

# Varizella zoster Impfung in Bayern

Entwicklung der Varizellen-Impfraten, Akzeptanz der Impfung  
und Auswirkungen auf Varzellenerkrankungen und -  
komplikationen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der  
allgemeinen Varizellenimpfung

---

Synopse der kumulativen Dissertation  
Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor of Public Health (Dr. PH)

Eingereicht von

Christine Hagemann, MSc, BSc

- Berlin, 25.01.2020 -

Erstgutachter: Prof. Dr. Alexander Krämer  
Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. Johannes G. Liese  
Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Zusammenfassung .....	5
2 Aufbau der kumulativen Dissertation .....	6
3 Inhaltliche Einführung.....	7
3.1 Klinisches Erscheinungsbild von Varizella zoster Infektionen .....	7
3.2 Epidemiologie.....	8
3.3 Einführung der allgemeinen Varizellen-Impfempfehlung in Deutschland .....	9
3.4 Surveillance von Impfraten und Varzellenerkrankungen nach Einführung der Impfempfehlung .....	10
4 Wissenschaftliche Fragestellung.....	11
5 Methoden.....	13
5.1 Datengrundlage: Bayerisches Varizellen-Surveillance Projekt (BaVariPro).....	13
5.2 Verwendete Erhebungsmethoden und statistische Analyseverfahren .....	14
5.2.1 Elternbefragungen.....	14
5.2.2 Praxissurveillance .....	16
5.2.3 Varizella zoster-assoziierte Krankenhausfälle und Komplikationen .....	18
6 Zentrale Ergebnisse .....	19
6.1 Entwicklung von Varizellen-Impfraten und Untersuchung von Einflussfaktoren auf die elterliche Akzeptanz der Varizellen- und Masernimpfung in München und Würzburg.....	19
6.2 Inzidenzabschätzung von Varizella zoster Infektionen, Komplikationen und Hospitalisierungen: Praxissurveillance in München .....	23
6.3 Entwicklung von Hospitalisierungen und Komplikationen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der Impfempfehlung .....	25
7 Diskussion .....	28
7.1 Diskussion der wesentlichen Ergebnisse.....	28
7.2 Zusammenfassende Schlussfolgerungen.....	33
7.3 Implikationen für die Entwicklung von Strategien zur Steigerung von Impfabzeptanz in der Bevölkerung und bei Eltern .....	34
7.4 Beiträge der Dissertation zum Thema.....	35
7.5 Limitationen .....	36
8 Literaturverzeichnis .....	38
9 Finanzielle Unterstützung des Bayerischen Varizellen-Surveillance Projektes .....	44
Anlagen .....	45
I. Danksagung .....	46
II. Eidesstattliche Erklärung .....	47
III. Publikationsliste der Kandidatin .....	48

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften (peer-reviewed).....	48
Bücher/Buchkapitel .....	48
Veröffentlichte Abstracts (peer-reviewed).....	49
Vorträge und Poster auf wissenschaftlichen Fachtagungen (peer-reviewed) .....	52
IV. Publikationen der kumulativen Dissertation .....	55

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Multivariate logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung von Einflussfaktoren auf die Akzeptanz von Varizellen- und Masernimpfung (erste Dosis); Vergleich von Kindern mit und ohne Varizellen- bzw. Masernimpfung. Daten der Elternbefragungen in München und Würzburg 2009-2011, gepoolt für alle Jahre nach Region und Impfung dargestellt. Quelle: Eigene Übersetzung, Hagemann et al, 2017 [4] .....	23
Abbildung 1: Kumulative Varizellenimpfraten bei 18- bis 36-monatigen Kindern, 2009 bis 2011 (München und Würzburg, 1. und 2. Dosis). Quelle: Hagemann et al, 2015 [51].....	21
Abbildung 2: Durchschnittliche Anzahl an Varizellenfällen bei Kindern unter 17 Jahren je Praxis und Monat. Quelle: Streng et al, 2013 [1] .....	24
Abbildung 3: Entwicklung der Varizellen-assoziierten Komplikationen bei 954 Kindern in teilnehmenden Krankenhäusern (n=22-29) von 2005 bis 2011: durchschnittliche Fallzahlen je Jahr und Krankenhaus. Quelle: Eigene Übersetzung, Hagemann et al, 2019 [5] .....	27
Abbildung 4: Varizellen-assoziierte Komplikationen bei 48 immunkompromittierten und 906 immunkompetenten Kindern unter 16 Jahren in Bayerischen Kinderkrankenhäusern, 2005-2011. Quelle: Eigene Darstellung nach Hagemann et al, 2019 [5].....	28

## Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike's Information Criterion
AGM (V)	Arbeitsgemeinschaft Masern (und Varizellen)
BaVariPro	Bayerisches Varizellen-Surveillance Projekt
GEP	Guidelines and Recommendations to Assure Good Epidemiological Practice (Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung Guter Epidemiologischer Praxis)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zu Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MMR (V)	Masern Mumps Röteln (Varizellen) Impfstoff
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
RKI	Robert Koch-Institut
SAS	Statistical Analysis System
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
VZV	Varizella zoster Virus
VRC	Varicella-related complications (Varizellen-assoziierte Komplikationen)
VRH	Varicella-related hospitalizations (Varizellen-assoziierte Hospitalisierungen)
WHO	World Health Organisation

## 1 Zusammenfassung

Hintergrund: Varizelleninfektionen (Windpocken) betreffen meist Kinder im Vorschulalter und verlaufen in der Regel selbstlimitierend und unkompliziert. Jedoch treten auch bei ansonsten gesunden Kindern schwerwiegende Verläufe und vereinzelte Todesfälle auf. Um die Krankheitslast von Varizellen zu reduzieren, wird in Deutschland seit 2004 die allgemeine Varizellenimpfung für Kleinkinder empfohlen.

Fragestellungen und Methoden: Nach Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung wurden Impfraten, Inzidenzen und Komplikationsraten in den ersten sieben Jahren nach Einführung untersucht. Mittels jährlicher Elternbefragungen in München und Würzburg wurden Varizellenimpfraten sowie mögliche Einflussfaktoren erhoben. Zur Inzidenzabschätzung wurden Varizelleninfektionen und -komplifikationen sowie verabreichte Impfdosen in Kinderarztpraxen in München und Würzburg über eine monatliche Abfrage erfasst. Als letzte Säule der Impfsurveillance wurden jährlich Varizellen-assoziierte Krankenhausentlassungsdiagnosen in Bayerischen Kinderkrankenhäusern abgefragt.

Ergebnisse: Die Impfraten (1. Dosis) von Kindern im Alter zwischen 18 und 36 Monaten stiegen in München von 38% (2006) auf 68% (2011) und in Würzburg von 72% (2009) auf 83% (2011). Der einzige durchgehend nachweisbare Einflussfaktor auf die Impfakzeptanz war die Empfehlung der Impfung durch den Kinderarzt, mit einem stärkeren Einfluss in Würzburg. Auch der Besuch einer Kita hatte einen positiven Einfluss auf die Varizellenimpfraten. Mit steigenden Impfraten sank die Inzidenz von Varizellenerkrankungen bei unter 17-Jährigen um 77%, von 26 Fällen je 1.000 Kinder in 2006/07 auf 6 Fälle je 1.000 Kinder in 2010/11. Varizellen-assoziierte Komplikationen bei hospitalisierten Kindern unter 17 Jahren nahmen zwischen 2005 und 2011 um 77% ab, mit der größten Reduktion um 90% bei Kindern unter 5 Jahren.

Diskussion: Bei einer zunehmenden Durchimpfung von Kindern gegen Varizellen wurde eine Abnahme der Erkrankungen in Kinderarztpraxen und von komplizierten Verläufen bei hospitalisierten Kindern beobachtet. Obwohl die Impfraten noch unter der von der WHO empfohlenen Impftrate von  $\leq 80\%$  lagen, wurde bereits eine Reduktion der Krankheitslast von Varizellen erreicht. Verschiedene Einflussfaktoren wirken dabei auf die elterliche Akzeptanz der neu eingeführten allgemeinen Varizellenimpfung: Am stärksten wirkte die Empfehlung des Kinderarztes, sowie der Besuch einer Kindertagesbetreuung. Negativ wirkte in einigen Studienjahren und Regionen eine hohe Schulbildung der Eltern, jedoch war dies nicht konsistent in allen Jahren nachweisbar.

## 2 Aufbau der kumulativen Dissertation

In die vorgelegte kumulative Dissertation fließen vier Publikationen ein, die im Zeitraum 2013 bis 2019 in wissenschaftlichen Zeitschriften nach Begutachtung durch unabhängige Gutachter veröffentlicht wurden. Alle Publikationen wurden vor dem gemeinsamen Hintergrund der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung in Deutschland (2004) verfasst. Die verwendeten Daten entstammen dem Bayerischen Varizellen-Surveillance Projekt (BaVariPro) der Forschungsgruppe für pädiatrische Infektiologie und Immunologie der Universitätsklinik Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. Johannes G. Liese. BaVariPro wurde im Jahr 2005 in München initiiert und nach einem Wechsel der Arbeitsgruppe an die Kinderklinik der Universität Würzburg ab 2008 ebenfalls in Würzburg durchgeführt. Das gesamte Projekt endete 2012. Im Rahmen des Projektes wurden bevölkerungsbasiert die Entwicklung der Impfraten, Varzellenerkrankungen und Varizellen-assoziierten Hospitalisierungen in den ersten sieben Jahren nach Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung untersucht.

Die vorliegende Synopse fasst die unter der gemeinsamen Fragestellung entstandenen Publikationen zusammen und ist wie folgt gegliedert.

Eine *inhaltliche Einführung* zum Erkrankungsbild und zur Epidemiologie von Varizellen sowie zur Einführung der allgemeinen Varizellen-Impfempfehlung und der anschließenden Surveillance der Impfraten in Deutschland soll zunächst einen kurzen Überblick über die zu Grunde liegende Thematik geben.

Die übergreifende *wissenschaftliche Fragestellung*, die mit der vorgelegten Dissertation beantwortet werden soll, wird anschließend dargestellt.

Im folgenden Abschnitt wird die *Datengrundlage* – das Bayerische Varizellen-Surveillance Projekt – kurz vorgestellt und die für die Analysen angewandten *statistischen Methoden* erläutert.

Anschließend werden die *zentralen Ergebnisse* der Dissertation vorgestellt, die in den vier oben erwähnten Publikationen veröffentlicht wurden. In der *ersten* Publikation wurden die Ergebnisse der Praxissurveillance in pädiatrischen Praxen in München zu Varizelleninfektionen, verabreichten Impfdosen und Hospitalisierungen in Relation zur Anzahl der behandelten Kinder je Monat / Quartal gesetzt [1]. Die *zweite* Publikation schließt sich an eine vorhergehende Publikation des Forschungsteams über die ersten drei Jahre der Elternbefragung in München [2] an und untersuchte die Entwicklung der Impfraten in München in den Jahren 2009-2011 sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Impfakzeptanz von Eltern in Bezug auf die Varizellenimpfung

[3]. Mögliche Einflussfaktoren auf Impfakzeptanz wurden auch in der *dritten* Publikation behandelt: verglichen wurden zwei Regionen, die sich strukturell unterscheiden – das städtisch geprägte München und das eher ländlich geprägte Würzburg mit dorfähnlichen Landkreisen – und zwei Impfungen: die bereits seit den 1970er Jahren etablierte Masernimpfung und die in 2004 neu eingeführte Varizellenimpfung [4]. Im *vierten* Beitrag wurde die Entwicklung von Varizellen-assoziierten Hospitalisierungen und Komplikationen in bayerischen Kinderkrankenhäusern von 2005-2011 untersucht [5].

Im letzten Teil dieser Synopsis werden die Ergebnisse übergreifend *diskutiert* und in den Stand der Forschung eingebettet.

Ein Verzeichnis der verwendeten *Literatur* und die als *Anlage* eingefügten Abstracts der Publikationen zur kumulativen Dissertation sowie eine *Publikationsliste* der Kandidatin schließen diesen Text ab.

### **3 Inhaltliche Einführung**

#### **3.1 Klinisches Erscheinungsbild von Varizella zoster Infektionen**

Varizellen (Windpocken) sind die primäre Erkrankungsform einer Infektion mit dem Varizella zoster Virus (VZV), die per Tröpfcheninfektion oder bei Kontakt mit virushaltiger Bläschenflüssigkeit übertragen wird. Durch die hohe Kontagiösität tritt die Erkrankung vor allem im Kindesalter auf und verläuft in der Regel selbstlimitierend [6]. Typische Symptome sind juckende Exantheme, niedriggradiges Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl, jedoch können auch Komplikationen auftreten [7]. Diese können unterschiedliche Organe betreffen, beispielsweise können gastrointestinale, neurologische, hämatologische, respiratorische, hepatische oder kutane Komplikationen durch eine Varizelleninfektion verursacht werden [8].

Zu den kutanen Komplikationen gehören bakterielle Superinfektionen der Hautläsionen, Abszesse, Impetigo, Phlegmone oder nekrotisierende Fasziiitis [9]. Neurologische Komplikationen sind beispielsweise Fieberkrämpfe, Zerebellitis (~ 1 je 4.000 Varizellen-erkrankte Kinder), Enzephalitis (~ 1 je 25.000 Varizellen-erkrankte Kinder), oder Meningitis [6, 10, 11]. Weitere mögliche Komplikationen sind Varizellen-Pneumonien, Myokarditis, Nephritis, Arthritis oder Sepsis [12].

Besonders schwerwiegend kann eine Infektion während der Schwangerschaft verlaufen, da eine transplazentare Übertragung auf den Fötus möglich ist. In etwa 2% der bis zur 20. Schwangerschaftswoche infizierten Schwangeren kann beim Fötus das sogenannte kongenitale

Varzellensyndrom auftreten, mit unterschiedlichen Ausprägungen wie schweren Hautveränderungen, Hypoplasie von Gliedmaßen oder Hirnatrophie und einer Letalität von 30% [6]. Ein weiteres Risiko ist die Erkrankung der Mutter in einem Zeitraum zwischen fünf Tagen vor und zwei Tagen nach der Geburt: in diesem Fall erhält das Neugeborene nicht genügend diaplazentar übertragenen Antikörper der Mutter, die es vor einer Varizelleninfektion schützen. Neonatale Varzellenerkrankungen verursachen meist sehr schwere Verläufe mit einer hohen Letalitätsrate von bis zu 25% (ohne antivirale Therapie) [6, 7, 13, 14].

Das Virus verbleibt nach durchgemachter Erkrankung latent in den Ganglienzellen und kann als Folgeinfektion - besonders im höheren Alter - Herpes zoster (Gürtelrose) auslösen [7, 15, 16].

### **3.2 Epidemiologie**

Varizellen sind hochinfektiös und weltweit verbreitet. Die WHO schätzte die globale Krankheitslast im Jahr 2014 auf jährlich etwa 140 Millionen Erkrankungen [17], davon etwa 4,2 Millionen schwere Krankheitsverläufe assoziiert mit Hospitalisierungen, und 4.200 Todesfälle auf Grund von Varizelleninfektionen [18].

In Regionen mit gemäßigttem Klima in Nordamerika und Europa treten in ungeimpften Populationen über 90% der Infektionen mit dem Varizella zoster Virus im Kindesalter auf, und nur etwa 5% der Erwachsenen sind seronegativ [18–21]. In südlichen europäischen Ländern wird eine geringere Seroprävalenz bei Kindern beobachtet, also mehr Jugendliche und Erwachsene erkranken an Varizellen. Dies ist wahrscheinlich bedingt durch klimatische Unterschiede im Vergleich zu Mittel- und nordeuropäischen Ländern [22]. Eine höhere Seroprävalenz in jüngeren Kindern beispielsweise in Belgien und Großbritannien im Vergleich zu anderen nordeuropäischen Ländern hingegen kann durch höhere Nutzung von Kindertageseinrichtungen mit einer höheren Viruszirkulation erklärt werden [21]. Ein Vergleich von osteuropäischen Ländern zeigt große Unterschiede in der Inzidenz von Varizellen im Kindesalter, hier vermuten die Autoren vor allem nicht-standardisierte Falldefinitionen und Heterogenität der Surveillance Systeme [23].

In Ländern mit tropischem Klima hingegen treten Varzellenerkrankungen vermehrt im Erwachsenenalter auf. In Thailand beispielsweise hat eine Seroprävalenz-Studie gezeigt, dass weniger als 65% der Altersgruppe der 15-19-Jährigen bereits eine Varzellenerkrankung durchgemacht haben [24]. Die Gründe für das unterschiedliche Auftreten von Varizelleninfektionen in gemäßigttem und tropischem Klima sind nicht abschließend untersucht,



es wird vermutet, dass Wärme und hohe Luftfeuchtigkeit sowie ländliche Bevölkerungsstrukturen einen Einfluss auf die Viruszirkulation haben kann [18, 25–27]. Hierauf deuten auch die Ergebnisse der Studie aus Thailand hin: im gemäßigteren Klima im Norden des Landes mit einer deutlichen Saisonalität der Varzellenerkrankungen ist eine höhere Seroprävalenz von 73% bei 5-9-Jährigen zu beobachten, verglichen mit 26% Seroprävalenz in der gleichen Altersgruppe im Süden des Landes mit tropischem Klima bei einer hohen Luftfeuchtigkeit [24]. Die Haushaltsgröße und Bevölkerungsdichte kann ebenfalls die Viruszirkulation und damit das Erkrankungsalter beeinflussen, wie eine Studie aus Guinea-Bissau zeigt. Hier ist das Erkrankungsalter bei Varizellen mit dem in nördlichen europäischen Ländern vergleichbar, was die Autoren auf die überdurchschnittlich hohe Anzahl an Bewohnern je Haus zurückführen (14 Personen verglichen mit beispielsweise 4-6 in Thailand, Indien und Singapur) [25].

In Deutschland lag die geschätzte Inzidenzrate vor Einführung der allgemeinen Impfempfehlung bei 9,3 Erkrankungen je 1.000 Einwohner - damit waren Varizelleninfektionen mit etwa 750.000 Fällen im Jahr in der Gesamtbevölkerung eine der häufigsten impfpräventablen Krankheiten. Etwa 93% der Erkrankungsfälle traten bei Kindern unter 16 Jahren auf, davon ca. 45% bei Kindern unter 5 Jahren [7, 21, 28, 29]. Die Inzidenz von Hospitalisierungen wurde auf 14,1 Fälle je 100.000 Kinder unter 16 Jahren mit Varizelleninfektion geschätzt, und bei etwa 10% der hospitalisierten Kinder kam es zu bleibenden Schäden [7, 10, 20]. Für jährlich etwa 4-5 Todesfälle bei Kindern unter 17 Jahren war eine Varizelleninfektion ursächlich, das entspricht einer Mortalitätsrate von 0,4 je 1.000.000 Kinder pro Jahr [30]. Todesfälle auf Grund von Varizelleninfektionen betreffen oftmals immunologisch gesunde Kinder [21].

Vor Einführung der allgemeinen Impfempfehlung waren Varizelleninfektionen für durchschnittlich 1,3 verlorene Arbeitstage je Erkrankungsfall verantwortlich und verursachten gesellschaftliche Kosten von 187,5 Millionen Euro pro Jahr [31].

### **3.3 Einführung der allgemeinen Varizellen-Impfempfehlung in Deutschland**

Nachdem die Varizellenimpfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) zunächst nur für seronegative Kinder mit Risikofaktoren wie Leukämie, geplanter Immunsuppression oder malignen Tumoren empfohlen wurde [7], erweiterte die STIKO die Impfempfehlung im Jahr 2001 auf Jugendliche ohne Varizellen-Anamnese [32]. Die allgemeine Varizellenimpfung mit einem monovalenten Impfstoff wurde seit 2004 von der STIKO für alle Kinder im Alter zwischen 11 und 14 Monaten empfohlen [15], zeitgleich mit der bereits zuvor etablierten trivalenten Masern-Mumps-Röteln (MMR) Impfung.

Die Gründe der STIKO für die allgemeine Varizellen-Impfempfehlung im Jahr 2004 waren im Wesentlichen folgende:

- Reduktion der hohen Morbidität der Varizellen in Deutschland,
- Reduktion von Komplikations- und Hospitalisierungsraten sowie der Varizellen-assoziierten Mortalität,
- Senkung der Kosten von Varizellenerkrankungen für die Sozialsysteme durch geringere Ausfallzeiten bei Eltern und geringere Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung,
- Herdenschutzeffekte, die auf Grund geringerer Viruszirkulation auch besonders gefährdete Risikogruppen wie seronegative Schwangere oder Patienten unter intensiver immunsuppressiver Therapie vor einer Varizellenerkrankung schützen [15].

Modellrechnungen zeigten günstige Prognosen für eine starke Verringerung der hohen Krankheitslast von Varizellen bei Kindern durch eine hohe Effektivität von Varizellenimpfungen [33]. Des Weiteren lagen positive Erfahrungen aus den USA vor, wo die Varizellenimpfung schon wesentlich früher flächendeckend für alle Kinder eingeführt wurde, in einigen Staaten bereits im Jahr 1997 [34]. Hauptsächlich wurden zunächst monovalente Impfstoffe (Varilrix, GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG; Varivax, MSD Sharp & Dohme GmbH) als Einmaldosis eingesetzt. Nachdem in Surveillance-Studien in den USA ein Anstieg von Durchbruchserkrankungen nach Impfung mit nur einer Dosis beobachtet wurde, änderten die Hersteller nach Aufforderung durch das Paul-Ehrlich-Institut die Fachinformationen der monovalenten Impfstoffe auf ein 2-Dosen-Impfschema [29]. Die STIKO passte im Juli 2009 die Impfempfehlung entsprechend an [35], und die gesetzlichen Krankenkassen übernahmen im Anschluss die Kosten auch für tetravalente Masern-Mumps-Röteln-Varizellen Impfstoffe mit einem 2-Dosen-Impfschema (Priorix-Tetra, GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG; ProQuad, MSD Sharp & Dohme GmbH) [2]. Bei der Verabreichung von MMRV bei der ersten Impfdosis wurde später in den USA ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe beobachtet [36], so dass die STIKO basierend auf der angepassten Fachinformation für Priorix-Tetra seit 2011 eine zeitgleiche Impfung mit MMR und V an zwei unterschiedlichen Impforten empfiehlt [37].

### **3.4 Surveillance von Impfraten und Varizellenerkrankungen nach Einführung der Impfempfehlung**

Zum Zeitpunkt der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung gab es kein deutschlandweites populationsbasiertes Surveillance-System zur zeitnahen Erfassung von Varizelleninfektionen und Durchimpfungsraten [38]. Populationsbasiert und systematisch wird der Impfstatus während der Schuleingangsuntersuchungen erhoben, wenn die Eltern eine

freiwillige Auskunft über die Impfungen ihrer Kinder geben bzw. den Impfausweis vorlegen. Zwar ist der Anteil an fehlenden Impfausweisen mit 13% (2009) relativ gering, jedoch ist unklar, ob diese fehlenden Impfdokumente ein Hinweis auf verringerte Impfbereitschaft sind. Durch unterschiedliche Einschulungsalter in den einzelnen Bundesländern lassen diese Daten keinen Rückschluss auf die Durchimpfungsraten einzelner Geburtskohorten zu, zudem liegen die Impfungen bereits 3 bis 5 Jahre zurück, so dass auf bestehende Impflücken nur verzögert reagiert werden kann [37].

Mit Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung wurde das bereits zur Erhebung von Masernerkrankungen und -Impfungen aufgebaute Sentinel-System der „Arbeitsgemeinschaft Masern“ (AGM) zu Neuerkrankungen und Impfungen mit ca. 800 Kinderarzt- und Allgemeinarztpraxen in ganz Deutschland für alle Altersgruppen auch für die Beobachtung von Varizellen eingesetzt und als „Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen“ (AGMV) geführt [39]. Diese Daten waren jedoch nicht populationsbasiert und lassen keine Inzidenzberechnungen zu. Mit Einführung der Meldepflicht von Varizelleninfektionen im Infektionsschutzgesetz im März 2013 [40] wurde das Projekt in 2017 eingestellt [41].

Populationsbasierte Surveys werden ebenfalls regelmäßig vom RKI durchgeführt und beinhalten auch Fragen zum Gesundheitsverhalten und zum Impfstatus. Ein Beispiel ist die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS), die seit 2003 eine Kohorte von Kindern und Jugendlichen in Deutschland verfolgt. Auf Grund der langen Laufzeiten und der großen Abstände zwischen den einzelnen Erhebungen lassen sich jedoch kurzfristige Auswirkungen von neu eingeführten Impfungen nicht zeitnah mit langfristigen Kohortenstudien abbilden [38, 42].

Ein weiteres System nutzt seit 2004 die Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen zur Erhebung von Impfquoten; dieses System ist jedoch gewissen Einschränkungen unterworfen, da nur gesetzlich Krankenversicherte erfasst sind [43].

Inbesondere nach Einführung von neuen Impfungen ist die Surveillance von Durchimpfungsraten und Epidemiologie der Erkrankung von essentieller Bedeutung, um die Auswirkungen und Erfolge dieser Impfung zeitnah untersuchen zu können.

#### **4 Wissenschaftliche Fragestellung**

Vor der Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung durch die STIKO im Jahr 2004 wurden nur spezifische Risikogruppen gegen Varizellen geimpft (siehe Kapitel 3.3: Einführung

der allgemeinen Varizellen-Impfempfehlung in Deutschland). Grund hierfür war vor allem die Überlegung, dass eine allgemeine Varizellenimpfung auch unerwünschte negative Effekte auf die Gesundheit der Bevölkerung haben könnte: bei zu niedrigen Impfraten (die WHO empfahl zum damaligen Zeitpunkt eine Durchimpfungsrate von  $\geq 85\%$  [44]<sup>1</sup>) könnte eine Altersverschiebung von Varzellenerkrankungen in ein höheres Lebensalter bei ungeimpften Kindern stattfinden, da durch eine geringere Exposition bei verminderter Viruszirkulation die Morbidität von Windpocken abnimmt und es so zu einer niedrigeren Ansteckungsrate im Kindesalter kommt. Varzellenerkrankungen im Jugendalter (oder auch im Erwachsenenalter) sind jedoch mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert, so dass es bei niedrigen Impfraten zwar zu einer Abnahme der Erkrankungsraten, aber zu einer Zunahme der Komplikationsraten kommen könnte [7, 18].

Bei einer relativ hohen Durchimpfung wiederum könnte es zu einer vorübergehenden Zunahme der Herpes zoster Fälle in der Bevölkerung kommen, da der Booster-Effekt mit Abnahme des Erregers in der Population geringer wird und dadurch eine frühere Reaktivierung des latenten Virus möglich sein könnte [15]. Hiervon könnten auch schon Menschen im mittleren Erwachsenenalter betroffen sein. Langfristig wäre jedoch mit einer Abnahme von Herpes zoster zu rechnen, da es bei einer Varizellenimpfung in der Regel nicht zur Ausbildung von Hautläsionen kommt, die eine Voraussetzung für das Eindringen des Virus in die Nervenzellen und damit für die Etablierung der Latenz sind [7].

Mit Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung für alle Kinder zwischen 11 und 14 Monaten in Deutschland im Jahr 2004 und vor dem Hintergrund von möglichen negativen Auswirkungen einer allgemeinen Varizellenimpfung sowie dem Fehlen einer zentralen, Registerbasierten Impfsurveillance in Deutschland entstand Forschungsbedarf bezüglich der Auswirkungen der Impfempfehlung auf die Krankheitslast, aus dem die Erhebungen des Bayerischen Varizellen-Surveillance Projektes entstanden. Die zentralen Fragestellungen des Dissertationsvorhabens aus den Erhebungen von BaVariPro sind wie folgt:

- Wie entwickelten sich die Varizellenimpfraten in München und Würzburg zwischen 2009 und 2011?
- Wie ist die elterliche Akzeptanz der Impfung und welche möglichen Einflussfaktoren auf die Impfentscheidung lassen sich identifizieren?

1: Die WHO empfiehlt seit 2014 eine Varizellen-Durchimpfungsrate von  $\geq 80\%$  [18]

- Wie entwickelten sich die Fallzahlen von ambulant behandelten Varizelleninfektionen in München zwischen Oktober 2006 und September 2011 unter dem Einfluss der zunehmenden Varizellenimpfraten?
- Wie wirkte sich die Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung auf Varizellen-assoziierte Komplikationsraten in bayerischen Kinderkrankenhäusern von 2005-2011 aus?

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Einflussfaktoren auf die elterliche Akzeptanz von bereits etablierten Impfungen wie der Masernimpfung und neu eingeführten Impfungen unterscheiden, und ob es regionale Unterschiede in Bezug auf die Akzeptanz von Masern- und Varizellenimpfungen gab.

## 5 Methoden

### 5.1 Datengrundlage: Bayerisches Varizellen-Surveillance Projekt (BaVariPro)

Grundlage der vier Publikationen, die im Rahmen dieser kumulativen Dissertation veröffentlicht wurden, sind die Daten des Bayerischen Varizellen-Surveillance Projektes (BaVariPro), in welchem in den ersten sieben Jahren nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung die Auswirkungen auf die Epidemiologie und Akzeptanz der Impfung untersucht wurden.

Das Projekt besteht aus drei Studienarmen:

- Jährliche Befragungen von Eltern mit Kindern im Alter zwischen 36 und 48 Monaten in München (2006-2011) und Würzburg (2009-2011),
- Surveillance von Varzellenerkrankungen und verabreichten Varizellenimpfdosen in Kinderarztpraxen in München (2006-2011) und Würzburg (2009-2011)<sup>2</sup>,
- Untersuchung von Krankenhausfällen und -Komplikationen mit Varizellen-assoziierten Haupt- oder Nebendiagnosen in ganz Bayern (2005-2011).

Die für diese Dissertation verwendeten Publikationen umfassen die Ergebnisse der Elternbefragungen in München und Würzburg (2009-2011), Ergebnisse der Praxissurveillance in München (2006-2011), und die Untersuchung der Auswirkungen auf Varizellen-assoziierte Hospitalisierungen und Komplikationen in Bayerischen Kinderkrankenhäusern (2005 bis 2011).

2: Die Ergebnisse der Praxissurveillance in Würzburg sind bislang unveröffentlicht und nicht Bestandteil dieses Dissertationsvorhabens.

Vor Studienbeginn stimmten der Bayerische Landesbeauftragte für Datenschutz und die Ethikkommissionen der Universitätskliniken München und Würzburg der Durchführung der Studie zu; die Durchführung basiert auf den Prinzipien der Good Epidemiological Practice (GEP, [45]). Für die Teilnahme an den Elternbefragungen war die Rücksendung einer unterschriebenen Einverständniserklärung mit dem Studienfragebogen erforderlich, die Daten der Praxissurveillance und der Krankenhausabfrage wurden pseudonymisiert an die Forschungsgruppe übermittelt.

## **5.2 Verwendete Erhebungsmethoden und statistische Analyseverfahren**

Die statistischen Analysen wurden in allen drei Studienarmen mittels des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Verwendet wurden unterschiedliche Versionen (20.0/21.0/22.0/23.0/25.0), je nach Analysezeitraum. Zur Auswertung der Praxissurveillance wurde zusätzlich das Statistikprogramm SAS 9.2 eingesetzt. Die Daten der Praxissurveillance und der Elternbefragungen wurden zur Qualitätssicherung zweifach in eine Microsoft Access 2003 Datenbank eingegeben und die beiden Eingaben wurden miteinander abgeglichen. Im Einzelnen wurden in den drei Studienarmen folgende Analyseverfahren verwendet:

### **5.2.1 Elternbefragungen**

Für die Elternbefragungen wurden jährlich mit Hilfe der Einwohnermeldeämter in den jeweiligen Stadt- und Landkreisen in München (2006-2011) und Würzburg (2009-2011) Stichproben von jeweils 600 Eltern mit Kindern im Alter zwischen 18 und 36 Monaten gezogen. Die Eltern aus der jeweiligen Stichprobe erhielten postalisch Informationen zur Studie, eine Einwilligungserklärung, den Studienfragebogen sowie ein kleines Geschenk in Form eines Buches für das Kind. Der Fragebogen enthielt Fragen zu sozio-demographischen Daten, zu Varizellen- und Masernerkrankungen, zum Varizellen- und Masernimpfstatus und zur Einstellung der Eltern zur Varizellenimpfung.

Deskriptive Analysen für jedes Untersuchungsjaar wurden als Median mit IQR oder als Prozente der jeweils vorliegenden Daten ausgegeben. Vergleiche der einzelnen Jahre erfolgten mittels Pearson's Chi<sup>2</sup>-Test bei kategorialen Variablen oder mittels Kruskal-Wallis-Test bei stetigen Variablen, bei einem festgelegten Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Für die Publikation zur Entwicklung von Varizellenimpfungen in München von 2009-2011 [3] wurden Varizellen- und Masernimpfraten zunächst für die Gesamtheit der Kinder dargestellt und nachfolgend für die Untergruppe der Kinder, die im Alter von 11 Monaten für die

Impfung empfänglich waren, also vorher keine Varizellenimpfung erhalten hatten und nicht bereits vorher an Varizellen erkrankt waren. Das Alter der Kinder bei erster und zweiter Impfdosis wurde als Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Hierbei wurden auch die Daten der vorangegangenen Erhebungen in den Jahren 2006-2008 einbezogen, um den gesamten Verlauf der Impfraten seit Einführung der allgemeinen Impfempfehlung abzubilden [2]. Einflussfaktoren auf die Impfscheidung der Eltern wurden mittels univariater logistischer Regressionsanalysen untersucht, zunächst unadjustiert und anschließend in einem explorativen multiplen logistischen Regressionsmodell für jedes Untersuchungsjahr. Der Varizellenimpfstatus bei Einschluss wurde als abhängige Variable definiert, und als unabhängige Variablen wurden diejenigen Variablen in das Modell aufgenommen, die in den univariaten Regressionsanalysen auf dem 10%-Signifikanzniveau mit der Impfscheidung der Eltern assoziiert waren. Da durch den vermehrten Einsatz des kombinierten MMRV-Impfstoffes die Akzeptanz der Masernimpfung nicht unabhängig von der Varizellenimpfung war, wurde der Masernimpfstatus nicht als Variable in das multiple Modell aufgenommen. Zusätzlich wurde auch der Schulabschluss der Mutter mit in das multiple Modell aufgenommen. Zwar war der Schulabschluss der Mutter in den univariaten Analysen kein signifikanter Einflussfaktor für die Impfscheidung, in der Literatur wird jedoch ein Zusammenhang zwischen Schulabschluss der Eltern und der Impfbereitschaft beschrieben [42, 43, 46–49]. Um eine mögliche Wechselwirkung zwischen dem Schulabschluss der Eltern und der Impfempfehlung durch den Kinderarzt zu untersuchen, wurde der jeweilige Interaktionsterm in das Modell integriert. Ein umfassendes multiples Regressionsmodell wurde anschließend für alle Erhebungsjahre zusammen gebildet unter Einbezug aller unabhängigen Variablen, die in mindestens einem der Untersuchungsjahre einen Einfluss auf die Impfscheidung auf dem 10%-Signifikanzniveau hatten.

Der Schwerpunkt der zweiten Publikation zu Elternbefragungen in München und Würzburg von 2009 bis 2011 [4] lag auf der Untersuchung der Einflussfaktoren für die bereits etablierte Masernimpfung im Vergleich zur relativ neu eingeführten Varizellenimpfung. Deskriptive Analysen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder als Prozente bezogen auf die vorhandene Anzahl der jeweiligen Daten dargestellt. Daten wurden mittels Pearson's Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher's Exact Test für kategoriale Variablen oder mittels Kruskal-Wallis-Test für stetige Variablen verglichen, das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt (2-seitig). Varizellenimpfraten für die erste Dosis wurden für die Kinder ausgegeben, die im Alter von 11 Monaten für die Varizellenimpfung empfänglich waren, also weder vorher an Varizellen erkrankt waren noch bereits vorher gegen Varizellen geimpft waren. Masernimpfraten

wurden für alle Kinder berechnet, da die Anzahl der Kinder mit durchgemachter Masernerkrankung als sehr gering und damit nicht relevant für die Impfrate eingeschätzt wurde.

Alle Regressionsanalysen basierten auf der Gesamtheit der Fälle jeder Region, d.h. gepoolt für die einzelnen Jahre und getrennt für München und Würzburg. Mögliche Einflussfaktoren auf die elterliche Akzeptanz der Varizellen- und Masernimpfung wurden zunächst in univariaten logistischen Regressionsanalysen untersucht, mit Varizellen- bzw. Masernimpfung als abhängiger Variable. Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) wurden für jeden möglichen Einflussfaktor berechnet. Da Schulabschlüsse von Mutter und Vater stark korrelierten, wurden sie als kombinierte Variable („höchster Schulabschluss mindestens ein Elternteil“) in die Modelle eingeschlossen.

Für die multiplen logistischen Regressionsmodelle für Varizellen- und Masernimpfung wurden alle unabhängigen Variablen, die in den univariaten Analysen auf dem 10%-Niveau signifikant mit der Varizellen- oder Masernimpfung assoziiert waren, in das jeweilige Modell eingeschlossen. Die Variable „Arzt Empfehlung“ bezog sich nur auf die Varizellenimpfung und wurde daher nicht in die Regressionsmodelle für die Masernimpfung eingeschlossen. Da die beiden Studienpopulationen starke sozio-ökonomische Unterschiede aufweisen, wurden die Regressionsanalysen jeweils getrennt nach Impfung für beide Regionen durchgeführt.

Das Alter der Kinder bei Impfung (1. Dosis) wurde als Kaplan-Meier Überlebenskurve für jede Impfung getrennt nach Region dargestellt, mit Alter bei Impfung oder Befragung oder, falls zutreffend, Alter bei Erkrankung als Zensur.

### **5.2.2 Praxissurveillance**

Zur Inzidenzabschätzung von Windpocken- (und Herpes zoster-) Erkrankungen bei Kindern wurde eine Praxissurveillance in kinderärztlichen Praxen in München von 2006 bis 2011 etabliert. Die Erhebung erfolgte in ähnlicher Weise wie bei der Sentinel-Surveillance der Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen (AGMV, [39]), allerdings wurde bei der BaVariPro-Praxissurveillance eine möglichst hohe Beteiligung aller regionalen Kinderarztpraxen angestrebt, um bevölkerungsbasierte Inzidenzraten von Varizellenerkrankungen berechnen zu können. Alle ansässigen Kinderarztpraxen in München (132 in 2006) wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Begriffs- und Faldefinitionen wurden analog zu denen im Varizellen-Sentinel der AGMV verwendet, sowie modifizierte Erfassungsbögen für die Meldung von Varizellenfällen [50].



Monatliche Fallzahlen der Neuerkrankungen und der durchgeführten Varizellenimpfungen in verschiedenen Altersgruppen sowie detaillierte Einzelfallfragebögen bei speziellen Fällen (Komplikationen, Varizellen bei geimpften Kindern) wurden von den Kinderarztpraxen an das Studienzentrum gesendet. Die Teilnehmerate der in München ansässigen Arztpraxen betrug zwischen 60% und 65% über die Laufzeit der Studie. Varzellenerkrankungen wurden aggregiert nach Altersgruppen (<1, 1-4, 5-9 und 10-16 Jahre) erhoben. Die Anzahl verabreichter Impfdosen wurden für die erste und zweite Impfdosis nach Altersgruppe und verwendetem Impfstoff (mono- oder tetravalent) berichtet. Ebenfalls monatlich wurde die Anzahl an Patientenkontakten in dem jeweiligen Monat berichtet. Pseudonymisierte Einzelfallberichte zu Varizellenfällen mit komplizierten Verläufen oder bei Durchbruchserkrankungen enthielten Angaben zu demographischen Daten, chronischen Grunderkrankungen, Details zu Varizellen-assoziierten Komplikationen, Varizellenimpfstatus, Hospitalisierungen und Ausgang.

Die Daten wurden je Varzellensaison (Oktober bis September des Folgejahres) deskriptiv ausgewertet und als Median mit IQR, Durchschnitt mit 95% Konfidenzintervall (KI) oder in Prozent dargestellt. Subgruppenanalysen wurden mittels Pearson's Chi<sup>2</sup>-Test für kategorische Daten oder mittels Mantel-Haenzel's Chi<sup>2</sup>-Test für lineare Trends und dem Kruskal-Wallis-Test für quantitative Daten durchgeführt, mit einem gewählten Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Als Basis für Inzidenzschätzungen von Varizelleninfektionen wurde die jeweilige Bevölkerung unter 17 Jahren in München am Ende eines Studienjahres gewählt. Hierbei wurden zunächst nur auf Basis der beobachteten Fallzahlen in den teilnehmenden Arztpraxen Minimum-Inzidenzen für jede Varzellensaison errechnet. Im zweiten Schritt wurden die Fälle geschätzt, die von nicht-teilnehmenden Kinderärzten behandelt wurden, sowie die Fälle, die nicht von einem Kinderarzt, sondern von einem Allgemeinarzt behandelt wurden. Es wurde angenommen, dass jährlich etwa 35% aller Varizelleninfektionen bei Kindern unter 17 Jahren von Allgemeinmedizinern behandelt wurden. Im finalen Modell wurde die Anzahl der Varizelleninfektionen, die nicht von einem Arzt behandelt wurden, einbezogen. Die Annahme von zusätzlich 20% Erkrankungen ohne ärztliche Behandlung basiert auf den Ergebnissen der Elternbefragungen von BaVariPro. Alle Inzidenzschätzungen wurden stratifiziert nach Altersgruppen erstellt.

Zur Abschätzung des zeitlichen Trends bei Varizellenerkrankungen wurden univariate Zeitreihenanalysen erstellt, basierend auf der Methodik von Höhle et al. (2011) [44]. Relative Reduktionsfaktoren zur Bestimmung der Abnahme der Varizellenfälle über den Zeitverlauf wurden für jede Altersgruppe mittels modellbestimmter Auswahl der Kriterien berechnet: da eine starke Korrelation zwischen Zeitpunkt (=Monat) und Durchimpfungsrate anzunehmen ist, wurden gesättigte Modelle mit entweder *Monat* oder *Impfrate* als Kovariate erstellt und das passende Modell wurde automatisiert per Akaike's Information Criterion (AIC) ausgewählt.

### **5.2.3 Varizella zoster-assoziierte Krankenhausfälle und Komplikationen**

Basierend auf Diagnosedaten der Bayerischen Kinderkrankenhäuser wurden Häufigkeiten von Varizellen-assoziierten Hospitalisierungen und Komplikationen untersucht. Für die Jahre 2005 bis 2011 wurden jährlich Entlassungsdiagnosen abgefragt, die einen Varizellen-assoziierten ICD-10 Code (B01.0-B01.9) enthielten. Die teilnehmenden Krankenhäuser übermittelten die Daten zu primären und sekundären Entlassungsdiagnosen, demographischen Charakteristika und bestehenden chronischen Vorerkrankungen der hospitalisierten Kinder, Monat und Jahr der Krankenhausaufnahme, Aufenthaltsdauer und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) als vordefinierte Microsoft Excel Tabellen. Diese wurden zusammengeführt und mit IBM SPSS Version 25.0 ausgewertet.

Deskriptive Analysen wurden als Median mit IQR oder als Prozent bezogen auf die tatsächliche Anzahl der Fälle dargestellt. Die Daten wurden mittels Pearson's Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher's Exact Test für kategoriale Variablen und mittels Mann-Whitney-U-Test für stetige Variablen verglichen, bei einem festgelegten 2-seitigen Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Alle berichteten ICD-10 Codes, die auf eine Varizellen-assoziierte Komplikation hinwiesen, wurden vorab definierten Kategorien zugeordnet (Neurologisch, Gastrointestinal, Haut, reaktive Arthritis, untere/obere Atemwege, Hämatologisch, bakterielle systemische Infektion, Koagulation und zugeordnete Folgen, und Sonstige). Immunkompromittierte Kinder wurden durch zusätzliche ICD-10 Codes identifiziert, beispielsweise (maligne) Neubildungen (D37-D48, C00-C97, D17.9, D33.0, D33.3, D59.1, D61.1, D63.0); Immundefekte einschließlich HIV/AIDS (D80-D89, B20-B24, Z21), Juvenile Arthritis (M08), chronisches nephritisches Syndrom (N04) oder durch einen Code, der auf Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation hinweist (Z94).

Fallzahlen je Altersgruppe und Komplikationskategorie (=Komplikationsraten) wurden als durchschnittliche Anzahl je Jahr und Krankenhaus berechnet, um die unterschiedliche Anzahl an teilnehmenden Krankenhäusern in den einzelnen Studienjahren auszugleichen.

Explorative univariate lineare Regressionsanalysen wurden modelliert, um den zeitlichen Trend der Entwicklung von Varizellen-assoziierten Komplikationsraten zu untersuchen. Die durchschnittliche Anzahl an Varizellen-assoziierten Komplikationen je Krankenhaus wurde als abhängige Variable und das Jahr als unabhängige Variable in das Modell aufgenommen. Die Analysen wurden ebenfalls stratifiziert nach Altersgruppe und Komplikationskategorie durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## **6 Zentrale Ergebnisse**

### **6.1 Entwicklung von Varizellen-Impfraten und Untersuchung von Einflussfaktoren auf die elterliche Akzeptanz der Varizellen- und Masernimpfung in München und Würzburg**

Das zentrale Thema dieser Dissertation ist die Entwicklung der Impfraten in den ersten Jahren nach Einführung der allgemeinen Impfpflicht in Deutschland sowie die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Impfakzeptanz von Eltern und wird in zwei der eingereichten Publikationen als Hauptthema behandelt [3, 4].

Für die erste Publikation zu den Elternbefragungen [3] wurden die Daten der Erhebungen in München zwischen 2009 und 2011 ausgewertet. Von den jeweils 600 versandten Fragebögen betrug der Rücklauf 56% in 2009 und jeweils 50% in 2010 und 2011.

Die Varizellenimpfraten stiegen in den beobachteten Jahren von 53% in 2009 auf 68% in 2011 ( $p < 0,001$ ). Das mediane Alter bei der ersten Impfung lag bei 12,2 Monaten (2011) bis 12,5 Monaten (2009/2010). Der überwiegende Anteil der Kinder erhielt die Impfung im empfohlenen Alter zwischen 11 und 14 Monaten (79% in 2011). Zum Zeitpunkt der Befragung hatten insgesamt 64 Kinder bereits eine Varizellenerkrankung durchgemacht, davon 26 Kinder vor Erreichen des empfohlenen Impfalters. Drei dieser Kinder waren gegen Varizellen geimpft und erhielten die Varizellenimpfung mehr als 42 Tage vor Erkrankungsbeginn. Diese Fälle sind somit als Durchbruchserkrankungen zu werten. Von den Kindern, die im Alter von 11 Monaten noch empfänglich für die Impfung waren (also noch nicht geimpft oder vorher an Varizellen erkrankt waren), wurden 53% (2009) bis 69% (2011) bis zum Zeitpunkt der Befragung mindestens einmal geimpft. Die Masernimpfrate lag in diesem Zeitraum zwischen 88% (2009) und 91% (2011); 75% der gegen Masern geimpften Kinder waren in 2011 auch gegen Varizellen geimpft.

In univariaten logistischen Regressionsmodellen wurde die Empfehlung des Arztes für die Varizellenimpfung sowie eine erfolgte Masernimpfung als einzige durchgängig signifikant

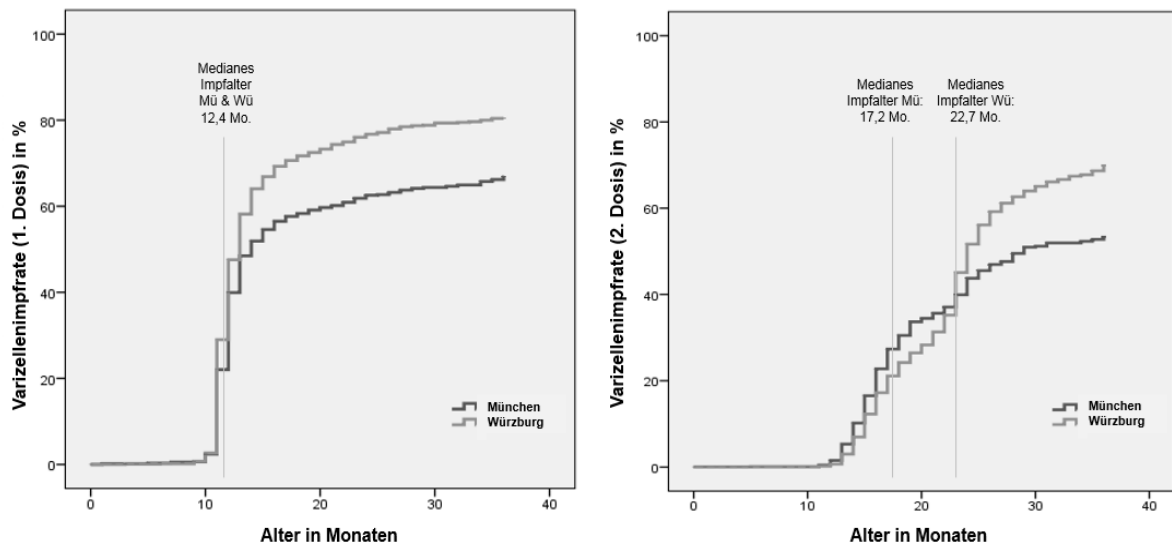
mit der Impfentscheidung assoziierte Einflussfaktoren identifiziert. Die unadjustierten OR des Einflusses der Arztempfehlung auf die Impfentscheidung der Eltern betrugen 16,0 (95% KI: 8,9-28,6; 2009), 19,7 (95% KI: 10,5-37,0; 2010) und 21,7 (95% KI: 11,1-42,5; 2011). Andere mögliche Einflussfaktoren waren nur in einzelnen Erhebungsjahren mit der Impfentscheidung assoziiert. In multiplen logistischen Regressionsanalysen je Erhebungsjahr war die Empfehlung des Arztes ebenfalls als einzige Variable durchgängig mit der Impfentscheidung assoziiert. Die adjustierten OR betrugen 11,5 (95% KI 3,6-36,3; 2009), 26,7 (95% KI 5,4-132,2; 2010) und 12,7 (95% KI 3,9-41,4; 2011). Zusätzlich zur Arztempfehlungen waren in einzelnen Jahren noch der Besuch einer Kindertagesstätte (OR 2,6; 95% KI 1,3-5,2; 2009), „Schulabschluss des Vaters Abitur“ (OR 0,1; 95% KI 0,02-0,6; 2011), sowie „Geschlecht des Kindes weiblich“ (OR 3,6; 95% KI 1,6-8,1; 2011) signifikant mit der Impfentscheidung assoziiert.

Im Verlauf der drei Jahre stieg der Anteil der Kinderärzte, die den Eltern die Varizellenimpfung empfahlen, von 61% auf 72% an. Ein großer Anteil der Eltern, denen die Impfung empfohlen wurde, folgte dieser Empfehlung. Eltern, die ihre Kinder nicht gegen Varizellen impfen ließen, erhielten nur zu 25%-32% eine Empfehlung der Impfung durch den Kinderarzt, aber ein Großteil (89%-94%) war generell über die Möglichkeit einer Varizellenimpfung informiert.

Für die zweite Publikation zu den Elternbefragungen [4] wurden potentielle Einflussfaktoren auf die elterliche Akzeptanz der Varizellen- und Masernimpfung in München und Würzburg in den Jahren 2009-2011 untersucht. Es wurden die Daten der Elternbefragungen in München (vgl. [3]) und in Würzburg von 2009 bis 2011 analysiert. Die Rücksendequote betrug in Würzburg 59%/2009, 62%/2010 und 57%/2011 von jeweils 600 ausgesandten Fragebögen. Insgesamt wurden Daten von 1.998 Kindern in die Analysen eingeschlossen. Etwa 95% der Kinder waren im Alter von 11 Monaten noch empfänglich für die Impfung (ohne Varizellenimpfung/-erkrankung). Wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen in München und Würzburg waren ein höherer Anteil an ländlicher Bevölkerung in Würzburg ( $p < 0,001$ ), ein generell höherer Schulabschluss (Abitur) der Eltern in München ( $p < 0,001$ ) und ein geringerer Anteil an Kindern in München, die eine Kindertagesstätte oder einen Kindergarten besuchen ( $p < 0,001$ ).

Deutlich mehr Kinder in Würzburg wurden gegen Varizellen geimpft: 72% in 2009 (München: 53%) und 83% in 2011 (München: 69%);  $p < 0,001$  in allen Erhebungsjahren. Das mediane Alter bei erster Impfdosis war vergleichbar in beiden Regionen, jedoch erhielten Kinder in Würzburg die zweite Impfdosis im Median 5,5 Monate später (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Kumulative Varizellenimpfraten bei 18- bis 36-monatigen Kindern, 2009 bis 2011 (München und Würzburg, 1. und 2. Dosis). Quelle: Hagemann et al, 2015 [51]



Kinderärzte in Würzburg empfahlen die Varizellenimpfung häufiger als Münchner Kinderärzte (83% vs. 69% in 2011;  $p < 0,001$ ). In beiden Regionen wurde die Impfung häufiger empfohlen, wenn das Kind den Kindergarten/ eine Kindertagesstätte besuchte (München: 67%,  $p = 0,074$ , Würzburg 78%,  $p = 0,010$ ).

Die Masernimpfrate stieg in beiden Regionen in den Untersuchungsjahren leicht an: von 88% in München und 92% in Würzburg im Jahr 2009 auf 91% in München und 95% in Würzburg in 2011. Das Alter bei erster Masernimpfung war in beiden Regionen vergleichbar (Medianalter 12 Monate).

### **Einflussfaktoren auf die Varizellenimpfung**

Der Einfluss der Arztempfehlung für die Varizellenimpfung war in Würzburg höher als in München (univariate logistische Regressionsanalysen), aber in beiden Regionen der stärkste Einflussfaktor auf die Impfentscheidung der Eltern ( $OR_{\text{München}} 18,8$ ; 95% KI: 13,2-26,8;  $OR_{\text{Würzburg}} 35,9$ ; 95% KI: 23,6-54,5). Der Besuch einer Kindertageseinrichtung war in beiden Regionen signifikant mit der Impfentscheidung assoziiert ( $OR_{\text{München}} 1,5$ ; 95% KI 1,1-2,0;  $OR_{\text{Würzburg}} 1,7$ ; 95% KI 1,2-2,4). Über den Beobachtungszeitraum stieg die Impfsakzeptanz in beiden Regionen signifikant an. War das Alter der Mutter bei Geburt des Kindes  $> 35$  Jahre, so hatte dies einen negativen Einfluss auf die Impfbereitschaft in München ( $OR 0,7$ ; 95% KI 0,5-0,9), aber nicht in Würzburg ( $OR 0,8$ , 95% KI 0,6-1,1).

In adjustierten logistischen Regressionsmodellen (vgl. Tabelle 1) blieb die Arztempfehlung der stärkste Einflussfaktor auf die Impfentscheidung in beiden Regionen, mit einem stärkeren Einfluss in Würzburg ( $OR_{\text{München}} 19,7$ ; 95% KI 13,6-28,6;  $OR_{\text{Würzburg}} 34,7$ ; 95% KI 22,6-53,2). Die steigende Akzeptanz über die Erhebungsjahre wurde in den adjustierten Modellen bestätigt. Der Besuch einer Kindertageseinrichtung hatte einen verstärkenden Effekt in München ( $OR 1,5$ ; 95% KI 1,1-2,2).

### **Einflussfaktoren auf die Masernimpfung**

In beiden Regionen war der Besuch einer Kindertageseinrichtung in univariaten Analysen positiv mit der Masernimpfung assoziiert ( $OR_{\text{München}} 2,0$ ; 95% KI 1,3-3,0;  $OR_{\text{Würzburg}} 1,8$ ; 95% KI 1,1-3,1). In Würzburg konnte eine leichte Zunahme der Masernimpfquoten von 2009 bis 2011 beobachtet werden ( $OR_{2011\text{vs.}2009} 1,9$ ; 95% KI 1,01-3,5). Eine höhere Schulbildung von mindestens einem Elternteil war in Würzburg negativ mit der Masernimpfung assoziiert ( $OR 0,5$ ; 95% KI 0,3-0,9), in München konnte dies nicht nachgewiesen werden ( $OR 0,85$ ; 95% KI 0,53-1,35).

In adjustierten logistischen Regressionsmodellen (vgl. Tabelle 1) wurde der starke Einfluss des Besuchs einer Kindertageseinrichtung bestätigt ( $OR_{\text{München}} 2,0$ ; 95% KI 1,3-3,0;  $OR_{\text{Würzburg}} 1,8$ ; 95% KI 1,0-3,1). Während der Beobachtungszeit stieg die Masernimpfquote in Würzburg signifikant an ( $OR_{2011\text{vs.}2009} 2,0$ ; 95% KI 1,0-3,9). Ein höherer Schulabschluss von mindestens einem Elternteil war auch im adjustierten Modell negativ mit der Masernimpfung in Würzburg assoziiert ( $OR_{\text{adj}} 0,5$ ; 95% KI 0,3-0,9).

Tabelle 1: Multivariate logistische Regressionsanalysen zur Bestimmung von Einflussfaktoren auf die Akzeptanz von Varizellen- und Masernimpfung (erste Dosis); Vergleich von Kindern mit und ohne Varizellen- bzw. Masernimpfung<sup>a</sup>. Daten der Elternbefragungen in München und Würzburg 2009-2011, gepoolt für alle Jahre nach Region und Impfung dargestellt. Quelle: Eigene Übersetzung, Hagemann et al, 2017 [4]

	Varizellenimpfung		Masernimpfung	
	München OR (95% KI) N <sup>b</sup> = 885	Würzburg OR (95% KI) N <sup>b</sup> = 1.019	München OR (95% KI) N = 931	Würzburg OR (95% KI) N=1.065
Varizellenimpfung vom Kinderarzt empfohlen vs. nicht empfohlen	19,7 (13,6-28,6)***	34,7 (22,7-53,2)***	N/A <sup>c</sup>	N/A <sup>c</sup>
Studienjahr				
2010 vs. 2009 (Referenz)	1,7 (1,1-2,6)*	1,6 (0,98-2,6)	---	1,1 (0,6-1,9)
2011 vs. 2009 (Referenz)	1,6 (1,0-2,5)*	1,8 (1,1-2,9)*	---	2,0 (1,0-3,9)*
Besuch einer Kindertageseinrichtung >10h / Woche vs. kein oder weniger häufiger Besuch	1,52 (1,1-2,2)*	---	2,0 (1,3-3,0)**	1,8 (1,0-3,1)*
Abitur mindestens ein Elternteil vs. geringerer Schulabschluss	---	---	---	0,5 (0,3-0,9)*
Private Krankenversicherung vs. gesetzliche Krankenversicherung	---	---	0,6 (0,4-1,0)	---

<sup>a</sup> Das Modell wurde mittels einer automatisierten Forward-Selektions-Prozedur mit Likelihood ratios und einem 10%-Signifikanzniveau als Einschlusskriterium gebildet. Nur Variablen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, sind abgebildet; <sup>b</sup> nur Kinder, die im Alter von 11 Monaten empfänglich waren für die Varizellenimpfung; <sup>c</sup> Wurde nur im Zusammenhang mit der Varizellenimpfung erhoben. \*\*\*: Signifikant auf dem 0.1% Niveau, \*\*: Signifikant auf dem 1% Niveau, \*: Signifikant auf dem 5% Niveau

## 6.2 Fallzahlen von ambulant behandelten Varizella zoster Infektionen und Komplikationen in den ersten Jahren: Praxissurveillance in München

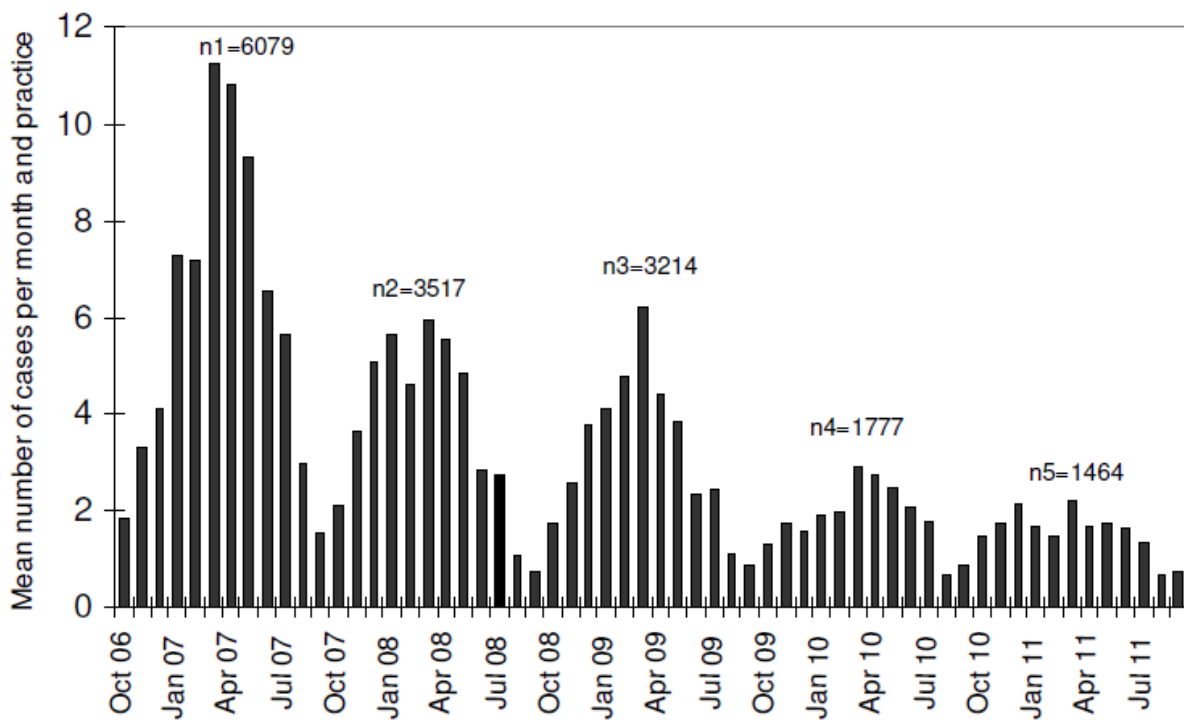
Zur Untersuchung von ambulant behandelten Windpocken- (und Herpes zoster-) Erkrankungen bei Kindern nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung wurde eine Praxissurveillance in kinderärztlichen Praxen zunächst in München und anschließend in Würzburg etabliert. Ergebnisse der Praxissurveillance in München wurden in der ersten zur kumulativen Dissertation eingereichten Publikation [1] veröffentlicht.

Die durchschnittliche Anzahl der verabreichten Varizellenimpfdosen (1. Dosis) bei Kindern unter 17 Jahren stieg im Studienverlauf von 9,5 Dosen je 1.000 Patientenkontakte in 2006/07 auf 14,0 Dosen in 2008/09 an und sank dann wieder leicht auf 12,9 Dosen in der letzten beobachteten Varizellensaison 2010/11. Nach Anpassung der Fachinformation für monovalente Impfstoffe bezüglich der 2. Impfdosis stieg die Anzahl der Impfungen (2. Dosis) in 2008/09 auf 15,1 Dosen je 1.000 Patientenkontakte und blieb auch in den Folgejahren auf ähnlichem Niveau. Vor Erweiterung der Zulassung auf ein 2-Dosen-Impfschema und der darauf erfolgten Kostenübernahme des tetravalenten MMRV-Impfstoffes wurde in 83% der ersten

Varizellendosis ein monovalenter Impfstoff verwendet, in der letzten beobachteten Saison hingegen zu 86% der MMRV-Impfstoff.

In der Studienzeit wurden insgesamt 16.054 Varzellenerkrankungen bei Kindern unter 17 Jahren gemeldet, die den typischen Verlauf mit der höchsten Anzahl an Fällen jeweils im Frühjahr aufwiesen. Die durchschnittliche Anzahl an Infektionen je 1.000 Patientenkontakte sank von 6,6 Fällen in 2006/07 auf 2,2 Fälle in 2010/11. Minimum Inzidenzschätzungen lagen bei 26,0 je 1.000 Kinder unter 17 Jahren in der ersten beobachteten Varzellensaison und sanken auf 6,0 Fälle je 1.000 Kinder unter 17 Jahren in 2010/11. Der prozentuale Rückgang von der ersten bis zur letzten Saison betrug damit 76,9%. Der Rückgang war am stärksten bei den jüngeren Altersgruppen zu erkennen (<1-Jährige: Rückgang um 79,9%, 1-4-Jährige: 80,6%; 5-9-Jährige: 73,9% und 10-16-Jährige: 47,4%). Insgesamt 1.076 (6,7%) Durchbruchserkrankungen in Varzellen-geimpften Kindern wurden berichtet, mit den geringsten Fallzahlen in den beiden letzten Saisons. Abbildung 2 zeigt die durchschnittliche Anzahl an Varizellenfällen je Praxis und Monat in den ersten Jahren nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung.

Abbildung 2: Durchschnittliche Anzahl an Varizellenfällen bei Kindern unter 17 Jahren je Praxis und Monat.  
Quelle: Streng et al, 2013 [1]





In der Beobachtungszeit wurden insgesamt 134 Fälle von komplizierten Varizelleninfektionen berichtet, davon 64,2% bei Kindern unter 5 Jahren und 34,3% bei Kindern zwischen 5 und 9 Jahren. Der größte Teil der Kinder mit Komplikationen hatte keine chronische Vorerkrankung (81,8%). Insgesamt 190 spezifische Komplikationen wurden bei 134 Kindern berichtet, davon 66 Kinder mit Hautkomplikationen und 45 Kinder mit Otitis media. Neurologische Komplikationen wurden bei 9 Kindern berichtet. Von den 134 Fällen mit Komplikationen waren 17 Kinder zuvor geimpft. Verglichen mit ungeimpften Kindern (0,7%) ergab sich eine geringere Komplikationsrate bei geimpften Kindern (0,1%). 23 (17%) der Kinder mit Komplikationen mussten stationär behandelt werden, und bei 5 Kindern wurden bleibende Narben berichtet.

### **6.3 Entwicklung von Hospitalisierungen und Komplikationen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der Impfpflicht**

In diesem Teil des Projekts wurde die Auswirkung der allgemeinen Varizellen-Impfpflicht auf Varizellen-assoziierte Hospitalisierungs- und Komplikationsraten in Bayerischen Kinderkrankenhäusern von 2005 bis 2011 untersucht [5].

Im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2011 wurden insgesamt 1.263 Kinder unter 17 Jahren mit Varzellenerkrankung stationär in Bayerischen Kinderkrankenhäusern behandelt. Das mediane Alter bei Aufnahme war 3 Jahre (IQR 1-5), 55% der Patienten waren männlich. Kinder unter 5 Jahren waren mit 68% am häufigsten mit Varizellen hospitalisiert, 26% der Kinder waren zwischen 5 und 9 Jahre alt und 6% der Patienten zwischen 10 und 16 Jahre alt. Im Durchschnitt wurden die Kinder 3 Tage im Krankenhaus behandelt (IQR 2-6 Tage). 21% der Kinder hatten eine chronische Vorerkrankung, am häufigsten waren bösartige Neubildungen/hämatologische Erkrankungen/Störungen des Immunsystems (9%), neurologische Erkrankungen (4%) und kardiologische/respiratorische Erkrankungen (3%). Fünf Kinder mussten intensivstationär behandelt werden und zwei Todesfälle wurden berichtet, beide bei Kindern mit chronischen Vorerkrankungen.

Varizellen-assoziierte Komplikationen wurden bei 954 (76%) der Patienten berichtet, diese waren im Median um ein Jahr jünger als Kinder ohne spezifische Komplikationen (Medianalter 3 Jahre, IQR 1-5 vs. Medianalter 4 Jahre, IQR 1-6) und hatten signifikant weniger häufig eine chronische Vorerkrankung (18% vs. 33%,  $p < 0,001$ ).

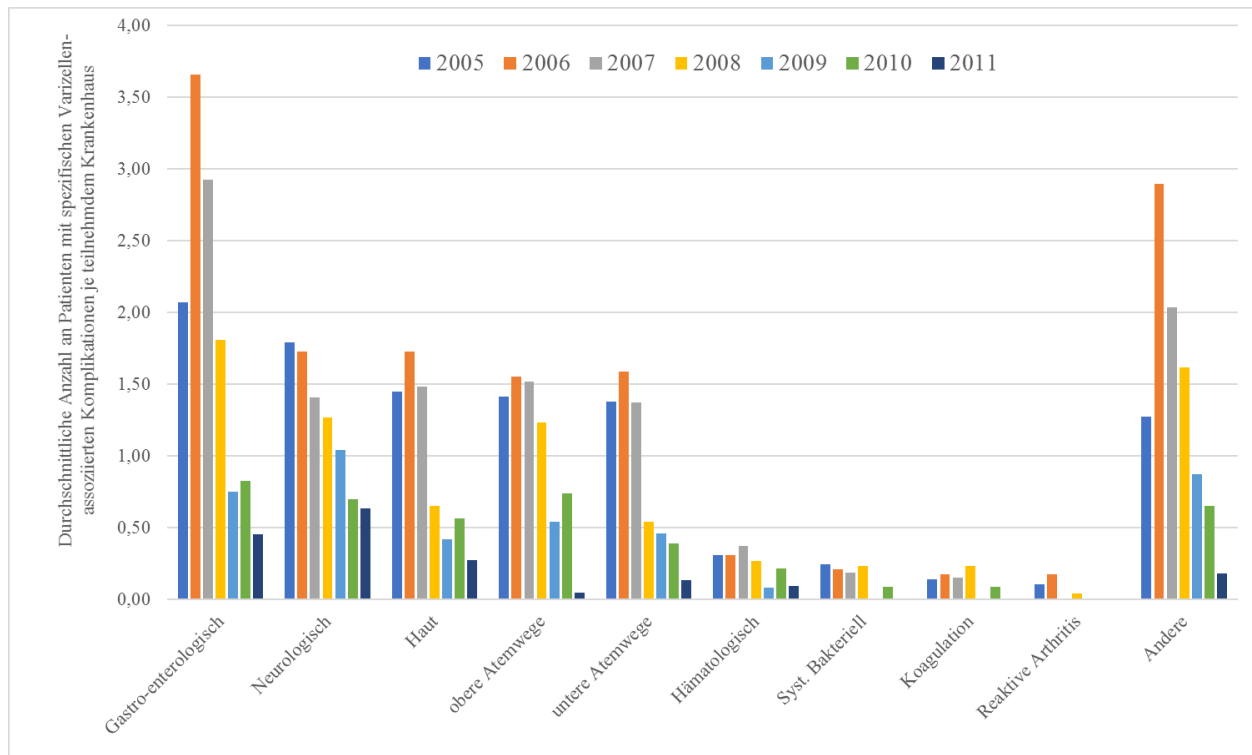
Traten Komplikationen auf, war der Krankenhausaufenthalt signifikant länger (4 Tage, IQR 2-6 vs. 2 Tage, IQR 2-4,  $p < 0,001$ ). Bei Kindern mit Komplikationen waren Varizellen-

assoziierte Diagnosen (ICD-10 Codes B01.0-B01.9) mit 93% häufiger als Hauptaufnahmegrund angegeben als bei Kindern ohne Komplikationen (64%,  $p < 0,001$ ).

Gastrointestinale Komplikationen wie Dehydrierung oder Gastroenteritis/Enteritis waren mit 27% die häufigsten Komplikationen, gefolgt von neurologischen Komplikationen (18%) wie Fieberkrämpfe (7%) oder Enzephalitis/Meningitis (5%). Varizellen-assoziierte Hautkomplikationen traten bei 14% der Patienten auf, am häufigsten waren Dermatitis/Ekzeme/Ausschläge (5%) und Phlegmone (3%). 15% der Kinder hatten Komplikationen der oberen Atemwege und 13% hatten Komplikationen der unteren Atemwege, darunter 6% mit Varizellenpneumonie. Hämatologische Komplikationen traten bei 4% der Kinder auf. Systemische bakterielle Infektionen wurden in 2% der Kinder berichtet: 1,4% der Kinder hatten eine Sepsis, 0,6% Osteomyelitis, 0,4% SIRS und 0,2% nekrotisierende Faszitis. Gerinnungsstörungen traten bei 1,7% der Kinder auf, und reaktive Arthritis bei 0,7%. Andere Komplikationen beinhalteten beispielsweise Fütterungsprobleme oder Nieren-/Harnwegskomplikationen.

In der Studienzeit wurde eine Abnahme der Varizellen-assoziierten Komplikationen um 77% beobachtet, mit der größten Reduktion um 90% bei Kindern unter 5 Jahren. Infektionen der unteren Atemwege nahmen um 97% ab, Infektionen der oberen Atemwege um 90%. Die Zahl der Varizellen-bedingten Hautkomplikationen ging um 81% zurück und gastroenterologische Komplikationen um 78%. Neurologische Komplikationen von Varizelleninfektionen sanken um 65% [52]. Änderungen in den anderen Komplikationskategorien basierten auf zu geringen Fallzahlen, um geeignete statistische Analysen durchzuführen. Abbildung 3 zeigt die Entwicklung der Varizellen-assoziierten Komplikationen als durchschnittliche Anzahl je Jahr und Krankenhaus von 2005 bis 2011.

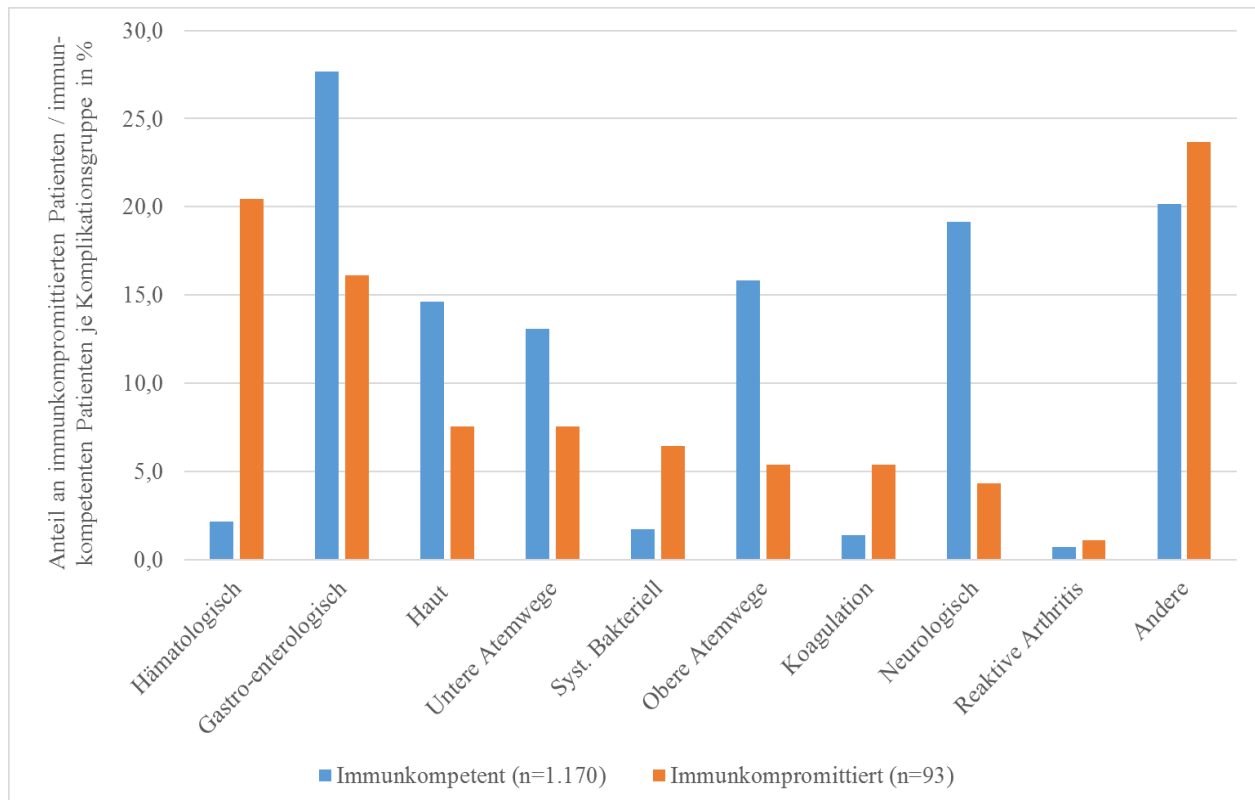
Abbildung 3: Entwicklung der Varizellen-assoziierten Komplikationen bei 954 Kindern in teilnehmenden Krankenhäusern (n=22-29) von 2005 bis 2011: durchschnittliche Fallzahlen je Jahr und Krankenhaus. Quelle: Eigene Übersetzung, Hagemann et al, 2019 [5]



Patienten können in mehr als einer Komplikationskategorie genannt sein, aber nur einmal in jeder Kategorie.

Von allen Kindern mit Varizellen-assoziierten Hospitalisierungen waren 93 (7,4%) Kinder immunkompromittiert, diese hatten häufiger chronische Vorerkrankungen und waren älter als immunkompetente Kinder (Medianalter 4 Jahre, IQR 2-6 vs. 3 Jahre, IQR 1-5;  $p=0,006$ ) und wurden länger stationär behandelt (Median 5 Tage, IQR 4-9 vs. 3 Tage, IQR 2-6,  $p<0,001$ ). Immunkompromittierte Kinder hatten signifikant häufiger hämatologische Komplikationen (20% vs. 2%,  $p<0,001$ ), systemische bakterielle Infektionen (7% vs. 2%,  $p=0,009$ ) und Gerinnungsstörungen (5% vs. 1%,  $p=0,015$ ) als immunkompetente Kinder. Sie waren hingegen seltener von gastrointestinalen 16% vs. 28%,  $p=0,015$ ) und neurologischen Komplikationen (4% vs. 19%,  $p<0,001$ ) sowie von Infektionen der oberen Atemwege (5% vs. 16%,  $p=0,004$ ) betroffen (vgl. Abbildung 4). Über den Beobachtungszeitraum nahm die Komplikationsrate bei immunkompromittierten Kindern um 87% ab, von einer durchschnittlichen Fallzahl je Krankenhaus von 0,3 in 2005 auf 0,1 in 2011.

Abbildung 4: Varizellen-assoziierte Komplikationen bei 48 von 93 (51,6%) immunkompromittierten und 906 von 1.170 (77,4%) immunkompetenten Kindern unter 16 Jahren in Bayerischen Kinderkrankenhäusern, 2005-2011. Quelle: Eigene Darstellung nach Hagemann et al, 2019 [5]



Patienten können in mehr als einer Komplikationskategorie genannt sein, aber nur einmal in jeder Kategorie.

## 7 Diskussion

### 7.1 Diskussion der wesentlichen Ergebnisse

Die vier als Grundlage für diese kumulative Dissertation veröffentlichten Manuskripte geben wichtige Einblicke in die Entwicklung der Epidemiologie von Varizellen unter Berücksichtigung von Impfraten in den Regionen München, Würzburg und teilweise ganz Bayern nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung im Jahr 2004. Die Basis für alle Veröffentlichungen sind die Erhebungen des Bayerischen Varizellen-Surveillance Projektes, bestehend aus den drei Säulen Praxissurveillance, Elternbefragungen und Diagnosedatenabfrage in Bayerischen Kinderkrankenhäusern zur Untersuchung von unterschiedlichen Aspekten der Auswirkungen der allgemeinen Varizellenimpfung. In dem Projekt wurden die Effekte der Impfeempfehlung auf Epidemiologie, Durchimpfungsraten und Akzeptanz der Impfung untersucht und damit die Situation der Varizellen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der Impfung für alle Kinder in Deutschland beleuchtet.

Nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung in Deutschland in 2004 [15] stiegen die Impfraten bis 2011 für die erste Dosis in München auf 69% und in Würzburg auf 83%. Damit lagen die Impfraten auch sieben Jahre nach der Empfehlung der allgemeinen Varizellenimpfung durch die STIKO noch unter der von der World Health Organisation zu der Zeit empfohlenen mindestens notwendigen Durchimpfungsrate von  $\geq 85\%$  [44]. Die Impfraten in München stiegen in zwei Schritten an, zunächst auf 53% in 2008 [2] und 2009, und weiter auf 69% in 2011 [3]. Dieser weitere Anstieg kann durch die Erweiterung der Impfempfehlung auf zwei Impfdosen in 2009 [35] und die damit verbundene Kostenübernahme des tetravalenten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen Impfstoffes durch die gesetzlichen Krankenkassen erklärt werden. Die Verwendung von Kombinationsimpfstoffen wurde in mehreren Studien zum einen mit einer höheren Impfkzeptanz und damit verbundenen höheren Durchimpfungsrate assoziiert, zum anderen konnte auch gezeigt werden, dass durch eine verringerte Anzahl an notwendigen Arztbesuchen der Anteil der Kinder steigt, die im empfohlenen Impftermin geimpft wurden [53–56]. Diese Untersuchungen bezogen sich auf andere Kombinationsimpfstoffe und nicht auf den MMRV-Impfstoff, dennoch zeigt der Anstieg nach Kostenübernahme des MMRV-Impfstoffes in unserer Studie, dass dieser Effekt auch zur Steigerung der Impfraten bei der Varizellenimpfung beiträgt [2–4].

In Bayern wurden die Kosten für die tetravalente MMRV-Impfung nach der angepassten Empfehlung der STIKO [35] erst zeitverzögert von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Dies führte im Vergleich zu dem in der deutschlandweiten Sentinel-Surveillance der AGMV zu einer um etwa zwei Jahre verzögerten Abnahme der Varizellenfälle in Kinderarztpraxen in München [1, 57, 58]. Auch im internationalen Vergleich stiegen die Varizellenimpfraten schneller auf ein höheres Niveau – beispielsweise in den USA von 27% in 1997 auf 89% in 2006 [19] – und führten zu einer stärkeren Abnahme der Varizellenfälle, als in Deutschland [59] und Bayern [1] beobachtet wurde. Dies legt nahe, dass abgesehen von einer Kostenerstattung durch die Krankenversicherungen auch andere Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Die Untersuchung von möglichen Einflussfaktoren war neben der Erhebung der Varizellenimpfraten das primäre Ziel der in München und Würzburg durchgeführten Elternbefragungen. Die Empfehlung des (Kinder-) Arztes zur Varizellenimpfung wurde dabei als einziger durchgängig mit einer höheren Impfkzeptanz durch die Eltern assoziierter Einflussfaktor identifiziert. Dabei gab es zwischen den beiden untersuchten Regionen Unterschiede in der Ausprägung der Stärke dieser Assoziation: in Würzburg empfahlen mehr Ärzte die Impfung (81% in Würzburg vs. 67% in München), und ein größerer Anteil an Eltern in Würzburg folgte dieser Empfehlung auch. Der Einfluss der Arzt Empfehlung auf die Impf

war höher in Würzburg als in München:  $OR_{\text{Würzburg}}: 35,9$  (95% KI: 23,6-54,5) und  $OR_{\text{München}}: 18,8$  (95% KI: 13,2-26,8) [4]. Eltern in München schienen unabhängiger von der Empfehlung des Arztes zu handeln, wohingegen Eltern in Würzburg eher der Empfehlung des Arztes folgten. Möglicherweise lässt sich das durch einen höheren Anteil an Münchener Eltern mit einer höheren Schulbildung (=Abitur) erklären, welche bereits in anderen Studien mit einer impfkritischeren Haltung assoziiert wurde [43, 46, 47]. In anderen Studien hingegen konnte dieser Einfluss wiederum nicht belegt werden, oder es wurde ein positiver Einfluss von höherer Schulbildung auf die Impfkzeptanz gefunden [47–49, 60]. Auch in unserer Studie konnte kein konsistenter positiver oder negativer Einfluss von Schulbildung auf die Impfkzeptanz nachgewiesen werden. In einzelnen Erhebungsjahren und Regionen war höhere Schulbildung jedoch in bi- oder multivariaten logistischen Regressionsanalysen mit einem negativen Einfluss auf die Impfkzeptanz assoziiert [2–4].

Die Eltern waren gut informiert über die Möglichkeit, ihr Kind gegen Varizellen impfen zu lassen: mehr als 95% der Eltern wussten von der Varizellenimpfung. Jedoch bestand sowohl bei etwa 10% der Eltern von geimpften Kindern als auch bei etwa 25% der Eltern, die sich gegen eine Impfung entschieden, ein weiterer Informationsbedarf zur Impfung [3]. Aus Kommentaren auf den Elternfragebögen ging zudem hervor, dass auch die Information der Ärzte über die Impfung noch verbessert werden muss. So empfahlen Ärzte zum Beispiel, die Impfung nur durchzuführen, wenn das Kind bei Schuleintritt noch keine Varizelleninfektion durchgemacht hat oder vertraten die Meinung, dass die zweite Impfdosis überflüssig sei. Einige Ärzte rieten auch aktiv von der Varizellenimpfung ab, beispielsweise weil die Varizellenimpfung zu einem Anstieg von Herpes zoster Fällen führe, oder sie generell nur die Masernimpfung empfahlen [4]. In anderen Studien wurden Wissenslücken bei Ärzten und medizinischem Personal zu Erkrankungen und Impfungen ebenfalls als wichtiger Faktor für geringere Akzeptanz bei Kinderärzten identifiziert, die dann wiederum Eltern nicht adäquat über mögliche Impfnebenwirkungen und die Gegenüberstellung der möglichen Gefahren einer Infektion mit impfpräventablen Erkrankungen wie Masern oder Varizellen aufklären können [48, 49, 61, 62]. Etwa ein Viertel der Eltern von bislang ungeimpften Kindern gab in den Elternbefragungen in München und Würzburg an, dass sie einer späteren Impfung noch unentschlossen gegenüberstehen [4]. Gerade diese Eltern können von medizinischem Personal, welches gut über Vor- und Nachteile von Impfungen informiert ist und auch darin trainiert wurde, in den Diskurs mit unentschlossenen Eltern zu gehen, von der Nützlichkeit von Impfungen überzeugt werden. Insbesondere ist ein solides Wissen über mögliche Impfnebenwirkungen und Sicherheit von Impfstoffen vonnöten, um Eltern besser aufklären zu können [63, 64].

Über den untersuchten Zeitraum nahm die Akzeptanz der Varizellenimpfung durch die Kinderärzte zu, mehr Kinderärzte empfahlen die Impfung als zu Beginn der Untersuchung. Jedoch waren auch 7 Jahre nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung nicht alle Kinderärzte vom Sinn der Impfung überzeugt: so wurde etwa 70% der Eltern ungeimpfter Kinder in München die Impfung nicht von ihrem Kinderarzt empfohlen [3]. Die weitere Erforschung von Gründen für Ärzte, Impfungen nicht zu empfehlen, nicht über Impfungen zu informieren oder aktiv von Impfungen abzuraten ist essentiell, da die Empfehlung der Varizellenimpfung in allen Erhebungsjahren den stärksten Einfluss auf die Impfabzeptanz der Eltern hatte [2–4]. Da auch nach der Kostenerstattung des MMRV-Impfstoffes die Masernimpfraten in beiden untersuchten Regionen höher blieben als die Varizellenimpfraten, könnte eine Wahrnehmung von Varizellen als „milde, harmlose Kinderkrankheit“ die Skepsis gegenüber der Impfung sowohl bei Eltern als auch bei Kinderärzten verstärken. Verschiedene Ansätze wie die „trustful consultation“ [63, Seite 728] zwischen Arzt und Eltern, Informationen über die bereits erzielte Reduktion der Krankheitslast von Varizellen [3] oder Interventionen wie die Nachkontrolle von Impfbüchern nach erfolgter Impfberatung und Elterninformation bei Einschulung [65] könnten die Impfbereitschaft erhöhen. Besonders vor dem Hintergrund der kontrovers geführten Diskussion um die Einführung einer Masernimpfpflicht in Deutschland [66] sollten alle wirksamen freiwilligen Maßnahmen zur Erhöhung der Impfbereitschaft ausgeschöpft werden. Eine einseitige Verpflichtung für eine einzelne Impfung könnte zur Reduktion der Impfbereitschaft von anderen Impfungen führen [67].

Der positive Einfluss von Kindertagesbetreuung auf Impfabzeptanz könnte eine wirksame Maßnahme zur Steigerung von Impfraten sein. In beiden untersuchten Regionen war der Besuch einer Kindertagesstätte oder eines Kindergartens ein signifikanter Einflussfaktor für die Akzeptanz der Masern- und Varizellenimpfung in dem Untersuchungszeitraum 2009-2011. In dieser Zeit stieg der Anteil der Kinder, die eine Kindertagesstätte (Kita) / einen Kindergarten besuchten an; in München von 45% in 2006 auf 67% in 2011 [2, 3]. Seit 2008 ist ein Rechtsanspruch auf eine Tagesbetreuung im Kinderförderungsgesetz verankert und hat zu einem Ausbau der Betreuungseinrichtungen und einem damit verbundenen Zuwachs von Kindern in Kindergärten und Kitas geführt [68, 69]. Diese Entwicklung hat vermutlich indirekt auch zu einem Anstieg der Impfraten für Varizellen und Masern geführt, da zum einen das Ansteckungsrisiko in Gemeinschaftseinrichtung höher ist als zu Hause und arbeitende Eltern einen Ausfall durch Erkrankungen des Kindes vermeiden möchten [4, 70]. Brandenburg hat aktuell als erstes Bundesland Schritte eingeleitet, um eine erfolgte Masernimpfung als Voraussetzung für den Besuch von Kindertagesbetreuungen verpflichtend einzuführen [71]. Dies

könnte neben dem oben genannten Ausbau von Kindertageseinrichtungen zu einer Steigerung der Masernimpfraten bei jüngeren Kindern führen, so dass die erforderlichen mindestens notwendigen Durchimpfungsraten bei der Masernimpfung von >95% auch vor dem Einschulungsalter erreicht werden könnten. Eine Umsetzung dieser neuen Regelung sollte wissenschaftlich begleitet werden, auch um mögliche negative Effekte wie eine Abnahme von weiterhin freiwilligen Impfungen [67] zu erfassen und ggf. weitere Interventionen einzusetzen.

Mit der Zunahme der Varizellenimpfraten ging eine Abnahme der Varizelleninfektionen und -komplikationen einher. Für die Region München wurden Varizellenimpfraten, Varizellenfälle in Kinderarztpraxen und Hospitalisierungs- und Komplikationsraten in den ersten sieben Jahren nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung untersucht. Die Impfraten stiegen von 38% (2006) auf 68% (2011). Im gleichen Zeitraum sank die Anzahl der Varizellenfälle bei Kindern unter 17 Jahren um 67% in Münchner Kinderarztpraxen, mit der stärksten Abnahme um 75% bei Kindern unter 5 Jahren [1]. Eine Abnahme der Varzellenerkrankungen wurde auch bei Kindern unter 12 Monaten (um 71%) sowie bei älteren Kindern und Jugendlichen (um 63%) beobachtet, die zum größten Teil (noch) nicht gegen Varizellen geimpft waren, was auf Herdenschutzeffekte hindeutet [1]. Dieser Effekt wurde auch bei der Analyse der Krankenhausdiagnosedaten der Bayerischen Kinderkrankenhäuser beobachtet. Von allen Kinderkliniken nahmen jährlich zwischen 61% und 78% der Kliniken an der Studie teil. Diese berichteten 1.263 Kinder mit Varzellenerkrankung, von denen 954 (76%) spezifische Varizellen-assoziierte Komplikationen hatten. Ähnliche Größenordnungen von Varizellen-assoziierten Komplikationen wurden bereits in anderen europäischen Studien berichtet [72–75].

Unsere Studie beschreibt die Entwicklung von Varizellen-assoziierten Komplikationen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung in Deutschland und damit die direkte Wirkung der steigenden Impfraten auf die Krankheitslast von Varizellen. In den ersten Jahren nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung stiegen die Impfraten in Bayern zunächst zögerlich, auch durch im Vergleich zu den anderen Bundesländern spätere Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen [3, 4]. Die Komplikationsraten blieben parallel zu der Entwicklung der Impfraten zunächst auf einem vergleichbaren Niveau wie vor der Impfung, mit saisonalen Schwankungen [1]. Ein Effekt der zunehmenden Impfraten wurde ab 2008 in der Abnahme der Komplikationsraten gesehen. Gastrointestinale und neurologische Komplikationen sowie Komplikationen der unteren Atemwege wurden am häufigsten berichtet. Im Vergleich zu einer vom gleichen Studienteam durchgeführten Untersuchung von Varizellen-assoziierten Komplikationen vor Einführung der Impfung [20] wurden in unserer Studie weniger



häufig Kinder mit neurologischen- oder Hautkomplikationen hospitalisiert, gastrointestinale Komplikationen traten hingegen häufiger auf, mit einem Höchststand in 2006 – einem Jahr mit vermehrter Rotavirus-Aktivität in Deutschland [76]. Varizellen-assoziierte Komplikationsraten sanken insgesamt über den Beobachtungszeitraum von 6,7 Fälle je Krankenhaus in 2005 auf 1,5 Fälle in 2011, mit der stärksten Abnahme der Komplikationen bei Kindern unter 5 Jahren von 5,3 Fälle je Krankenhaus in 2005 auf 0,6 Fälle in 2011 [5]. Dabei sanken die Raten am stärksten in den häufigsten Kategorien Gastrointestinal, Neurologisch, Haut und untere/obere Atemwege, aber auch bei den selteneren Varizellen-assoziierten Komplikationen (Hämatologische Komplikationen, systemische bakterielle Infektionen, Gerinnungsstörungen und reaktive Arthritis) wurde eine Abnahme beobachtet. Gerade neurologische Komplikationen oder Komplikationen der unteren Atemwege erfordern häufiger eine längere Krankenhausbehandlung als weniger schwere Komplikationen. Durch die starke Reduktion besonders in diesen Komplikationsgruppen nehmen auch die finanziellen Belastungen von Varzellenerkrankungen ab; vor Einführung der Impfung lagen diese bei 187,5 Millionen Euro, davon 18% direkte medizinische Kosten [31].

Varizelleninfektionen bei geimpften Kindern wurden nur selten von den teilnehmenden Arztpraxen in München berichtet (etwa 7% der Varizellenfälle). Nachdem diese Fälle in den ersten Beobachtungsjahren zunächst zunahmen auf 0,4 je 1.000 Patientenkontakte, sank der Anteil der Erkrankungsfälle auf 0,26 je 1.000 Patientenkontakte in der letzten beobachteten Saison 2010/11 nach Einführung der 2. Varizellenimpfdosis bei gleichzeitiger höherer Durchimpfung in der Bevölkerung und einer reduzierten Viruszirkulation [1]. Die Daten der Krankenhausdiagnoseabfragen enthielten keine Informationen über den Impfstatus der hospitalisierten Kinder, der Anteil an Durchbruchserkrankungen in diesem Datensatz ist unbekannt. Üblicherweise verlaufen Durchbruchserkrankungen jedoch milder als Infektionen bei ungeimpften Kindern [77, 78], so dass von einem geringen Anteil an geimpften hospitalisierten Kindern ausgegangen werden kann.

## **7.2 Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

In Abwesenheit eines zeitnahen, systematischen und deutschlandweiten Surveillance-Systems zur Untersuchung von Impfraten und Epidemiologie von Varizelleninfektionen [38] stellen die im Rahmen dieser kumulativen Dissertation veröffentlichten Ergebnisse die ersten populationsbezogenen Daten zu Auswirkungen der Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung von 2004 in Deutschland dar.

Basierend auf den wissenschaftlichen Fragestellungen, die für dieses Dissertationsvorhaben formuliert wurden (siehe Kapitel 4: Wissenschaftliche Fragestellung), lassen sich folgende Hauptaussagen aus den Ergebnissen der vier Publikationen ableiten:

- Die Durchimpfungsraten für die erste Varizellen Impfdosis stiegen in den ersten sieben Jahren auf 69% in München und 83% in Würzburg (2011) an. Die Kostenübernahme des tetravalenten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen Impfstoffes führte nach anfänglicher Stagnation zu einer weiteren Zunahme der Impfraten.
- Der wichtigste, durchgängig mit der Impfakzeptanz assoziierte Faktor für die neu eingeführte Varizellenimpfung war die Impfempfehlung von Kinderärzten. Bei der bereits etablierten Masernimpfung war hingegen der Besuch einer Kindertagesstätte der wichtigste Einflussfaktor. Ein negativer Einfluss einer hohen Schulbildung konnte nicht konsistent in allen Erhebungsjahren nachgewiesen werden, muss jedoch Gegenstand weiterer Forschung sein.
- Auch mit sub-optimalen Impfraten ist bereits eine Reduktion der Krankheitslast von Varizellen nachweisbar, besonders bei Kindern unter 5 Jahren, die unter die allgemeine Varizellen-Impfempfehlung fallen. Auch ältere Kinder profitieren von der Impfung und der damit verbundenen Reduktion der Viruszirkulation. Parallel zu den steigenden Impfraten nahm die Häufigkeit von Varzellenerkrankungen bei Kindern unter 17 Jahren insgesamt um 67% ab, die stärkste Abnahme (um 75%) war bei Kindern unter 5 Jahren zu beobachten.
- Varizellen-assoziierte Krankenhausfälle und Komplikationen nahmen von 2005 bis 2011 ebenfalls signifikant ab, um 72% bzw. 77%. Die stärkste Abnahme wurde ebenfalls in der Altersgruppe der 1 bis 5-Jährigen beobachtet, der Zielgruppe für die allgemeine Varizellenimpfung.

### **7.3 Implikationen für die Entwicklung von Strategien zur Steigerung von Impfakzeptanz in der Bevölkerung und bei Eltern**

Die WHO hat Anfang 2019 Impfmüdigkeit und Impfverweigerung als eines der zehn größten Risiken zu globaler Gesundheit benannt. Trotz der großen Erfolge in der Bekämpfung von impfpräventablen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten und der Vermeidung von 2-3 Millionen Todesfällen jährlich durch Impfungen – und der möglichen zusätzlichen Vermeidung von weiteren 1,5 Millionen Todesfällen bei weiterer Durchimpfung – steigt die Zahl der Menschen, die zwar Zugang zu Impfungen haben, aber aus verschiedenen Gründen nicht geimpft sind bzw. eine Impfung ihrer Kinder nicht wahrnehmen [79]. Die Gründe für Eltern, ihre Kinder

nicht impfen zu lassen, sind vielfältig [47, 49, 61, 70]. Auch bei der in Deutschland im Jahr 2004 neu eingeführten Varizellenimpfung bestand zunächst eine größere Zurückhaltung, sowohl bei den impfenden Kinderärzten als auch bei Eltern [3, 4]. Mit den Untersuchungen zu Durchimpfungsraten, Epidemiologie der Varzellenerkrankungen und Varizellen-assoziierten Komplikationen konnten die Auswirkungen der allgemeinen Varizellenimpfung zeitnah in zwei Regionen in Bayern untersucht werden. Die weitere Kommunikation der Erfolge der Varizellenimpfung auch bereits bei noch nicht optimalen Impfraten kann dazu beitragen, Eltern und Kinderärzte von dem Nutzen der Varizellenimpfung zu überzeugen. Hierbei muss auf sozio-ökonomische und regionale Unterschiede in den Elternpopulationen eingegangen werden: Impfakzeptanz war sowohl von der untersuchten Region (städtisch geprägtes München vs. ländlich geprägtes Würzburg) und einem Besuch einer Kindertagesbetreuung abhängig als auch – zumindest bei der Masernimpfung – von der Schulbildung der Eltern. Die Empfehlung des Arztes zur neu eingeführten Varizellenimpfung war in allen Jahren der stärkste Einflussfaktor auf die Impfakzeptanz der Eltern [2–4]. Die Überzeugung von Ärzten, Hebammen und anderem medizinischen Personal zur Sinnhaftigkeit von Impfungen ist demnach ein wesentlicher Schritt zur Steigerung der Impfakzeptanz in der Bevölkerung.

Die Einführung von neuen Impfeempfehlungen und die Erzielung von notwendigen Durchimpfungsraten auch bei bereits etablierten Impfungen wie der Masernimpfung in der Bevölkerung bleibt eine Herausforderung. Die Varizellenimpfraten stiegen in den ersten sieben Jahren nach Einführung der allgemeinen Impfeempfehlung an, ohne in allen Regionen die mindestens notwendigen Durchimpfungsraten zu erreichen [2–4]. Vor dem Hintergrund zunehmender Impfmüdigkeit ist es essentiell für die Reduktion der Krankheitslast von impfpräventablen Krankheiten in der Bevölkerung, Auswirkungen von neuen Impfeempfehlungen auf die Epidemiologie von Infektionskrankheiten zeitnah zu untersuchen und Informationen für Patienten, Eltern und medizinisches Personal zielgruppenspezifisch aufzubereiten. Die weitere Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Akzeptanz von neuen und etablierten Impfungen [49] sowie die Wirkung von Interventionen [63, 65], aber auch die Kostenübernahme durch die Krankenversicherungsträger [80] ist entscheidend für die weiteren Erfolge von Impfungen als Präventionsmaßnahme.

#### **7.4 Beiträge der Dissertation zum Thema**

Diese Arbeit trägt mit wertvollen Erkenntnissen über die Auswirkungen der allgemeinen Varizellenimpfung zu einem besseren Verständnis der Herausforderungen bei der Einführung von neuen Impfungen in der Bevölkerung bei. Wichtige Einflussfaktoren sind neben

Kostenübernahme der Impfung durch die Krankenkassen und der Empfehlung der Kinderärzte auch Faktoren wie der Schulabschluss von Eltern und die Betreuung des Kindes in einer Kindertagesstätte. Dabei gibt es deutliche regionale Unterschiede, denen insbesondere durch kleinräumige Impfkampagnen Rechnung getragen werden sollte. Die empfängerspezifisch aufbereitete Kommunikation der epidemiologischen Auswirkungen der Varizellenimpfung – eine bereits bei unzureichenden Impfraten stark gesunkene Anzahl an Varizellenfällen und insbesondere Hospitalisierungen und Komplikationen – kann dazu beitragen, die Akzeptanz der Varizellenimpfung und möglichen neuen Impfungen sowohl bei den behandelnden Ärzten als auch bei Patienten und Eltern zu fördern.

## **7.5 Limitationen**

Die drei Studienarme haben verschiedene Limitationen. Zur Erhebung der Varizellenimpfraten wurde Eltern mit Kindern im Alter 18-36 Monaten ein Fragebogen zum Selbstausfüllen zugesandt. Die Eltern wurden gebeten, in dem Impfbuch ihrer Kinder nachzuschauen, ob die Varizellen- und Masernimpfungen erfolgten und auch die konkreten Impftermine anzugeben, um verlässliche Angaben zu erhalten. Andere Antworten wie die Empfehlung des Arztes basierten hingegen auf der Erinnerung der Eltern, jedoch kann bei Eltern von Kindern unter vier Jahren ein geringerer Recall-Bias angenommen werden als bei Eltern von älteren Kindern [2, 81]. Auch die Repräsentativität der Studienteilnehmer kann eingeschränkt sein, da ein geringerer Anteil an Teilnehmern mit nicht-deutscher Nationalität an der Studie teilgenommen hat als in der Allgemeinbevölkerung lebt; ebenso ist der Anteil von Eltern mit einem höheren Bildungsgrad in unserer Studie höher als in der Allgemeinbevölkerung [2]. Auch könnten die Ergebnisse der Befragungen nicht vollständig auf andere Regionen in Deutschland übertragbar sein, da es zum einen in Bayern eine spätere Kostenübernahme der Varizellenimpfung durch die Krankenkassen gab als in anderen Bundesländern, und zum anderen sozioökonomische Unterschiede existieren [2]. Die Empfehlung des Arztes zur Masernimpfung wurde in der Befragung nicht erfragt und konnte so nicht in die vergleichende Analyse der Varizellen- und Masernimpfraten einfließen. Da die Masernimpfung bereits seit den 1970er Jahren in Deutschland eingeführt wurde, können hier jedoch andere Einflussfaktoren auf die Impfakzeptanz eine stärkere Auswirkung haben als bei der erst kürzlich eingeführten Varizellenimpfung [4].

Die möglichen Limitationen der Praxissurveillance liegen in der Teilnahme der Arztpraxen: alle in München und Würzburg ansässigen Kinderarztpraxen wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen, von denen 74 % an der Studie teilnahmen. Die teilnehmenden

Arztpraxen könnten sich von nicht-teilnehmenden Arztpraxen unterscheiden, und möglicherweise haben gerade Ärzte mit einer zurückhaltenden Einstellung zu Impfungen nicht teilgenommen. Dies könnte zu einer potentiellen Untererfassung der Varizellenfälle geführt haben, da die mutmaßliche Anzahl der ungeimpften Kinder mit Varzellenerkrankung höher war als in Praxen von impfenden Ärzten. Auch wurden die Varizellenfälle basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild berichtet, eine serologische Untersuchung wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Milde Verläufe von Varzellenerkrankungen könnten so nicht erfasst worden sein, wobei dieser Anteil auf Grund des typischen Erscheinungsbildes als sehr gering eingeschätzt wurde [1].

Die Daten der Krankenhäuser weisen ebenfalls einige Limitationen auf. So sind keine Informationen über (bleibende) Folgeschäden durch Varzellenerkrankungen enthalten. Durch die höheren Durchimpfungsraten in den späteren Studienjahren nahmen die komplizierten Varizellenfälle signifikant ab, so dass dieser Effekt auch auf die Abnahme von (bleibenden) Schäden übertragen werden kann. Da die Daten keine Informationen über den Impfstatus enthielten, konnte keine Abschätzung der Durchbruchserkrankungen in unserer Studie erfolgen [5]. Da Durchbruchserkrankungen typischerweise mildere Verläufe aufweisen [77, 78] und von Varizellen-assoziierten Hospitalisierungen in anderen Studien nur etwa 0% bis 4% bei geimpften Kindern auftraten [82], ist der Anteil an geimpften Kindern in unser Studie vermutlich gering. Eine weitere Limitation ist, dass die Auswertungen auf den Kodierungen der Krankenhäuser basieren und diese nicht durch einen Abgleich mit den Krankenakten validiert wurden. Dies könnte zu einer Übererfassung von Fällen bei mehrfachen Krankenhausaufenthalten oder zu einer Untererfassung bei Kindern mit Spätfolgen, die möglicherweise keinen Code für die auslösende Varzellenerkrankung enthielten, geführt haben.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis (BMC infectious diseases)*. 2013;13:303. doi:10.1186/1471-2334-13-303.
2. Streng A, Seeger K, Grote V, Liese JG. Varicella vaccination coverage in Bavaria (Germany) after general vaccine recommendation in 2004. *Vaccine*. 2010;28:5738-45. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.007.
3. Hagemann C, Seeger K, Krämer A, Liese JG, Streng A. Entwicklung der Varizellen-Impfraten und mögliche Einflussfaktoren auf die Impfentscheidung der Eltern im Raum München in den Jahren 2009-2011 nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung. *Gesundheitswesen*. 2017;79:286-95. doi:10.1055/s-0042-100726.
4. Hagemann C, Streng A, Kraemer A, Liese JG. Heterogeneity in coverage for measles and varicella vaccination in toddlers - analysis of factors influencing parental acceptance. *BMC Public Health*. 2017;17:724. doi:10.1186/s12889-017-4725-6.
5. Hagemann C, Krämer A, Grote V, Liese JG, Streng A. Specific Varicella-Related Complications and Their Decrease in Hospitalized Children after the Introduction of General Varicella Vaccination: Results from a Multicenter Pediatric Hospital Surveillance Study in Bavaria (Germany). *Infect Dis Ther*. 2019;8:597-611. doi:10.1007/s40121-019-00273-6.
6. Borte M, Heininger U, Kreth HW, Liese JG, Wutzler P. Varizellen-Zoster. In: Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW, Roos R, editors. *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 5<sup>th</sup> ed. Stuttgart New York: Georg Thieme; 2009. p. 556-561.
7. Robert Koch-Institut. Ratgeber Infektionskrankheiten: 20. Folge: Varizellen, Herpes Zoster. *Epidemiol Bull*. 2000:46-369.
8. Bozzola E, Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:328-30. doi:10.1016/j.jpmed.2016.05.001.
9. Bozzola E, Bozzola M, Krzysztofiak A, Tozzi AE, El Hachem M, Villani A. Varicella Skin Complications in Childhood: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2016; 17:688. doi:10.3390/ijms17050688.
10. Rack AL, Grote V, Streng A, Belohradsky BH, Heinen F, Kries R von, Liese JG. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatr Neurol (Pediatric neurology)*. 2010;42:40-8. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.012.
11. Liese JG, Jäger G. Angewandte Infektionsepidemiologie: Infektionen in verschiedenen Lebensphasen. In: Schlipkötter U, Wildner M, editors. *Lehrbuch Infektionsepidemiologie*. 1st ed. Bern: Hans Huber; 2006. p. 201-206.
12. Littmann M. Varizellen (Windpocken), Herpes zoster (Gürtelrose). In: Littmann M, Sinha J, Löbermann M, editors. *Infektionskrankheiten: Meldepflicht, Epidemiologie, Klinik, Labordiagnostik, Therapie, Prävention : Handbuch für den öffentlichen Gesundheitsdienst*. 5<sup>th</sup> ed. Wiesbaden: mhp Verlag GmbH; 2018. p. 567-575.
13. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol*. 2000;20:548-54. doi:10.1038/sj.jp.7200457.

14. Albrich W. Varizellen in der Schwangerschaft. Guidelines.ch - Medizinische Leitlinien für Diagnostik und Therapie. 29.02.2016, zuletzt geändert am 19.03.2018. <https://www.guidelines.ch/page/pdf/1878>. Accessed 24 Feb 2019.
15. Robert Koch-Institut. Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung. *Epidemiol Bull.* 2004 (49):49: 421–423.
16. Siedler A, Dettmann M. Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:3594–600. doi:10.4161/hv.34426.
17. World Health Organisation. Presentation: summary of key points - WHO position paper on varicella and herpes zoster vaccines. 2014. <https://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>. Accessed 17 Nov 2019.
18. World Health Organisation. WHO position paper on varicella and herpes zoster vaccines - June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014:265–88.
19. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics.* 2008;122:51. doi:10.1542/peds.2008-0567.
20. Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belohradsky BH, von Kries, Rüdiger and the ESPED Varicella Study Group. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:125–9. doi:10.1097/INF.0b013e3181586665.
21. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Medicine.* 2009;7: 26:1–12. doi:10.1186/1741-7015-7-26.
22. Nardone A, Ory F de, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine.* 2007;25:7866–72. doi:10.1016/j.vaccine.2007.07.036.
23. Mézner Z, Wysocki J, Richter D, Zavadská D, Ivaskeviciene I, Usonis V, et al. Burden of varicella in Central and Eastern Europe: Findings from a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:281–93. doi:10.1080/14760584.2019.1573145.
24. Lolekha S, Tanthiphabha W, Somchai P, Kosuwan P, Sutra S, Warachit B, et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:131–6. doi:10.4269/ajtmh.2001.64.131.
25. Nichols RA, Averbeck KT, Poulsen AG, al Bassam MM, Cabral F, Aaby P, Breuer J. Household size is critical to varicella-zoster virus transmission in the tropics despite lower viral infectivity. *Epidemics.* 2011;3:12–8. doi:10.1016/j.epidem.2010.11.003.
26. Sengupta N, Breuer J. A Global Perspective of the Epidemiology and Burden of Varicella-Zoster Virus. *CPR.* 2009;5:207–28. doi:10.2174/157339609791317315.
27. Goh AEN, Choi EH, Chokephaibulkit K, Choudhury J, Kuter B, Lee P-I, et al. Burden of varicella in the Asia-Pacific region: A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18:475–93. doi:10.1080/14760584.2019.1594781.
28. Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Infect (Clinical microbiology and infection: the official*

- publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). 2004;10:425–30. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00853.x.
29. Wutzler P, Knuf M, Liese J. Varicella: efficacy of two-dose vaccination in childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;567–72. doi:10.3238/arztebl.2008.0567.
  30. Grote V, Kries R von, Springer W, Hammersen G, Kreth HW, Liese J. Varicella-related deaths in children and adolescents—Germany 2003–2004. *Acta Paediatr.* 2008;97:187–92. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00595.x.
  31. Damm O, Witte J, Wetzka S, Prosser C, Braun S, Welte R, Greiner W. Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review. *Int J Public Health.* 2016;61:847–60. doi:10.1007/s00038-016-0842-8.
  32. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2001. *Epidemiol Bull.* 2001;28:203–215.
  33. Hammerschmidt T, Bisanz H, Wutzler P. Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMR combination vaccine with a two-dose schedule: An economic analysis. *Vaccine.* 2007;25:7307–12. doi:10.1016/j.vaccine.2007.08.017.
  34. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella (Chickenpox) Vaccination. 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/default.htm>. Accessed 6 Sep 2011.
  35. Robert Koch-Institut. Begründung einer zweiten Varizellenimpfung im Kindesalter. *Epidemiol Bull.* 2009 (32):32: 328–336.
  36. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345:656–61. doi:10.1056/NEJMoa003077.
  37. Robert Koch-Institut. Zur Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV). *Epidemiol Bull.* 2011:38–353.
  38. Siedler A, Rieck T, Walter D, Poggensee G, Poethko-Müller C., Reiter S. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers - the German experience. *Euro Surveill.* 2012; 17(17):pii=20152. 2012. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20152>. Accessed 16 Jan 2015.
  39. Robert Koch-Institut. AGM/V: Masern-Sentinel (AGM) wird durch Sentinel der Varizellen ergänzt: Sentinel-Surveillance der Varizellen startet im April 2005. *Epidemiol Bull.* 2005 (13):13: 111–112. doi:10.25646/4172.
  40. Bundesministerium für Gesundheit: Gesetz zur Durchführung der Internationalen Gesundheitsvorschriften (2005) und zur Änderung weiterer Gesetze vom 21. März 2013. In: *Bundesgesetzblatt; Jahrgang 2013 Teil I Nr. 15, ausgegeben zu Bonn am 28. März 2013.* p. 581.
  41. Arbeitsgemeinschaft Varizellen am Robert Koch-Institut. Aktuelles aus der AGV: Beendigung und Evaluation des Sentinels. 21. Februar 2018. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/varizellen/varizellen\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/varizellen/varizellen_node.html). Accessed 25 Jan 2020.
  42. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M. Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS).



Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50:851–62.  
doi:10.1007/s00103-007-0248-0.

43. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Maserngrundimmunisierung gemäß STIKO-Empfehlungen nach Geburtsjahrgängen anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten von 2009 bis 2014. 2016. <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=76>. Accessed 26 Dec 2016.
44. World Health Organisation. The WHO position paper on varicella vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 1998;73:241–8.
45. IEA European Epidemiological Association. Good Epidemiological Practice (GEP): Proper Conduct in Epidemiological Research. 2007. <http://ieaweb.org/good-epidemiological-practice-gep/>. Accessed 9 Jan 2018.
46. Hak E, Schönbeck Y, Melker H de, van Essen GA, Sanders EAM. Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine.* 2005;23:3103–7. doi:10.1016/j.vaccine.2005.01.074.
47. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine.* 2014;32:2150–9. doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.081.
48. Tabacchi G, Costantino C, Napoli G, Marchese V, Cracchiolo M, Casuccio A, Vitale F. Determinants of European parents' decision on the vaccination of their children against measles, mumps and rubella: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1909–23. doi:10.1080/21645515.2016.1151990.
49. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine.* 2010;28:4235–48. doi:10.1016/j.vaccine.2010.04.052.
50. Streng A, Liese J. Varicella Zoster Virus Infection: Surveillance of Hospitalizations and Complications, Incidence and Vaccine Coverage in Children and Adolescents of Bavaria, Germany 2006-2011. Final report 2012, Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro). (Unpublished)
51. Hagemann C, Streng A, Seeger K, Liese JG. Varizellenimpfraten und mögliche Einflussfaktoren - ein Vergleich in zwei bayerischen Städten: In: Berichtsband zur 4. Nationalen Impfkonzferenz, June 18-19, 2015, Berlin, Germany. HG: Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin; Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie.
52. Streng A, Grote V, Rack-Hoch A, Liese JG. Decline of Neurologic Varicella Complications in Children During the First Seven Years After Introduction of Universal Varicella Vaccination in Germany, 2005-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:79–86. doi:10.1097/INF.0000000000001356.
53. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt H-J, Kries R von. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006;25:507–12. doi:10.1097/01.inf.0000222413.47344.23.
54. Marshall GS, Happe LE, Lunacsek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, Russell A. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J (The Pediatric infectious disease journal).* 2007;26:496–500. doi:10.1097/INF.0b013e31805d7f17.

55. Maman K, Zöllner Y, Greco D, Duru G, Sendyona S, Remy V. The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2132–41. doi:10.1080/21645515.2015.1044180.
56. Kurosky SK, Davis KL, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13:2494–502. doi:10.1080/21645515.2017.1362515.
57. Robert Koch-Institut. Gemeinsamer Varizellen-Workshop von AGMV und BaVariPro. *Epidemiol Bull.* 2010 (8):8: 69-75.
58. Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill.* 2010;15.
59. Spackova M, Muehlen M, Siedler A. Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29:884–6. doi:10.1097/INF.0b013e3181e2817f.
60. Waldhoer T, Haidinger G, Vutuc C, Haschke F, Plank R. The impact of sociodemographic variables on immunization coverage of children. *Eur J Epidemiol.* 1997;13:145–9. doi:10.1023/a:1007359632218.
61. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: a critical review. *Soc Sci Med.* 2014;112:1–11. doi:10.1016/j.socscimed.2014.04.018.
62. Nagaraj A. Does qualitative synthesis of anecdotal evidence with that from scientific research help in understanding public health issues: a review of low MMR uptake. *Eur J Public Health.* 2006;16:85–8. doi:10.1093/eurpub/cki058.
63. Storr C, Sanftenberg L, Schelling J, Heining U, Schneider A. Measles Status-Barriers to Vaccination and Strategies for Overcoming Them. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:723–30. doi:10.3238/arztebl.2018.0723.
64. Siedler A, Hecht J, Rieck T, Tolksdorf K, Hengel H. Die Varizellenimpfung in Deutschland. Eine Zwischenbilanz mit Blick auf die Masern-Mumps-Röteln- (MMR-)Impfung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56:1313–20. doi:10.1007/s00103-013-1789-z.
65. Roggendorf H, Freynik P, Hofmann F. Erfolgreiche Strategie zur Verbesserung der Impfraten bei Jugendlichen. *Gesundheitswesen.* 2011;73:499–503. doi:10.1055/s-0030-1255085.
66. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). DEGAM-Positionspapier zur Impfpflicht: Masernimpfungen sind die gesellschaftliche Verantwortung aller, für eine Verpflichtung fehlt indes die Notwendigkeit. Berlin; 2019.
67. Betsch C, Böhm R. Detrimental effects of introducing partial compulsory vaccination: Experimental evidence. *Eur J Public Health.* 2016;26:378–81. doi:10.1093/eurpub/ckv154.
68. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Kindertagesbetreuung Kompakt. Ausbaustand und Bedarf 2016; January 2017.
69. Gesetz zur Förderung von Kindern unter drei Jahren in Tageseinrichtungen und in Kindertagespflege (Kinderförderungsgesetz - KiföG). In: *Bundesgesetzblatt; Jahrgang 2008, Teil I Nr 57, ausgegeben zu Bonn am 15. Dezember 2008.*
70. King CL, Leask J. Parental disease prevention health beliefs and triggers for keeping children home from childcare—a qualitative study in Sydney, Australia. *Child Care Health Dev.* 2018;44:326–31. doi:10.1111/cch.12481.

71. [Kein Autor gelistet]. Brandenburg will Masern-Impfpflicht einführen. 12.04.2019. <https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/brandenburg-beschliesst-masern-impfpflicht-in-kitas-a-1262540.html>. Accessed 24 Jun 2019.
72. van Lier A, van der Maas NAT, Rodenburg GD, Sanders EAM, Melker HE de. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:85. doi:10.1186/1471-2334-11-85.
73. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, Heininger U. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.* 2005;164:366–70. doi:10.1007/s00431-005-1637-8.
74. Bozzola E, Quondamcarlo A, Krzysztofiak A, Pandolfi E, Lancella L, Tozzi A. Haematological complications in otherwise healthy children hospitalized for varicella. *Vaccine.* 2011;29:1534–7. doi:10.1016/j.vaccine.2010.12.095.
75. Glode Helmuth I, Broccia MD, Glenthøj JP, Harder K, Jensen L, Linstow M-L von, et al. Children Hospitalized With Varicella in Denmark: Sensitivity of the National Patient Register. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017;36:31–5. doi:10.1097/INF.0000000000001347.
76. Robert Koch-Institut. Epidemiologie der Rotavirus-Erkrankungen in Deutschland im Zeitraum von 2001 bis 2011. *Epidemiol Bull.* 2012;44:441-449.
77. Andrade AL, da Silva Vieira MA, Minamisava R, Toscano CM, Lima Souza MB de, Fiaccadori F, et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in Brazil: A case-control study. *Vaccine.* 2018;36:479–83. doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.011.
78. Baxter R, Ray P, Tran TN, Black S, Shinefield HR, Coplan PM, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: A 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics.* 2013;131:e1389-96. doi:10.1542/peds.2012-3303.
79. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed 6 Mar 2019.
80. Paul KT, Loer K. Contemporary vaccination policy in the European Union: Tensions and dilemmas. *J Public Health Policy.* 2019;40:166–79. doi:10.1057/s41271-019-00163-8.
81. Marshall H, Ryan P, Robertson D. Uptake of varicella vaccine—a cross sectional survey of parental attitudes to nationally recommended but unfunded varicella immunisation. *Vaccine.* 2005;23:5389–97. doi:10.1016/j.vaccine.2005.05.033.
82. Leung J, Broder KR, Marin M. Severe varicella in persons vaccinated with varicella vaccine (breakthrough varicella): A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:391–400. doi:10.1080/14760584.2017.1294069.

## **9 Finanzielle Unterstützung des Bayerischen Varizellen-Surveillance Projektes**

Das Bayerische Varizellen-Surveillance Projekt (BaVariPro) wurde als ‚investigator-initiated study‘ von der Firma GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals (Rixensart, Belgien) mit einem ‚unconditional grant‘ finanziell unterstützt. Mögliche Interessenkonflikte der einzelnen Autoren sind in den jeweiligen Publikationen angegeben.

# Anlagen

---

## **I. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Menschen bedanken, die zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater und Erstgutachter meiner Arbeit, Prof. Dr. Alexander Krämer, der bis 2017 als Leiter der Arbeitsgruppe 2 „Bevölkerungsmedizin und Versorgungsforschung“ an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld tätig war und weiterhin als Senior Professor an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften forscht. Er hat nach meinem Wechsel an die Universitätskinderklinik Würzburg und der damit verbundenen Neuausrichtung meines Dissertationsthemas meine Betreuung übernommen und mir stets unterstützend und mit fachkundigem Rat zur Seite gestanden.

Mein besonderer Dank geht an Prof. Dr. Johannes G. Liese, der sich als Leiter der Forschungsgruppe „Pädiatrische Infektiologie und Immunologie“ an der Universitätskinderklinik in Würzburg bereit erklärt hat, als Zweitgutachter meines Dissertationsvorhabens zur Verfügung zu stehen. Das Bayerische Varizellen-Surveillance Projekt, das Grundlage für meine Arbeit ist, wurde unter seiner Leitung entwickelt und durchgeführt. Durch seine thematische Nähe zu meiner Arbeit hat er mich mit seinem Fachwissen und seiner Erfahrung in besonderer Weise durch diese Jahre begleitet und gefördert. In gleicher Weise möchte ich mich bei PD Dr. Andrea Streng ganz herzlich bedanken, die mich durch alle Phasen meiner Arbeit begleitet hat und ohne die mein Dissertationsvorhaben sicherlich nicht zu diesem Abschluss gelangt wäre.

Ich möchte mich ebenfalls bei Prof. Dr. Oliver Razum, Leiter der Arbeitsgruppe 3 „Epidemiologie & International Public Health“ an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bielefeld und Dekan der Fakultät für Gesundheitswissenschaften, sehr bedanken für seine Bereitschaft, als Drittgutachter und Mitglied der Prüfungskommission zu fungieren.

Des Weiteren möchte ich mich ebenso herzlich bei den beiden Statistikerinnen bedanken, die mir bei vielen statistischen Fragen und Überlegungen immer geholfen haben und mich in meinem Vorgehen bestätigt haben: Dr. Karin Seeger und Dr. Anja Bauerfeind.

Für die Korrekturen in Bezug auf die englische Sprache und das Lektorat meiner Arbeit möchte ich mich bei Dr. Suzanne Reed und Sandra Krüger bedanken, die mich ebenso unterstützt haben durch Zuspruch und Interesse an meiner Forschung.

Zu guter Letzt darf natürlich auch der Dank an meine Kinder und meine Eltern nicht fehlen: an erstere wegen der Toleranz in Bezug auf unzählige Abende und Wochenenden vor dem Computer und an letztere, weil sie immer daran geglaubt haben, dass ich eines Tages fertig werde.

Vielen Dank an alle fürs Rücken stärken, Mut machen, Zeit nehmen - für eure Anregungen und eure Kritik und euer Vertrauen!

## **II. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere an Eides statt durch meine eigene Unterschrift, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und alle Stellen, die wörtlich oder annähernd wörtlich aus Veröffentlichungen genommen sind, als solche kenntlich gemacht habe. Die Versicherung bezieht sich auch auf in der Arbeit gelieferte Zeichnungen, Skizzen, bildliche Darstellungen und dergleichen.

Des Weiteren versichere ich, dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde und ich bisher auch keine weiteren Versuche zur Promotion unternommen habe.

Berlin, den

---

(Christine Hagemann)

### III. Publikationsliste der Kandidatin

#### Veröffentlichungen in Fachzeitschriften (peer-reviewed)

- Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. BMC Infect Dis (BMC infectious diseases). 2013;13:303. doi:10.1186/1471-2334-13-303.
- Barnett C, Hagemann C, Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Fertility and combined oral contraceptives - unintended pregnancies and planned pregnancies following oral contraceptive use - results from the INAS-SCORE study. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2016;1–7. doi:10.1080/13625187.2016.1241991.
- Segerer FJ, Seeger K, Maier A, Hagemann C, Schoen C, van der Linden M, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. Pediatr Pulmonol 2016. doi:10.1002/ppul.23562.
- Hagemann C, Seeger K, Krämer A, Liese JG, Streng A. Entwicklung der Varizellen-Impfraten und mögliche Einflussfaktoren auf die Impfscheidung der Eltern im Raum München in den Jahren 2009–2011 nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung. Gesundheitswesen. 2017;79:286–95. doi:10.1055/s-0042-100726.
- Hagemann C, Streng A, Kraemer A, Liese JG. Heterogeneity in coverage for measles and varicella vaccination in toddlers - analysis of factors influencing parental acceptance. BMC Public Health. 2017;17:724. doi:10.1186/s12889-017-4725-6.
- Hagemann C, Krämer A, Grote V, Liese JG, Streng A. Specific Varicella-Related Complications and Their Decrease in Hospitalized Children after the Introduction of General Varicella Vaccination: Results from a Multicenter Pediatric Hospital Surveillance Study in Bavaria (Germany). Infect Dis Ther 2019. doi:10.1007/s40121-019-00273-6.

#### Bücher/Buchkapitel

- Breckenkamp, J; Razum, O; Eißner, R; Hagemann, C; Reitmeier, P (2008): 5.4 Wirtschaft und Beschäftigung, Good Governance. In: Oliver Razum (Hg.): Kindergesundheit in Entwicklungsländern. Frankfurt am Main: Lang (Challenges in public health, 56), S. 149–192.
- Breckenkamp, J; Reitmeier, P; Hagemann, C; Razum, O (2008): 5.5 Umwelt und Infrastruktur. In: Oliver Razum (Hg.): Kindergesundheit in Entwicklungsländern. Frankfurt am Main: Lang (Challenges in public health, 56), S. 193–208.
- Hagemann, C; Ulrich, RE.; Schäfer, M; Tiller, D (2014): Der zukünftige Bedarf für Rehabilitationsleistungen unter dem Einfluss des demografischen Wandels in Sachsen bis 2025. Aachen: Shaker (Gesundheitswissenschaften).
- Hagemann, C (2018): Sturzrisiko und Sturzangst bei älteren Menschen in Deutschland. Einflussfaktoren und Prognose über die zukünftigen Auswirkungen des demografischen Wandels. 1. Auflage. München: Studylab (Pflege).



## Veröffentlichte Abstracts (peer-reviewed)

- Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:  
Pleuraempyeme im Kindesalter in Deutschland – Erste Ergebnisse zur Erregerdiagnostik aus der ESPED Studie. 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 19-21, 2012. Mannheim, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2012/index.htm?main=6>
- Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:  
Pleuraempyeme im Kindesalter in Deutschland – Erste Ergebnisse zum therapeutischen Management aus der ESPED Studie. 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 19-21, 2012. Mannheim, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2012/index.htm?main=6>.
- Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.: Paediatric Parapneumonic Empyema in Germany – First Results on Microbiological Diagnosis from a Nationwide Surveillance Study. European Society for Paediatric Infectious Diseases 2012, 30th annual meeting, May 8-12, 2012. Thessaloniki, Greece. Online verfügbar unter [https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive\\_aem](https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive_aem).
- Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.: Paediatric Parapneumonic Empyema in Germany – First Results on Therapeutical Management from a Nationwide Surveillance Study. European Society for Paediatric Infectious Diseases 2012, 30th annual meeting, May 8-12, 2012. Thessaloniki, Greece. Online verfügbar unter [https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive\\_aem](https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive_aem).
- Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:  
Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme (PPE/PE) im Kindesalter – bakterielles Erregerspektrum aus der deutschlandweiten ESPED Studie 2010-2012. 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), September 13-16, 2012. Hamburg, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2012/index.htm?main=7>.
- Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:  
Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme (PPE/PE) im Kindesalter – therapeutisches Management aus der deutschlandweiten ESPED Studie 2010-2012. Abstracts der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), September 13-16, 2012. Hamburg, Germany. Monatsschr Kinderheilkd 160 (S1):1-261.
- Segerer F, Hagemann C, Keller S, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese J (2013): Therapeutisches Management bei Parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen (PPE) im Kindesalter–Ergebnisse aus der ESPED Studie 2010-2012. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2013/index.htm?main=6>.
- Streng A; Hagemann C; Hanke S; Liese JG (2013): Varizellenimpfung in Bayern – Auswirkungen der STIKO-Empfehlung zur MMRV-Impfung. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2013/index.htm?main=6>.

- Hagemann C; Streng A; Grote, V.; Seeger K; Liese JG: Entwicklung der Varizellen-Durchimpfungsraten in München 2006 bis 2011 Ergebnisse aus dem Bayerischen Varizellen-Surveillance-Projekt (BaVariPro). 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2013/index.htm?main=6>.
- Keller S; Hagemann C; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.: Pneumokokken-assoziierte Pleuraempyeme in Deutschland- Ergebnisse der ESPED Studie 2010-2012. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/dynamic/de/meetings/dgpi2013/index.htm?main=6>.
- Hagemann C; Streng A.; Seeger, K.; Grote, V.; Liese JG: Entwicklung der Varizellen-Durchimpfungsraten in München 2006 bis 2011 Ergebnisse aus dem Bayerischen Varizellen-Surveillance-Projekt (BaVariPro). Berichtsband zur 3. Nationalen Impfkonzferenz, May 15-16, 2013. Munich, Germany. Hg. v. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege.
- Streng A; Hagemann C; Hanke S; Liese JG: Varizellenimpfung in Bayern – Auswirkungen der STIKO-Empfehlung zur MMRV-Impfung. Berichtsband zur 3. Nationalen Impfkonzferenz, May 15-16, 2013. Munich, Germany. Hg. v. Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege.
- Segerer F, Hagemann C, Keller S, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese J: Parapneumonic Empyema in Children in Germany – Results on Therapeutical Management from a Nationwide Surveillance Study. European Society for Paediatric Infectious Diseases 2013, 31st annual meeting, May 28 - June 01, 2013. Milan, Italy. Online verfügbar unter [https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive\\_aem](https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive_aem).
- Liese, J. G.; Prifert, C; Hagemann, C; Weissbrich, B; Sauerbrei, A; Streng, A: Distribution of 19 viral pathogens among acute respiratory infections (ARI) in pre-school children in Bavaria (Germany) during the influenza season 2013. European Society for Paediatric Infectious Diseases 2014, 32nd annual meeting, May 12-15, 2014. Dublin, Ireland. Online verfügbar unter [https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive\\_aem](https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive_aem).
- Streng, A; Prifert, C; Hagemann, C; Weissbrich, B; Sauerbrei, A; Liese, JG: Severity of primo- and re-infection with influenza in pre-school children. Preliminary results from a prospective surveillance study. European Society for Paediatric Infectious Diseases 2014, 32nd annual meeting, May 12-15, 2014. Dublin, Ireland. Online verfügbar unter [https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive\\_aem](https://www.espid.org/content.aspx?Group=archives&Page=archive_aem).
- Liese, JG; Prifert, C; Hagemann, C; Weissbrich, B; Sauerbrei, A; Streng, A: Häufigkeit von 19 viralen Erregern von akuten Atemwegserkrankungen bei Kindern im Vorschulalter in Bayern während der Influenza-Saison 2013. Abstracts der 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), September 11-14, 2014. Leipzig, Germany. Monatsschr Kinderheilkd 162 (S2):228-245.
- Hagemann C; Streng A.; Seeger, K.; Liese JG: Varizellenimpfraten und mögliche Einflussfaktoren - ein Vergleich in zwei bayerischen Städten. Berichtsband zur 4. Nationalen Impfkonzferenz, June 18-19, 2015, Berlin, Germany. Hg. v. Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin; Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie

- Bardenheuer, K; Dinger, J; Hagemann, C; Moehner, S; Franke, C: Effectiveness of Different Combined Oral Contraceptives - Final Results from the INAS-SCORE Study. Special Issue: Abstracts of XXI FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics, October 4-9, 2015, Vancouver, Canada. International Journal of Gynecology & Obstetrics 131, vi-x, E1-E638.
- Bardenheuer, K; Dinger, J; Do Minh, T; Hagemann, C; Heinemann, K (2015): Cardiovascular Safety in Users of Different Combined Oral Contraceptives - Final results from the INAS-SCORE Study. European Society of Gynecology (ESG), 11th congress, October 21-24, 2015. Prague, Czech Republic.
- Heinemann, K; Hagemann, C; Moehner, S; Do Minh, T (2015): Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Final Results from the EURAS-IUD Study. European Society of Gynecology (ESG), 11th congress, October 21-24, 2015. Prague, Czech Republic.
- Hagemann, C; Dinger, J; Heinemann, K; Moehner, S; Franke, C: Effectiveness of Different Combined Oral Contraceptives - Final results from the "International Active Surveillance Study - Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" (INAS-SCORE) Study. Abstracts of the 32nd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), July 3-6, 2016, Helsinki, Finland. Human Reproduction 31 (suppl 1):i1-i513.
- Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S: Safety and efficacy of intrauterine devices: Baseline characteristics of 32,022 study participants from the EURAS-LCS12 study. Supplement: Abstracts of the 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 25-28, 2016, Dublin, Ireland. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 25:1-2.
- Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S; Reed, S: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Final Results from the EURAS-IUD 5-Years Study. North American Forum on Family Planning Scientific Abstracts, November 5-7, 2016, Denver, USA. Contraception 94 (4):384.
- Hagemann C; Streng A; Krämer, A; Liese JG: Masern- und Varizellenimpfung: Neben der ärztlichen Empfehlung beeinflussen Region, Schulbildung und Kinderbetreuung die elterliche Akzeptanz. Berichtsband zur 5. Nationalen Impfkonzferenz, May 10-11, 2017. Oldenburg, Germany. Hg. v. Freie Hansestadt Bremen, Die Senatorin für Wissenschaft, Gesundheit und Verbraucherschutz; Nds. Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung.
- Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S; Bauerfeind, A: Safety and efficacy of intrauterine devices: Baseline characteristics of 37,186 study participants from the EURAS-LCS12 study. Book of Abstracts. The 15th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health, May 9-12, 2018. Budapest, Hungary. The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception 23 (sup1):1-143.
- Heinemann, K; Moehner, S; Do Minh, T; Hagemann, C: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Results from the EURAS-IUD 5-Years Study. Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics, October 14-19, 2018. Rio de Janeiro, Brazil. International Journal of Gynecology & Obstetrics 143:i-iv:1-1038.
- Hagemann C, Bauerfeind A, Heinemann K. Safety and effectiveness of intrauterine devices: Gynecological history and sexual behaviour of study participants from the European active surveillance study on LCS12. Special Issue: Abstracts of the 35th International

Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, August 24-28, 2019, Philadelphia, Pennsylvania USA. Pharmacoepidemiology and Drug Safety; 28:5–586.

### **Vorträge und Poster auf wissenschaftlichen Fachtagungen (peer-reviewed)**

Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:

Pleuraempyeme im Kindesalter in Deutschland – Erste Ergebnisse zur Erregerdiagnostik aus der ESPED Studie. Poster presentation at: 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 19-21, 2012. Mannheim, Germany. Awarded with *Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.*

Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:

Pleuraempyeme im Kindesalter in Deutschland – Erste Ergebnisse zum therapeutischen Management aus der ESPED Studie. Poster presentation at: 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 19-21, 2012. Mannheim, Germany.

Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.: Paediatric Parapneumonic Empyema in Germany – First Results on Microbiological Diagnosis from a Nationwide Surveillance Study. Poster presentation at: European Society for Paediatric Infectious Diseases 2012, 30th annual meeting, May 8-12, 2012, Thessaloniki, Greece.

Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.: Paediatric Parapneumonic Empyema in Germany – First Results on Therapeutical Management from a Nationwide Surveillance Study. Poster presentation at: European Society for Paediatric Infectious Diseases 2012, 30th annual meeting, May 8-12, 2012, Thessaloniki, Greece.

Segerer F; Hagemann C; Keller S; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:

Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme (PPE/PE) im Kindesalter – therapeutisches Management aus der deutschlandweiten ESPED Studie 2010-2012. Poster presentation at: 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), September 13-16, 2012. Hamburg, Germany.

Hagemann C; Keller S; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:

Parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme (PPE/PE) im Kindesalter – bakterielles Erregerspektrum aus der deutschlandweiten ESPED Studie 2010-2012. Poster presentation at: 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), September 13-16, 2012. Hamburg, Germany.

Hagemann C; Streng A; Grote, V.; Seeger K; Liese JG: Entwicklung der Varizellen-Durchimpfungsraten in München 2006 bis 2011 Ergebnisse aus dem Bayerischen Varizellen-Surveillance-Projekt (BaVariPro). Poster presentation at: 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany.

Keller S; Hagemann C; Segerer F; Schoen C; van der Linden M; Streng A et al.:

Pneumokokken-assoziierte Pleuraempyeme in Deutschland- Ergebnisse der ESPED Studie 2010-2012. Poster presentation at: 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany.

- Streng A; Hagemann C; Hanke S; Liese JG: Varizellenimpfung in Bayern – Auswirkungen der STIKO-Empfehlung zur MMRV-Impfung. Poster presentation at: 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany.
- Segerer F, Hagemann C, Keller S, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese J: Therapeutisches Management bei Parapneumonischen Pleuraergüssen und Pleuraempyemen (PPE) im Kindesalter–Ergebnisse aus der ESPED Studie 2010-2012. Poster presentation at: 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), April 25-27, 2013. Würzburg, Germany.
- Hagemann C; Streng A; Seeger, K; Grote, V; Liese JG: Entwicklung der Varizellen-Durchimpfungsraten in München 2006 bis 2011 Ergebnisse aus dem Bayerischen Varizellen-Surveillance-Projekt (BaVariPro). Poster presentation at: 3. Nationale Impfkongress, May 15-16, 2013. Munich, Germany.
- Streng A; Hagemann C; Hanke S; Liese JG: Varizellenimpfung in Bayern – Auswirkungen der STIKO-Empfehlung zur MMRV-Impfung. Poster presentation at: 3. Nationale Impfkongress, May 15-16, 2013. Munich, Germany.
- Segerer F, Hagemann C, Keller S, Schoen C, van der Linden M, Streng A, Rose MA, Liese JG: Parapneumonic Empyema in Children in Germany – Results on Therapeutical Management from a Nationwide Surveillance Study. Poster presentation at: European Society for Paediatric Infectious Diseases 2013, 31st annual meeting, May 28 – June 01, 2013. Milan, Italy.
- Liese, JG; Prifert, C; Hagemann, C; Weissbrich, B; Sauerbrei, A; Streng, A: Distribution of 19 viral pathogens among acute respiratory infections (ARI) in pre-school children in Bavaria (Germany) during the influenza season 2013. Poster presentation at: European Society for Paediatric Infectious Diseases 2014, 32nd annual meeting, May 12-15, 2014. Dublin, Ireland.
- Hagemann C; Streng A.; Seeger, K.; Liese JG: Varizellenimpfraten und mögliche Einflussfaktoren - ein Vergleich in zwei bayerischen Städten. Poster presentation at: 4. Nationale Impfkongress, June 18-19, 2015. Berlin, Germany.
- Bardenheuer, K; Dinger, J; Hagemann, C; Moehner, S; Franke, C: Effectiveness of Different Combined Oral Contraceptives - Final Results from the INAS-SCORE Study. Poster presentation at: International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), 31st annual meeting, August 26-30, 2015. Boston, USA.
- Heinemann, K; Reed, S; Hagemann, C; Moehner, S; Do Minh, T: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Final Results from the EURAS-IUD Study. Oral presentation at: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), World Congress, October 4-9, 2015. Vancouver, Canada.
- Bardenheuer, K; Dinger, J; Do Minh, T; Hagemann, C; Heinemann, K: Cardiovascular Safety in Users of Different Combined Oral Contraceptives - Final results from the INAS-SCORE Study. Poster presentation at: European Society of Gynecology (ESG), 11th congress, October 21-24, 2015. Prague, Czech Republic.
- Heinemann, K; Hagemann, C; Moehner, S; Do Minh, T: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Final Results from the EURAS-IUD Study. Poster presentation at: European Society of Gynecology (ESG), 11th congress, October 21-24, 2015. Prague, Czech Republic.

Hagemann, C; Dinger, J; Heinemann, K; Moehner, S; Franke, C: Effectiveness of Different Combined Oral Contraceptives - Final results from the "International Active Surveillance Study - Safety of Contraceptives: Role of Estrogens" (INAS-SCORE) Study. Oral presentation at: European Society of Human Reproduction and Embryology, 32nd Annual Meeting, July 3-6, 2016. Helsinki, Finland.

Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S: Safety and efficacy of intrauterine devices: Baseline characteristics of 32,022 study participants from the EURAS-LCS12 study. Poster presentation at: International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), 32nd annual meeting, August 25-28, 2016. Dublin, Ireland.

Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S; Reed, S: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Final Results from the EURAS-IUD 5-Years Study. Poster presentation at: North American Forum on Family Planning; Annual Meeting November 5-7, 2016. Denver, USA.

Hagemann C; Streng A; Krämer, A; Liese JG: Masern- und Varizellenimpfung: Neben der ärztlichen Empfehlung beeinflussen Region, Schulbildung und Kinderbetreuung die elterliche Akzeptanz. Poster presentation at: 5. Nationale Impfkonzferenz, May 10-11, 2017. Oldenburg, Germany.

Hagemann, C; Streng, A; Kraemer, A; Liese, JG: Varicella and measles vaccination – factors influencing parental decision. Oral presentation at: Symposium "Global health - hot topics for the future", October 20, 2017. Bielefeld. Satellite event of the World Health Summit 2017 (Berlin, October 15-17, 2017). University of Bielefeld, School of Public Health. Bielefeld, Germany.

Hagemann, C; Heinemann, K; Moehner, S; Bauerfeind, A: Safety and efficacy of intrauterine devices: Baseline characteristics of 37,186 study participants from the EURAS-LCS12 study. Poster presentation at: The European Society of Contraception and Reproductive Health, 15th ESC Congress, May 9-12, 2018. Budapest, Hungary.

Heinemann, K; Moehner, S; Do Minh, T; Hagemann, C: Unwanted Pregnancies in Women Using Intrauterine Devices: Results from the EURAS-IUD 5-Years Study. Oral presentation at: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), World Congress, October 14-19, 2018. Rio de Janeiro, Brazil.

Hagemann C, Bauerfeind A, Heinemann K: Safety and effectiveness of intrauterine devices: Gynecological history and sexual behaviour of study participants from the European active surveillance study on LCS12. Poster presentation at: International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), 35th annual meeting, August 24-28, 2019. Philadelphia, USA.

#### **IV. Publikationen der kumulativen Dissertation**

Grundlage dieser kumulativen Dissertation sind vier Publikationen, die als Originalarbeiten zunächst im Peer-Review-Verfahren begutachtet und anschließend in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Drei der Publikationen sind in englischer Sprache verfasst, drei sind Erstautorenschaften und eine Publikation ist eine Koautorenschaft. Alle Publikationen wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J.G. Liese<sup>1</sup> und PD Dr. A. Streng<sup>1</sup> verfasst, bei drei Publikationen war Prof. Dr. A. Krämer<sup>2</sup> beteiligt, bei zwei Publikationen Dr. V. Grote<sup>3</sup> und bei jeweils einer Publikation waren K. Seeger<sup>1</sup> und D. Carr<sup>1</sup> beteiligt.

##### Zugehörigkeiten der beteiligten Autoren

<sup>1</sup> Kinderklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

<sup>2</sup> Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG 2 Bevölkerungsmedizin und biomedizinische Grundlagen, Universität Bielefeld, Bielefeld

<sup>3</sup> Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München, München

- 1) Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 303

### **Abstract**

#### **Background**

In 2004, routine varicella vaccination was recommended in Germany for children 11-14 months of age with one dose, and since 2009, with a second dose at 15-23 months of age. The effects on varicella epidemiology were investigated.

#### **Methods**

Data on varicella vaccinations, cases and complications were collected from annual parent surveys (2006-2011), monthly paediatric practice surveillance (Oct 2006 - Sep 2011; five varicella seasons) and paediatric hospital databases (2005-2009) in the area of Munich (about 238,000 paediatric inhabitants); annual incidences of cases and hospitalisations were estimated.

#### **Results**

Varicella vaccination coverage (1st dose) in children 18-36 months of age increased in two steps (38%, 51%, 53%, 53%, 66% and 68%); second-dose coverage reached 59% in the 2011 survey. A monthly mean of 82 (62%) practices participated; they applied a total of 50,059 first-dose and 40,541 second-dose varicella vaccinations, with preferential use of combined MMR-varicella vaccine after recommendation of two doses, and reported a total of 16,054 varicella cases <17 years of age. The mean number of cases decreased by 67% in two steps, from 6.6 (95%CI 6.1-7.0) per 1,000 patient contacts in season 2006/07 to 4.2 (95%CI 3.9-4.6) in 2007/08 and 4.0 (95%CI 3.6-4.3) in 2008/09, and further to 2.3 (95%CI 2.0-2.6) in 2009/10 and 2.2 (95%CI 1.9-2.5) in 2010/11. The decrease occurred in all paediatric age groups, indicating herd protection effects. Incidence of varicella was estimated as 78/1,000 children <17 years of age in 2006/07, and 19/1,000 in 2010/11. Vaccinated cases increased from 0.3 (95%CI 0.2-0.3) per 1,000 patient contacts in 2006/07 to 0.4 (95%CI 0.3-0.5) until 2008/09 and decreased to 0.2 (95%CI 0.2-0.3) until 2010/11. The practices treated a total of 134 complicated cases, mainly with skin complications. The paediatric hospitals recorded a total of 178 varicella patients, including 40 (22.5%) with neurological complications and one (0.6%) fatality due to varicella pneumonia. Incidence of hospitalisations decreased from 7.6 per 100,000 children <17 years of age in 2005 to 4.3 in 2009, and from 21.0 to 4.7 in children <5 years of age.

#### **Conclusions**

Overall, the results show increasing acceptance and a strong impact of the varicella vaccination program, even with still suboptimal vaccination coverage.

Link zum Volltext: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-303>



- 2) Hagemann C, Seeger K, Krämer A, Liese JG, Streng A. Entwicklung der Varizellen-Impfraten und mögliche Einflussfaktoren auf die Impfscheidung der Eltern im Raum München in den Jahren 2009–2011 nach Einführung der allgemeinen Varizellenimpfung. Gesundheitswesen. Das Gesundheitswesen 2017; 79: 286-295.

### **Zusammenfassung**

#### **Hintergrund und Ziel**

Deutschland führte im Jahr 2004 die generelle Varizellenimpfung (VI) für Kinder im Alter von 11-14 Monaten ein, seit 2009 mit einer zweiten Dosis im Alter von 15-23 Monaten. Mit Einführung des 2-Dosen-Schemas wurde auch in Bayern der zuvor kaum verwendete Kombinationsimpfstoff MMRV erstattungsfähig. Wir untersuchten die Impfraten sowie Einflussfaktoren auf die Entscheidung der Eltern zur VI im Raum München von 2009 bis 2011 im Rahmen des „Bayerischen Varizellen-Surveillance-Projektes“ (2006-2011).

#### **Methodik**

Querschnittsstudie mit Elternbefragung einer jährlichen Zufallsstichprobe von je 600 Kindern im Alter von 18-36 Monaten in München, zum Impfstatus des Kindes für Varizellen und Masern, soziodemografischen Faktoren, sowie zur Einstellung der Eltern zur VI.

#### **Ergebnisse**

Im Beobachtungszeitraum 2009-2011 stiegen die Varizellen-Impfraten für die erste Dosis von 53% (2009) auf 68% (2011) und für die zweite Dosis von 29% (2009) auf 59% (2011). Die zum Vergleich erhobene Masernimpfrate lag 2009-2011 bei 88%-91%. 2009 hatten 51% der geimpften Kinder die Erstimpfung mit dem Kombinationsimpfstoff MMRV erhalten; im Jahr 2011 94% ( $p < 0.001$ ). 2009 bewerteten 27% der Eltern die VI als überflüssig, dieser Anteil reduzierte sich bis 2011 auf 15%. Die Empfehlung des Kinderarztes war der wichtigste, durchgehend signifikante Einflussfaktor auf die Impfscheidung (adjustierte OR 11,5; 95% KI 3,6-36,3 (2009), 26,7; 95% KI 5,4-132,2 (2010) und 12,7; 95% KI 3,9-41,4 (2011)).

#### **Schlussfolgerung**

Die Varizellen-Impfrate (erste Dosis) stieg von 2009 bis 2011 um weitere 15 Prozentpunkte auf 68% an, parallel zur zunehmenden Verwendung von MMRV. Trotz steigender Akzeptanz lag die Varizellen-Erstimpfungsrate jedoch auch 2011 noch deutlich unter der Impfrate für Masern. Die Empfehlung des Kinderarztes zur VI war konsistent in allen Erhebungsjahren der wichtigste Einflussfaktor auf die Impfscheidung der Eltern. Um mögliche negative Effekte, wie einen Anstieg des mittleren Erkrankungsalters zu vermeiden, ist das Erreichen höherer Impfraten notwendig. Hierfür sind weitere Informationsmaßnahmen für Eltern und Kinderärzte dringend erforderlich.

Link zum Volltext: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0042-100726>

- 3) Hagemann C, Streng A, Kraemer A, Liese JG. Heterogeneity in coverage for measles and varicella vaccination in toddlers - analysis of factors influencing parental acceptance. *BMC Public Health* 2017; 17: 724

### **Abstract**

#### **Background**

In 2004, routine varicella vaccination was introduced in Germany for children aged 11-14 months. Routine measles vaccination had already been introduced in 1973 for the same age group, but coverage is still too low (<95%) in some areas to eliminate measles. The present study assessed varicella and measles vaccination coverage and determinants of parental acceptance in two study regions, situated in Northern and Southern Bavaria (Germany).

#### **Methods**

From 2009 to 2011, annual cross-sectional parent surveys were performed on random samples of 600 children aged 18-36 months in the Bavarian regions of both Munich and Würzburg. Logistic regression models were used to identify factors associated with varicella and measles vaccination.

#### **Results**

In 2009, 2010 and 2011, vaccination coverage was lower in Munich than in Würzburg, for both varicella (Munich 53%, 67%, 69%; Würzburg 72%, 81%, 83%) and for measles (Munich 88%, 89% and 91%, Würzburg 92%, 93% and 95%). Recommendation by the physician was the main independent factor associated with varicella vaccination in both regions (adjusted odd ratios (OR) with 95% confidence interval (CI): Munich OR 19.7, CI 13.6–28.6; Würzburg OR 34.7, CI 22.6–53.2). Attendance at a childcare unit was positively associated with a higher acceptance of varicella vaccination in Munich (OR 1.5, CI 1.1–2.2). Regarding measles vaccination, attendance at a childcare unit was positively associated in both regions (Munich OR 2.0; CI 1.3–3.0; Würzburg OR 1.8; CI 1.1–3.1), and a higher level of parental school education was negatively associated in Würzburg (OR 0.5, CI 0.3–0.9).

#### **Conclusions**

Vaccination rates differed between regions, with rates constantly higher in Würzburg. Within each region, vaccination rates were lower for varicella than for measles. Measles vaccination status was mainly dependent upon socio-demographic factors (attendance at a childcare unit, parental school education), whereas for the more recently introduced varicella vaccination recommendation by the physician had the strongest impact. Hence, different strategies are needed to further improve vaccination rates for both diseases.

Link zum Volltext: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4725-6>

4) Hagemann C, Krämer A, Grote V, Liese JG, Streng A. Specific Varicella-Related Complications and Their Decrease in Hospitalized Children after the Introduction of General Varicella Vaccination: Results from a Multicenter Pediatric Hospital Surveillance Study in Bavaria (Germany). *Infect Dis Ther* 2019;8,597–611.

## **Abstract**

### **Background**

Universal varicella vaccination (UVV) for children introduced in Germany in 2004 resulted in a strong overall decline of varicella-related hospitalizations (VRH). We investigated the incidence of specific types of varicella-related complications (VRC) in hospitalized children and the impact of UVV on VRC during the first 7 years of UVV.

### **Methods**

Children <17 years of age hospitalized with an ICD-10-based (International Classification of Diseases, 10th Revision) discharge diagnosis of varicella were identified as VRH in paediatric hospitals in Bavaria by annual standardized data queries on the hospital databases (2005-2011). For each VRH, the hospitals reported basic demographic data, duration of hospital stay, all diagnostic and procedural codes, and outcome. VRC were reported overall, per year, and by immune status. Complication rates were calculated as mean number per complication category per hospital and per year; VRC trends over time were assessed by linear regression.

### **Results**

Between 78% (2005) and 61% (2011) of Bavarian hospitals participated and reported a total of 1263 VRHs. Specific VRC were reported in 954 (76%) of all children. Complication rates per hospital and year decreased from 6.7 [95% Confidence Interval (CI): 5.1-8.3] in 2005 to 1.5 (95% CI: 0.8-2.3) in 2011, with the strongest reduction by 90% in children <5 years of age from 5.3 (95% CI: 4.0-6.6) in 2005 to 0.5 (95% CI: 0.1-0.9) in 2011. Significant decreases were observed for children with upper respiratory tract (URT, by 97%), lower respiratory tract (LRT, by 90%), skin (by 81%), gastrointestinal (by 78%) and neurological (by 65%) VRC. Forty-eight children with VRCs were immunocompromised; their annual rate decreased by 87%.

### **Discussion**

Corresponding to increasing varicella vaccination coverage in the population, the incidence of VRC decreased by 77% from 2005 to 2011, with the most substantial decrease in the target group for UVV.

### **Conclusion**

Within 7 years, UVV in Germany led to a decrease of about 77% of all types of VRCs, with the highest reductions observed for VRCs of the respiratory tract.

Link zum Volltext: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-019-00273-6>