unbemerkt im Körper überdauern und als Spätfolge schmerzhaftes Gürtelrose hervorrufen. Regelmäßiger Kontakt des Immunsystems mit Windpocken von außen (Booster) scheint diese Betroffenen vor solchen Spätfolgen zu schützen – das bleibt aber eher aus, wenn viele Kinder gegen die Krankheit geimpft sind und dadurch der Krankheitskontakt entfällt.

2.4. Wie wird die Verträglichkeit eines Impfstoffs ermittelt?

Neben der Beschreibung der Wirksamkeit eines Impfstoffes ermöglichen klinische Studien auch Aussagen zu seiner Verträglichkeit. Allerdings sind auf diesem Weg zumeist keine ausreichenden Informationen zu seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen möglich. Denn in der Regel ist die Laufzeit von Studien zu kurz und die Menge der Teilnehmer zu klein, um die Häufigkeit seltener unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu einer Alternativbehandlung valide abzuschätzen – Ausnahmen sind sogenannte Megatrials wie zum Beispiel die Women's Health Study.

Daher ist es gegebenenfalls notwendig, neben Studiendaten zu einem Impfstoff auch Erkenntnisse nach seiner Marktzulassung hinzuzuziehen, das heißt: wenn der Impfstoff in breiten Bevölkerungsgruppen zum Einsatz kommt. Entsprechende Angaben finden sich etwa in den Registern von Spontanmeldesystemen der deutschen Zulassungsbehörden. Dort können Heilberufler und Patienten mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem verabreichten Impfstoff melden (mehr Informationen unter www.pei.de, Stichwort UAW). Häufig stellen solche Daten eine praktikable Möglichkeit dar, Informationen über Zusammenhänge zwischen Impfungen und seltenen unerwünschten Wirkungen zu erhalten.

Den Aussagen unserer Gutachter zu den Nebenwirkungen liegen mehrere Aspekte zugrunde: die Beschreibung der möglichen unerwünschten Effekte plus gegebenenfalls Angabe zu deren Häufigkeit sowie eine Einschätzung, wie sicher der Kausalzusammenhang von Nebenwirkung und Impfung ist. Wenn dies sinnvoll erscheint, kann das Gutachten auch eine Stellungnahme zu Risikoaussagen über Impfungen enthalten, die im öffentlichen Raum kursieren. Unverträglichkeiten, auch Einzelfälle oder bloß vermutete Probleme dienen Impfskeptikern oft als Anlass, die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit von Impfungen generell in Frage zu stellen. Andererseits traten durchaus Unverträglichkeiten auf einen bestimmten Impfstoff oder darin enthaltene Hilfsstoffe auf, die in einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung gestellt werden konnten (Bardage et al. 2011). Daher kommt der Einschätzung des kausalen, also ursächlichen Zusammenhangs von Impfung und Nebenwirkung eine hohe Bedeutung zu.

2.5. Nutzeneinschätzung in verschiedenen Kategorien

Die Einschätzung durch das Gutachterteam der Stiftung Warentest erfolgt für die Anwendungsgebiete, für die eine Impfung laut Herstellerangaben eingesetzt werden soll, beziehungsweise für die sie zugelassen ist.

In jede Einschätzung fließen die mithilfe der beschriebenen Literaturanalysen gewonnenen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfung ein. Zudem können unerwünschte Wirkungen aufgrund von Hilfs- oder Zusatzstoffen berücksichtigt werden, sofern diese einen Einfluss auf die Verträglichkeit besitzen. Ferner spielen die Häufigkeit und Schwere der zugrunde liegenden Krankheit eine Rolle sowie gegebenenfalls epidemiologische Aspekte – also ob und wie sich die Impfung größerer Gruppen mit einem Impfstoff auf Bevölkerungsebene auswirkt. Im Zusammenspiel dieser verschiedenen Parameter wird jeder Impfung eine Einschätzungskategorie zugeordnet. Um in eine Kategorie zu gelangen, muss bei einer Impfung mindestens eines der im Folgenden aufgeführten Kriterien erfüllt sein. Ergibt die Studienanalyse, dass Parameter aus verschiedenen Einschätzungskategorien zutreffen, erfolgt bei der Einordnung eine Abwägung, in welche Kategorie die Impfung letztendlich fällt.

Sollte eine Impfung mit verschiedenen Impfstoffen möglich sein, beurteilen die Gutachter diese anhand der vorliegenden Studien untereinander im Vergleich und benennen jeweils deren Vor- und Nachteile. Das Vorgehen dabei erfolgt genauso wie im Methodenpapier unter Schritt 2.1. bis 2.4 für Impfungen allgemein beschrieben. Letztlich wird eine allgemeine Einschätzung für die Impfung veröffentlicht, gegebenenfalls mit Bezug auf einen oder mehrere konkrete Impfstoffe.

Die Einschätzungskategorien im Einzelnen:

Sinnvoll

Verringerung der Erkrankungshäufigkeit (klinisch manifeste Infektionen)

Verringerung der Sterberate

Verringerung von Komplikationen/Krankenhauseinweisungen

Erwünschte Auswirkungen auf eine Personengruppe (etwa Herdenschutz)

Nachweis hoher Immunogenität, wenn Studien den Zusammenhang zwischen einer entsprechenden Antikörperbildung und einem deutlichen Schutz vor schwerwiegenden Infektionen zeigen.

Voraussichtlich sinnvoll

Die unter der Rubrik „sinnvoll“ genannten Ziele werden vermutlich erreicht – allerdings ist die Studienlage nicht im höchsten Grade aussagekräftig.

Dass kann etwa daran liegen, dass für eine Impfindikation oder auch für einen konkret betrachteten Impfstoff bislang noch keine randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt wurden oder dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein anderes Personenkollektiv oder das westeuropäische Bevölkerungskollektiv fragwürdig ist.

Wenig sinnvoll

Einsatz des Impfstoffes gegen eine harmlose Infektionskrankheit

Unzureichende Impfantwort

Unzureichende Datenlage zur Adressatengruppe

Widersprüchliche Daten für die Adressatengruppe

Problematisch

Unklare Dauer des Impfschutzes

Risiko der Verschleppung einer Kinderkrankheit ins Erwachsenenalter

Unerwünschte Auswirkungen auf nicht-geimpfte Personengruppen (etwa die Erhöhung von Krankheitsraten aufgrund eines fehlenden natürlichen Boosters durch den Wildtyp des Erregers)

3. Literatur

Bardage C, Persson I, Ortqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 2011 Oct 12;343:d5956.

Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, Ravaud P, Brorson S. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ*. 2012 Feb 27;344:e1119. doi: 10.1136/bmj.e1119.

Kenzel S, Hufnagel M, Berner R, Henneke P. [Pneumococcal vaccination and serotype replacement: Do we need new vaccination concepts?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010 Jun;135(23):1198–200.

Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, Hengel H, Meerpohl JJ, Mas Marques A, Oppermann H, Hummers-Pradier E, von Kries R, Mertens T. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz*. 2013 Jul;56(7):957–84.

Liesenborghs L, Verhaegen J, Peetermans WE, Vandeven J, Flamaing J. Trends in serotype prevalence in invasive pneumococcal disease before and after infant pneumococcal vaccination in Belgium, 2002–2010. *Vaccine*. 2013 Mar 1;31(11):1529–34.

Mühlhauser I, Meyer G. [Surrogate end point fallacies -- the urge for randomized trials with clinical endpoints]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006; 56: 193–201.

Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, Briel M, Nordmann AJ, Pregno S, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):MR000012. doi: 10.1002/14651858.MR000012.pub3.

Schulz KF, Grimes DA Reihe *Epidemiologie* 8: Verblindung in randomisierten Studien: Wie man verdeckt, wer was erhalten hat. *Lancet* 2002, 359: 696–700. Übersetzung in *ZÄFQ* 2007; 101: 630–637.

Stiko 2014. Standard Operating Procedure of the German Standing Committee on Vaccinations (Stiko) for the systematic development of vaccination recommendations Version 2.0 February 6, 2014. Accessed: <http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/methodology/SOP.html>

Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):535–43.