

Aus dem Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie

DISSERTATION

**Sekundärdatenanalysen zur Berechnung von Impfquoten
im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter sowie zur
Bestimmung der Impfeffektivität am Beispiel der
Varizellenimpfung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Thorsten Rieck
aus Wolfsburg

Datum der Promotion: 4. März 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
1.1	Abstract (Deutsche Fassung).....	4
1.2	Abstract (Englische Fassung)	5
1.3	Hintergrund.....	6
1.3.1	Empfohlene Kinderschutzimpfungen.....	6
1.3.2	Die HPV-Impfung für Kinder und Jugendliche.....	6
1.3.3	Jüngere Impfempfehlungen für Erwachsene: Masern und Pertussis.....	7
1.3.4	Aufnahme der Varizellenimpfung in den nationalen Impfkalender.....	7
1.3.5	Datenquellen zur Impfinanspruchnahme.....	8
1.3.6	Implementierung der KV-Impfsurveillance.....	8
1.3.7	Ziel der Promotionsarbeit.....	8
1.4	Methodik.....	9
1.4.1	Datenbasis.....	9
1.4.2	Studienpopulationen in Kohortenanalysen zur Untersuchung von Impfungen im Kindes- und Jugendalter	10
1.4.3	Anzahlen geimpfter Erwachsener und Bezugsgrößen	11
1.4.4	Statistische Analysen.....	12
1.4.5	Validierung der Ergebnisse aus KV-Abrechnungsdaten.....	13
1.4.6	Datenschutz und ethische Aspekte.....	14
1.5	Ergebnisse.....	14
1.5.1	Impfquoten bei Kindern.....	14
1.5.2	HPV-Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen.....	16
1.5.3	Masernimpfinzidenz bei Erwachsenen und fachübergreifendes Impfen	17
1.5.4	Pertussisimpfquoten bei Erwachsenen und verpasste Impfcancen.....	18
1.5.5	Impfeffektivität der Varizellenimpfung per Screening-Methode.....	19
1.5.6	Impfeffektivität der Varizellenimpfung aus Zeitreihenanalysen	20
1.6	Diskussion	21
1.6.1	Limitationen	28

1.6.2	Schlussfolgerung	28
1.7	Literaturverzeichnis.....	29
2	Eidesstattliche Versicherung	33
3	Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen.....	34
4	Ausgewählte Publikationen	37
4.1	Publikation 1	37
4.2	Publikation 2.....	47
4.3	Publikation 3.....	54
4.4	Publikation 4.....	66
4.5	Publikation 5.....	74
5	Lebenslauf	85
6	Komplette Publikationsliste.....	87
6.1	Publikationen in Fachzeitschriften mit Peer-Review.....	87
6.2	Weitere Publikationen.....	89
6.3	Kongressbeiträge mit Peer-Review Verfahren	89
7	Danksagung.....	93

1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Abstract (Deutsche Fassung)

In Deutschland entwickelt die Ständige Impfkommission die nationalen Impfeempfehlungen. Zur Evaluierung und gegebenenfalls Anpassung dieser Empfehlungen sind Daten zur Inanspruchnahme von Impfungen und deren epidemiologischen Effekten in der Bevölkerung notwendig. Diese Daten zeigen an, ob Impfziele erreicht wurden und ermöglichen fokussierte Interventionen. Ziel dieser Promotionsarbeit war es, den Stand der Umsetzung von Impfeempfehlungen ausgewählter Impfungen festzustellen, strukturelle Einflussfaktoren der Impfinanspruchnahme zu untersuchen und die Effektivität der Varizellenimpfung zu ermitteln.

Datenbasis waren vertragsärztliche Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). In Kohortenanalysen wurden die individuellen Impf- und Vorsorgehistorien von Kindern und Jugendlichen rekonstruiert und die Anteile der Inanspruchnahme berechnet. Erwachsenenimpfquoten wurden als Anteile Geimpfter an der GKV-Gesamtpopulation berechnet. Assoziationen zwischen der Inanspruchnahme der J1-Jugendvorsorgeuntersuchung und einer HPV-Impfung wurden mittels der Poisson-Regression quantifiziert. Impfeeffektivitäten wurden in *proportional Hazards* Modellen bestimmt.

Mit 24 Monaten waren je nach Impfung bis zu 80% der Kinder empfehlungsgemäß grundimmunisiert, die zweite Masernimpfung nutzten nur 69%. In höherem Alter wurden Impfungen nachgeholt. Die HPV-Impfquoten stiegen im Altersquerschnitt 12-16-jähriger Mädchen von 1,2% auf 36,2%, die J1-Inanspruchnahme betrug maximal 50%. Mit J1-Teilnahme bestand eine bis zu 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine HPV-Impfserie zu beginnen. Jährlich erfolgten 7% der Masernimpfungen Erwachsener als fachübergreifende Leistungen in pädiatrischen Praxen. Die 10-Jahres-Pertussisimpfquote Erwachsener betrug 32,4%. Bei einem Viertel verimpfter Kombinationsimpfstoffe fehlte die empfohlene Pertussiskomponente. Die Impfeeffektivität für eine und zwei Varizellenimpfungen betrug 81,9% und 92,8% und war nicht mit Erstimpfalter oder deren Impfabstand assoziiert. Der Impfschutz nahm im ausgewerteten 8-Jahreszeitraum nicht ab. Ungeimpfte Kinder hatten ein 2-fach höheres Risiko für eine Varizellenkrankung in Regionen niedriger Varizellenimpfquote.

Die Inanspruchnahme von Impfungen erfolgt ungenügend und oftmals nicht zeitgerecht. Dadurch werden Impfziele verfehlt und Bestrebungen der Krankheitskontrolle gefährdet. Legislative Maßnahmen wie ein flächendeckendes Einladungs- und Rückmeldeverfahren für Jugendvorsorgeuntersuchungen könnten ein niedrigschwelliges HPV-Impfangebot unterstützen und die Impfinanspruchnahme in einem jungen Alter fördern. Fachübergreifendes Impfen zeigte in der Masernimpfprävention Erwachsener bisher nur geringe Erfolge. Der Einsatz der empfohlenen höhervalenten Kombinationsimpfstoffe könnte die niedrigen Pertussisimpfquoten bei Erwachsenen verbessern und muss in der impfenden Ärzteschaft stärker kommuniziert werden. Die Analysen zur Varizellenimpfeeffektivität belegen den Nutzen der zweiten Impfdosis und bestätigen das gegenwärtig empfohlene Impfschema einer zweiten Impfung früh nach erster

Dosis. Durch Herdeneffekte profitieren auch Ungeimpfte von der Varizellenimpfung. Im Rahmen der Promotionsarbeit konnten Methoden entwickelt und Daten bereitgestellt werden für die Evaluation einer Vielzahl von Impfempfehlungen, für die nationale und internationale Gesundheitsberichterstattung und für die Akteure der Impfprävention. Mit dem Masernschutzgesetz wurde das System Anfang 2020 verstetigt und als bundesweites Impfmonitoringinstrument gesetzlich verankert.

1.2 Abstract (Englische Fassung)

[Secondary data analysis to calculate vaccination coverage in childhood, adolescence and adulthood and to determine vaccine effectiveness using the example of varicella vaccination]

In Germany, the Standing Committee on Vaccination develops national vaccination recommendations. To evaluate and adapt these recommendations, data on vaccination coverage (VC) and the epidemiological effects are necessary. The aim of this doctoral thesis was to examine the implementation status of selected vaccination recommendations, to investigate structural factors influencing VC and to determine varicella vaccine effectiveness (Var-VE).

Using claims data of statutory health insurance (SHI) accredited physicians, VC and health check uptake among children and adolescents was calculated in cohort analyses and for adults in the total SHI population. Associations between uptake of the J1 check-up for adolescents and HPV vaccination were quantified using Poisson regression. Var-VE was determined in proportional hazards models.

At 24 months, VC was up to 80% and increased at later age. Second dose measles VC was only 69%. HPV-VC increased from 1.2% to 36.2% in cross-sections of 12-16-year-old girls, J1 uptake was a maximum of 50%. With J1 participation, the probability of starting HPV vaccination was up to 7-fold higher. Annually, 7% of adult measles vaccinations are administered by paediatricians. The 10-year pertussis VC among adults was 32.4%. One quarter of administered combination vaccines lacked the recommended pertussis component. Var-VE was 81.9% (one dose) and 92.8% (two doses) and not associated with age at first vaccination or interval between doses. Vaccine-induced protection did not decline over 8 years. Unvaccinated children had a 2-fold higher risk of varicella disease in regions of low varicella VC.

In Germany, vaccine uptake is insufficient and often not timely. With this, vaccination targets are not met and disease control efforts jeopardized. Legislative measures such as a nationwide invitation and reporting process for adolescent check-ups could provide easy access to HPV vaccination offers and promote early vaccine uptake. Multidisciplinary services had limited success in adult measles vaccination. The use of recommended higher-valent combination vaccines could improve low pertussis VC in adults and must be communicated more strongly to the vaccinating professionals. The Var-VE analyses demonstrate the benefit of two doses and confirm the currently recommended vaccination schedule of a second dose early after dose one. Due to herd effects, unvaccinated persons benefit from varicella vaccination. Within the framework of the doctoral thesis, methods were developed and data provided for the evaluation

of a large number of vaccination recommendations, for national and international health reporting and for various stakeholders. Recently, the system transitioned to a nationwide immunization monitoring tool anchored in law.

1.3 Hintergrund

In Deutschland werden Impfeempfehlungen von der Ständigen Impfkommission entwickelt.² Die von der STIKO empfohlenen Impfungen werden mit der Aufnahme in die Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Im Anschluss sind detaillierte Informationen zu ihrer Inanspruchnahme in der Bevölkerung notwendig, um die Impfprogramme und darauf basierende Strategien der Krankheitskontrolle bewerten zu können. Diese Daten ermöglichen zudem die Anpassung der Impfeempfehlungen und die Optimierung ihrer Kommunikation mit den unterschiedlichen Zielgruppen. Neben Basisdaten zum Impfstoff wie Impfstoffsicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs aus klinischen Studien sind für die Erstellung von Impfeempfehlungen und auch ihrer Neubewertung Daten zur Epidemiologie auf Bevölkerungsebene und zu möglichen Effekten bei breiter Anwendung in der Bevölkerung in Deutschland notwendig. Im Rahmen der internationalen Gesundheitsberichterstattung sind die nationalen Impfquoten relevant für die Einstufung der Funktionalität des deutschen Impfsystems und die Beurteilung der Bestrebungen zur Eliminierung und Eradikation verschiedener Zielkrankheiten durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO).³⁻⁵

1.3.1 Empfohlene Kinderschutzimpfungen

Zu Beginn der Promotionsarbeit waren in Deutschland 12 Kinderschutzimpfungen als Standardimpfung empfohlen.⁶ Gemäß dem Impfkalendar sollte die Grundimmunisierung je nach Impfung mit ein bis vier Impfstoffdosen bis zum Alter von 24 Monaten oder früher abgeschlossen sein. Sind die Impfserien unvollständig verabreicht worden, besteht gemäß den Empfehlungen für den Großteil der Impfungen die Möglichkeit der Nachholimpfung auch nach dem zweiten Lebensjahr. Zu den jüngsten Änderungen der Empfehlungen für Kinderschutzimpfungen gehörte die Einführung einer zweiten Impfstoffdosis gegen Varizellen.⁷

1.3.2 Die HPV-Impfung für Kinder und Jugendliche

In der Altersgruppe der Jugendlichen fand jüngst die größte Änderung der Impfeempfehlungen mit der seit Mai 2007 von der STIKO empfohlenen Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) ihren Ausdruck.⁸ Zunächst – und bis zu Beginn der Promotionsarbeit - wurde die Impfung als 3-Dosen Impfschema allen Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Alle verfügbaren HPV-Impfstoffe schützen vor den *high-risk* HPV-Typen 16 und 18, die mit 70% der Fälle von Gebärmutterhalskrebs assoziiert sind.⁹ Bis zu Beginn der Promotionsarbeit waren keine bundesweiten Daten zu HPV-Impfquoten in Deutschland verfügbar. Während in manchen Ländern der Zugang zur Impfung über schulbasierte Impfprogramme erleichtert wird, müssen in Ländern ohne solche Schulprogramme Alternativen gefunden werden, die Impfung niedrigschwellig anbieten zu können.¹⁰ Die empfohlenen Zeitpunkte der Kinderschutzimpfungen

in Deutschland sind mit den Zeitfenstern der Routine-Vorsorgeuntersuchungen („U-Untersuchungen“) synchronisiert. Die Jugendvorsorgeuntersuchung J1 wird mit 12 bis 14 Jahren durchgeführt und könnte damit auch für ein Angebot zur HPV-Impfung genutzt werden.

1.3.3 Jüngere Impfeempfehlungen für Erwachsene: Masern und Pertussis

Zu den jüngeren Änderungen im Impfkalender der Erwachsenen zählen die Einführung einer Masern- und einer Pertussisimpfung. Allen nach 1970 geborenen ≥ 18 -Jährigen wird seit 2010 eine einmalige Impfung gegen Masern empfohlen, wenn sie bisher nicht oder nur einmal in der Kindheit gegen Masern geimpft wurden oder ihr Masernimpfstatus unklar ist.¹¹ Daten zur Inanspruchnahme der Impfung seit dieser Empfehlung sind nicht verfügbar. Zur Schließung von Impflücken bei Erwachsenen wird im Nationalen Aktionsplan 2015-2020 zur Elimination der Masern und Röteln das fachübergreifende Impfen vorgeschlagen, insbesondere das Impfen von Eltern in der pädiatrischen Praxis und von Männern in der gynäkologischen Praxis.⁴ Daten zur Nutzung des fachübergreifenden Masernimpfens bei Erwachsenen liegen nicht vor.

Die Impfung mit azellulärem Pertussisimpfstoff wird von der STIKO Erwachsenen seit dem Jahr 2009 empfohlen.¹² Ziel ist die Reduktion der Pertussis-assoziierten Krankheitslast bei Erwachsenen und indirekt bei ungeschützten Kontakten, insbesondere bei Säuglingen. Ein monovalenter Impfstoff ist nicht verfügbar. Die Impfung wird als einmalige, mit der nächstfälligen, alle 10 Jahre empfohlenen Tetanus-Diphtherie-Impfung als Kombinationsimpfung empfohlen. Die Datenlage zur Anzahl Erwachsener, die in einem 10-Jahres-Zeitraum eine Pertussisimpfung erhalten haben, ist sehr begrenzt und deckt nur zum Teil den Zeitraum der geänderten Impfeempfehlung ab.^{13,14} Aktuelle Daten zur Inanspruchnahme sind jedoch notwendig, um die Umsetzung dieser Empfehlung bewerten und sie gegebenenfalls anpassen zu können.

1.3.4 Aufnahme der Varizellenimpfung in den nationalen Impfkalender

Deutschland ist eines der wenigen Länder, in denen die Varizellenimpfung aktuell empfohlen wird.¹⁵⁻¹⁷ Seit dem Jahr 2004 war die STIKO-Empfehlung für eine einzelne Impfstoffdosis für Kinder im Alter von 11 bis 14 Monaten ausgesprochen. Für die Impfung waren zunächst zwei monovalente Impfstoffe verfügbar. Ab 2006 stand ein mit dem Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff (MMR) kombinierter MMR-Varizellen-Impfstoff (MMRV) zur Verfügung, der in einem 2-Dosen-Impfschema zu verabreichen war. Ab 2009 galt unabhängig vom verwendeten Impfstoff ein universelles 2-Dosen-Impfschema, zunächst mit einem empfohlenen Impfalter von 15-23 Monaten für die zweite Dosis. Aufgrund eines erhöhten Fieberkrampftrisikos bei Erstimpfung mit dem MMRV-Impfstoff sollen seit 2011 der MMR-Impfstoff und der monovalente Varizellenimpfstoff in zwei separaten Injektionen verabreicht werden.¹⁸ Seit 2020 empfiehlt die STIKO ein enger gefasstes Impfalter von 11 Monaten (erste Dosis) und 15 Monaten (zweite Dosis).¹⁹ Nachholimpfungen werden bis zum Alter von 17 Jahren empfohlen. Mit der Empfehlung von zwei Impfstoffdosen kündigte die STIKO gleichzeitig die Evaluation der Empfehlung für das Jahr 2013 an.²⁰ Seinerzeit blieben jedoch Fragen zur Dauer des Impfschutzes bei zwei Dosen, zum optimalen Impfalter für die zweite Dosis und zu potentiellen Unterschieden zwischen

monovalenten und kombinierten Impfstoffen offen. Daten zur Impfeffektivität von zwei Impfstoffdosen waren für Deutschland auf Bevölkerungsebene bisher nicht verfügbar.

1.3.5 Datenquellen zur Impfinanspruchnahme

Alle verabreichten Impfungen werden durch die impfende Ärzteschaft üblicherweise im Impfausweis dokumentiert. Daten zur Impfinanspruchnahme stammen aus unterschiedlichen Quellen.^{21,22} Bis zum Beginn dieser Promotionsarbeit waren die seit dem Jahr 2001 im Rahmen der Schuleingangsuntersuchungen auf Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) durchgeführten Datenerhebungen zum Impfstatus die einzige gesetzlich festgelegte systematische Quelle zur dauerhaften Erhebung bundesweiter Impfdaten.²³ Impfungen, die jenseits des Alters von 4 bis 7 Jahren bei Schuleingangsuntersuchung empfohlen sind bzw. in Anspruch genommen werden, können in diesem System nicht erfasst werden. Da das Alter bei verabreichter Impfung in den meisten Fällen nicht erfasst und übermittelt wird, liefern die Daten aus den Schuleingangsuntersuchungen keine Informationen zur zeitgerechten Gabe von Impfungen.

Während der Promotionsarbeit und auch weiterhin fortführend wurden die für Kinder, Jugendliche und Erwachsene berechneten Impfquoten und deren Aktualisierungen in regelmäßig veröffentlichten, umfassenden nationalen Berichten zum regionalen und bundesweiten Impfstatus verfügbar gemacht.^{24,25}

1.3.6 Implementierung der KV-Impfsurveillance

In 2004 wurde vom Robert Koch-Institut in einem Gemeinschaftsvorhaben mit den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) die KV-Impfsurveillance implementiert, in der vertragsärztliche Abrechnungsdaten die Grundlage für Sekundärdatenanalysen darstellen. Bis zu Beginn der Promotionsarbeit lagen Ergebnisse zur Impfinanspruchnahme für die Varizellenimpfung in einigen KV-Regionen für zwei Geburtsjahrgänge vor sowie Influenza-Impfquoten mehrerer Influenza-Saisons bei Senioren.^{26,27} In allen bis dahin durchgeführten Arbeiten der KV-Impfsurveillance wurden Impfquoten nicht innerhalb geschlossener Kohorten berechnet, sondern die abgerechneten Impfungen auf feste, externe Bezugsgrößen aus der GKV-Versichertenstatistik verwendet.

1.3.7 Ziel der Promotionsarbeit

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, i) den Stand der Umsetzung von STIKO-Impfempfehlungen ausgewählter Impfungen festzustellen, ii) strukturelle Einflussfaktoren der Impfinanspruchnahme zu untersuchen und iii) die Effektivität der Varizellenimpfung zu ermitteln. Folgende Untersuchungen waren Gegenstand der vorliegenden Promotionsarbeit:

- Die Berechnung regionaler und bundesweiter Impfquoten und ihrer Trends aller im Kindesalter empfohlenen Impfungen auf Geburtsjahrgangsebene in Quer- und Längsschnittanalysen sowie die Validierung der Analysen mit Primärdatenerhebungen

- ➔ bearbeitet in Publikation 1 (Rieck et al. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014)²⁸
- Die Berechnung regionaler und bundesweiter HPV-Impfquoten, die Untersuchung zur Assoziation der J1-Vorsorgeuntersuchung mit der Inanspruchnahme der HPV-Impfung sowie eine interne Validierung der Analysen
 - ➔ bearbeitet in Publikation 2 (Rieck et al. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*, 2014)²⁹
- Die Berechnung der regionalen und bundesweiten, jährlichen Inanspruchnahme der Masernimpfung bei ≥ 18 -Jährigen nach 1970 Geborenen und eine Untersuchung zur Rolle des fachübergreifenden Impfens für die Masernimpfung
- Die Berechnung der regionalen und bundesweiten 10-Jahres-Pertussis-Impfquote bei Erwachsenen sowie eine Darstellung verpasster Impfcancen als Anteil der ohne Pertussiskomponente Geimpften unter allen mit einem Tetanus-, Diphtherie- oder Pertussis-haltigen Impfstoff geimpften Erwachsenen
 - ➔ beide Punkte bearbeitet in Publikation 3 (Rieck et al. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2019)¹
- Die Berechnung der Effektivität der Varizellenimpfung sowohl mit Hilfe der Screening-Methode als auch zum Vergleich in Zeitreihenanalysen zur gegenseitigen Validierung, die Untersuchung von Faktoren, die die Effektivität beeinflussen (insbesondere die Zeit seit Impfung, das Impfalter, der Einsatz von Mono- versus Kombinationsimpfstoffen und der zeitliche Abstand beider Varizellenimpfungen und zu anderen Lebendimpfungen) sowie eine Analyse zu indirekten Impfeffekten (Herdeneffekte) in Regionen mit hohen versus niedrigen Varizellenimpfquoten
 - ➔ bearbeitet in Publikationen 4 und 5 (Siedler et al. Strong additional effect of a second varicella vaccine dose in children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*, 2016 und Rieck et al. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*, 2017)^{30,31}

1.4 Methodik

1.4.1 Datenbasis

Die KVen erhalten quartalsweise Abrechnungsdaten aller Vertragsärzte zu Leistungen für Versicherte der GKV (ca. 85 % der Bevölkerung in Deutschland). Aus diesen werden dem Robert Koch-Institut die Daten ausgewählter Variablen in Form von jeweils 4 Datenpaketen übermittelt

und nach struktureller und inhaltlicher Qualitätskontrolle in die zentrale Datenbank der KV-Impfsurveillance importiert. Jeder Datensatz dieser Datenpakete enthält mindestens den pseudonymisierten Personenschlüssel, Geburtsmonat und Jahr, Geschlecht, Wohnsitz auf Kreisebene, die Fachgruppe des behandelnden Arztes, das Leistungsdatum (bei Diagnosen: Quartal) und die übermittelnde KV. Das Datenpaket i) „Arzt-Patienten-Kontakte“ ist dabei reduziert auf den jeweils ersten Arztkontakt einer Patientin/eines Patienten pro Fachgruppe und Quartal und ist insbesondere für die Bildung der Studienpopulationen in Kohortenanalysen relevant. Das Datenpaket ii) „Impfleistungen“ enthält zusätzlich die Abrechnungsziffern aller empfohlenen und abgerechneten Impfleistungen. Die Abrechnungsziffer gibt dabei Auskunft über die jeweilige Antigenkomposition der verabreichten Impfung. iii) Die „Abrechnungsdiagnosen“ enthalten die gemäß *International Classification of Diseases*, 10. Revision (ICD10) kodierten Diagnosen und Angaben zur Diagnosesicherheit (u.a. bestätigt, Verdacht auf) und zum Diagnosetyp (u.a. akut, zurückliegend). iv) Mit den „Vorsorgeuntersuchungen“ werden die durchgeführten Kinder- und Jugendvorsorge- und Früherkennungsuntersuchungen übermittelt, die nach den Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs kodiert sind.

Die Daten wurden vor der weiteren Verarbeitung mit Hilfe der *online analytical processing technology* (OLAP) voraggregiert und über in Excel 2010 (Microsoft) eingebundene KV-spezifische *OLAP Cubes* für die Analysen vorbereitet. Für die Zeitreihenanalysen der Impfeffektivität wurden die Daten direkt aus der Datenbank unter Einsatz des SQL Server Management Studios (Microsoft) abgerufen. Alle weiteren Datenaufbereitungen und statistischen Analysen wurde mit Stata 12-14 (StataCorp) durchgeführt.

1.4.2 Studienpopulationen in Kohortenanalysen zur Untersuchung von Impfungen im Kindes- und Jugendalter

Der Personenschlüssel wird von KV zu KV unterschiedlich generiert, innerhalb einer KV ist die Verschlüsselung über die Zeit jedoch konstant. Somit sind alle von einer KV übermittelten einzelnen Datensätze einer Person miteinander verknüpfbar. In den durchgeführten Kohortenanalysen (dies betrifft die Auswertungen zu Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen und zur Effektivität der Varizellenimpfung in Zeitreihenanalysen) wurden daher nur solche PatientInnen eingeschlossen, die medizinische Leistungen über einen definierten Zeitraum ausschließlich innerhalb des KV-Bereichs, in dem sie auch mit Wohnsitz gemeldet sind, in Anspruch nahmen. Die Einschlusskriterien basierten dabei auf Leistungsdaten und Arzt-Patienten-Kontakten, die sowohl zu Beginn als auch am Ende des Beobachtungszeitraum in den Abrechnungsdaten dokumentiert sein mussten. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die Gesamtheit der von der jeweiligen Person in Anspruch genommenen Leistungen und der für sie kodierten Abrechnungsdiagnosen über den Personenschlüssel verknüpfbar sind und Personen, die beispielsweise aufgrund von Weg- oder Zuzug nicht vollständig beobachtet werden können, nicht Teil der Studienpopulation sind.

In den Studienpopulationen wurden die Impfhistorien für die jeweiligen Impfungen durch zählen der Impfstoffdosen entlang der Altersachsen auf Individualebene ermittelt. Zusätzlich wurden die durchgeführten J1-Vorsorgeuntersuchungen (zur Analyse der Assoziation von J1 und HPV-Impfinspruchnahme) sowie die über einen schrittweisen Algorithmus bereinigten Datensätze der Abrechnungsdiagnosen von Varizellenerkrankungen (zur Analyse der Effektivität der Varizellenimpfung in Zeitreihenanalysen) auf PatientInnenebene zugeordnet.

Für die Impfquoten bei Kindern begann der Beobachtungszeitraum ab Geburt. Dabei wurden Querschnittanalysen für die Altersgruppen 24 und 36 Monate durchgeführt, wofür Daten der Geburtsjahrgänge 2004-2009 von 10 bis 15 KVen zur Verfügung standen. Die Längsschnittanalysen wurden exemplarisch an den Beispielen Schleswig-Holstein und Sachsen-Anhalt bis zum Alter von 88 Monaten durchgeführt.

Der Großteil der KVen hatte erst in 2008 HPV-spezifische Abrechnungsziffern eingeführt. Die Inanspruchnahme der HPV-Impfung sowie der J1-Vorsorgeuntersuchung wurde daher mit Beginn des 12. Geburtstags ab dem Jahr 2008 untersucht, womit bis zum Ende des Analysezeitraums in 2012 die Geburtsjahrgänge 1996 bis 2000 und damit ein Altersbereich von 12 bis 16 Jahren abgedeckt werden konnte. Hierfür standen Daten aus 16 KVen zur Verfügung.

Die Studienpopulation für die Berechnung der Effektivität der Varizellenimpfung in Zeitreihenanalysen umfasste den Geburtszeitraum Januar 2006 bis Oktober 2013 und Daten aus 12 KVen.

1.4.3 Anzahlen geimpfter Erwachsener und Bezugsgrößen

Für die Berechnung der Pertussisimpfquoten wurden auf KV-Ebene alle Personen identifiziert, für die Abrechnungsdaten zu Pertussisimpfleistungen im 10-Jahres-Intervall 2007-2016 vorlagen und die zu Beginn dieses Intervalls 18 Jahre oder älter waren. Diese Personenzahlen wurden auf die in diesem Zeitraum durchschnittlichen GKV-Versichertenzahlen in den entsprechenden Regionen und Altersgruppen bezogen (GKV-Mitgliederstatistik des Bundesministeriums für Gesundheit). Außerdem wurde der jährliche Anteil von Personen, der lediglich eine Tetanus-/Diphtherie-Impfung ohne Pertussiskomponente erhalten hatte an allen Tetanus-, Diphtherie- oder Pertussis-geimpften Personen berechnet und dieser Anteil als verpasste Chancen, gegen Pertussis zu impfen, definiert.

Die Inanspruchnahme der Masernimpfung wurde als jährliche „Impfinzidenz“ für den Zeitraum 2009 bis 2016 berechnet und grenzt sich mit diesem Begriff von einer lebenszeitprävalenten Impfquote, die mit den Abrechnungsdaten bei Erwachsenen auf Grund der auch sehr weit zurückliegenden Zeitpunkte der Impfinspruchnahme nicht berechnet werden kann, ab. Die Masernimpfinzidenz beschreibt die mithilfe der vorliegenden KV-Daten identifizierte Anzahl von Personen, die im jeweiligen Jahr eine Masernimpfung in Anspruch genommen hat, bezogen auf die Anzahl der Versicherten gemäß GKV-Mitgliederstatistik. Die Anzahl geimpfter Personen wurde somit auf die für die Empfehlung relevante Altersgruppe (nach 1970 geborene ≥ 18 -Jährige) bezogen werden, nicht aber auf die konkrete Zielgruppe mit entsprechendem Impfstatus (nach 1970 geborene ≥ 18 -Jährige mit nur einer oder keiner Impfung in der Kindheit

oder mit unklarem Impfstatus). Die Auswertung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht und Region für den Zeitraum. Zusätzlich erfolgte eine Analyse von Masernimpfungen, die nur entweder in pädiatrischen oder gynäkologischen Praxen abgerechnet worden waren.

1.4.4 Statistische Analysen

Berechnung von Impfquoten und J1-Inanspruchnahme

Die Impfquoten mit 95% Konfidenzintervallen (KI) wurden berechnet als Anteile geimpfter Personen innerhalb der Kohorten auf KV-Ebene. Diese Werte wurden mit Daten der Bevölkerungsstatistiken (Statistisches Bundesamt) gewichtet und zu überregionalen Ergebnissen zusammengefasst. Mit den Berechnungen der Anteile der J1-Inanspruchnahme wurde genauso verfahren. Die Impfquoten bei Erwachsenen wurden als Anteile Geimpfter an der externen Bezugsgröße berechnet.

Assoziation von J1-Inanspruchnahme und HPV-Impfung

Mittels der Poisson-Regression und adjustiert für die HPV-Impfquoten in den Geburtskohorten innerhalb jeder KV-Region wurde die Assoziation von J1-Inanspruchnahme und dem Erhalt von mindestens einer Dosis HPV-Impfstoff als relatives Risiko (RR) quantifiziert. Um diese Assoziation auf KV- und Geburtskohortenebene zu quantifizieren, wurde das Verhältnis der jeweiligen Impfquote unter den J1-Teilnehmerinnen und denjenigen, die die J1 nicht in Anspruch genommen hatten, berechnet.

Impfeffektivität der Varizellenimpfung per Screening-Methode

Die Effektivität der Varizellenimpfung wurde gemäß der Screening-Methode über die *Odds Ratio* (OR) berechnet, die sich aus der Impfquote unter den Fällen und der Impfquote der Gesamtbevölkerung ermitteln lässt:³²

$$VE = 1 - \frac{\text{Impfquote Fälle}}{1 - \text{Impfquote Fälle}} * \frac{1 - \text{Impfquote Bevölkerung}}{\text{Impfquote Bevölkerung}} = 1 - OR$$

Die OR wurde anschließend in ein generalisiertes lineares Modell mit binomialer Fehlerverteilung eingepasst. Mit Hilfe des Modells wurden jeweils die Effektivität und das 95% KI für eine und für zwei Impfstoffdosen berechnet.

Die für die Berechnungen benötigte Impfquote unter den Fällen im Alter von 1 bis 4 Jahren wurde aus Daten einer bundesweiten Sentinelsurveillance mit rund 900 teilnehmenden niedergelassenen Praxen für den Zeitraum 2009-2014 berechnet.^{33,34} Die Sentinelpraxen übermitteln dabei monatlich aggregierte Fallzahlen Varizellenerkrankter (inklusive Nullmeldungen) nach Altersgruppe sowie Daten zum Impfstatus Varizellenerkrankter. Die Daten wurden in einem schrittweisen Prozess bei Vorliegen von Inkonsistenzen, nur unregelmäßig übermittelten Praxisdaten oder Erkrankungsfällen, die bereits innerhalb von 42 Tagen nach Impfung auftraten und daher keine Durchbruchserkrankungen darstellen, zunächst bereinigt. Die bevölkerungsbezogene Varizellenimpfquote wurde aus den Abrechnungsdaten der KVen wie oben beschrieben berechnet.

Impfeffektivität aus Zeitreihenanalysen

Die Effektivität der Varizellenimpfung wurde in einem stückweisen *proportional Hazards* Modell untersucht. Dieser Ansatz erlaubt, sich über die Zeit nach Impfung ändernde *Hazard Ratios* und damit Variationen der Effektivität festzustellen. Dabei wurden die individuellen Beobachtungen bis zu einer Analysezeit von 8 Jahren und einem maximal möglichen Analysezeitpunkt im zweiten Quartal 2015 eingeteilt in einzelne jährliche Zeitabschnitte nach Impfung und zusätzlich über den gesamten Zeitraum betrachtet.

Im *proportional Hazards* Modell waren Varizellenimpfstatus und Zeit nach Impfung die kategorialen Prädiktorvariablen. Es wurde nach Geschlecht, Geburtsjahrgang und KV stratifiziert, um sicherzustellen, dass Kinder desselben Alters und derselben Region miteinander verglichen werden. Die Straten wurden mit Hilfe stratumspezifischer Lebendgeborenenzahlen gewichtet (Statistische Bundesamt, Statistisches Landesamt Nordrhein-Westfalen).

Die Impfeffektivität (VE) wurde berechnet als $VE = (1 - Hazard\ Ratio) * 100$. Außerdem wurde das Modell erweitert durch die Einführung weiterer Variablen: (i) Varizellen-Impfstofftyp (monovalent, Kombinationsimpfstoff) (ii) Impfalter bei erster Varizellenimpfung, (iii) Zeit zwischen Varizellenimpfung und vorheriger Masernimpfung, (iv) Impfabstand aufeinanderfolgender Varizellenimpfungen. Indem im Modell nur Varizellendiagnosen ohne Komplikationen als Ereignis definiert wurden und Diagnosen mit schwereren Erkrankungen zur Zensurierung führten und *vice versa* wurde die Effektivität hinsichtlich der Vermeidung von Fällen mit bzw. ohne Komplikationen untersucht.

Die kumulativen Basishazards in den durchgeführten Zeitreihenanalysen entsprechen den stratumspezifischen kumulativen *Hazards* bei ungeimpften Kindern. Diese wurden genutzt, um die Morbidität bei ungeimpften Kindern stratifiziert nach Geschlecht, Geburtsjahrgang und KV zu berechnen. Mittels linearer Regression wurden diese kumulativen *Hazards* jeweils für Sachsen und für alle übrigen analysierten KVn zusammengefasst. Für beide Regionen wurde das Erkrankungsrisiko R bis zum Zeitpunkt t von der kumulativen *Hazard*-Funktion $H(t)$ abgeleitet durch: $R(t) = 1 - e^{-H(t)}$ und daraus das relative Erkrankungsrisiko in Sachsen *versus* außerhalb Sachsens berechnet. Zusätzlich wurden aus den Beobachtungsdaten die Befallsraten (*Attack Rate*) in und außerhalb Sachsens berechnet und in einem Ratenverhältnis miteinander verglichen.

1.4.5 Validierung der Ergebnisse aus KV-Abrechnungsdaten

Für eine Validierung der Methodik zur Berechnung von Impfquoten bei Kindern aus KV-Abrechnungsdaten standen Daten aus zwei Primärerhebungen zur Verfügung. Aus Daten der Kindergartenuntersuchungen Schleswig-Holsteins 2009 wurden Impfquoten nach Geburtsmonat und -jahr im jeweiligen Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung dargestellt.³⁵ Aus den KV-Abrechnungsdaten Schleswig-Holsteins wurden für die gleichen Geburtskohorten zum selben Alter Impfquoten nach 1.4.2 berechnet und der Median der altersspezifischen Impfquoten-Differenzen beider Datenquellen für jede Impfung ermittelt. Des Weiteren wurden Impfquoten von

Geburtsjahrgängen, die in den Schuleingangsuntersuchungen Sachsen-Anhalts in 2009 erfasst wurden, den Impfquoten aus Abrechnungsdaten der KV Sachsen-Anhalt, die für die gleichen Kohorten und Altersstufen nach 1.4.2 berechnet wurden, gegenübergestellt.³⁶ Dabei wurden die Impfquoten aus den Schuleingangsuntersuchungen sowohl im Durchschnittsszenario (die mit Hilfe der Impfausweise erfassten Impfungen werden ausschließlich auf die Kinder bezogen, die in den Untersuchungen einen Impfausweis vorlegen konnten) als auch im ungünstigsten Szenario betrachtet (unter der Annahme, dass Kinder mit fehlendem Impfausweis die jeweilige nicht erhalten haben, werden die erfassten Impfungen auf alle Kinder bezogen, unabhängig vom Vorliegen einer Impfdokumentation).

Die Ergebnisse zu HPV-Impfquoten und zur J1-Inanspruchnahme aus KV-Abrechnungsdaten wurden mangels zur Verfügung stehender externer Daten intern validiert. Dazu wurden die Anzahlen verabreichter HPV-Impfstoffdosen anhand der für die einzelnen Geburtsjahrgänge berechneten Impfquoten für mindestens 1, mindestens 2 sowie 3 Dosen auf die GKV-Population hochgerechnet und mit der Gesamtheit aller tatsächlichen in den Abrechnungsdaten erfassten HPV-Impfleistungen verglichen. Analog dazu wurde der Erwartungswert für durchgeführte J1-Vorsorgeuntersuchungen mit der tatsächlich abgerechneten Anzahl von Leistungen verglichen. Die Impfquoten bei Erwachsenen sowie die Ergebnisse zur Varizellenimpfeffektivität wurden mit nationalen und internationalen Literaturdaten verglichen.

1.4.6 Datenschutz und ethische Aspekte

Für die Durchführung der KV-Impfsurveillance lag das positive Votum des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit vor. Seit Inkrafttreten des Masernschutzgesetzes hatte der Betrieb der KV-Impfsurveillance eine Rechtsgrundlage nach §13 (5) IfSG.³⁷ Die Varizellen-Sentinel-surveillance wurde vom Ethikkomitee der Charité, Berlin, genehmigt.

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Impfquoten bei Kindern

Größe der Studienpopulation

Die Kinder in den untersuchten Kohorten für eine Analyse der Impfquoten bis zum Alter von 24 Monaten repräsentierten 1.592.400 bzw. 56,3% aller Lebendgeborenen der untersuchten Geburtsjahrgänge und KV-Bereiche. Die Größe der Studienpopulation für die Beobachtung bis zum Alter von 36 Monaten war vergleichbar.

Impfquoten und Trendanalyse der Geburtsjahrgänge 2004-2009

Im Alter von 24 Monaten lagen die Impfquoten für eine vollständige Impfung (4 Dosen) gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) bei den Geburtsjahrgängen 2004–2009 bei durchschnittlich 80% (**s. Abb. 1**). (Die unteren und oberen Grenzwerte der 95% KI lagen stets $\leq 0,2$ Prozentpunkte ober- bzw. unterhalb der Punktschätzer

und werden im Folgenden nicht weiter berichtet.) Die Hepatitis B-Impfquote stieg in diesen Jahrgängen zunächst leicht an von 71% auf 74% in 2007 und blieb dann auf diesem Niveau. Die erste MMR-Impfung wurden in allen Geburtsjahrgängen von über 92% der Kinder in Anspruch genommen, während sich die Impfquote für eine zweite Dosis von 59% auf 69% erhöhte. Die Impfquoten der Impfungen jüngerer Empfehlungen, d.h. die Impfungen gegen Varizellen (vollständig mit 2 Dosen), Pneumokokkenerkrankungen (vollständig mit 4 Dosen) und Meningokokken C (1 empfohlene Dosis) stiegen von niedrigen Werten (1%, 4% und 8%) auf 64%, 72% und 81%. Bis zum Alter von 36 Monaten hatten weitere Kinder die Impfungen in Anspruch genommen, und die Impfquoten stiegen um 15 (zweite MMR), 13 (Meningokokken C), 9 (zweite Varizellen), 7 (Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hib, Hepatitis B) und 3 Prozentpunkte (Pneumokokken).

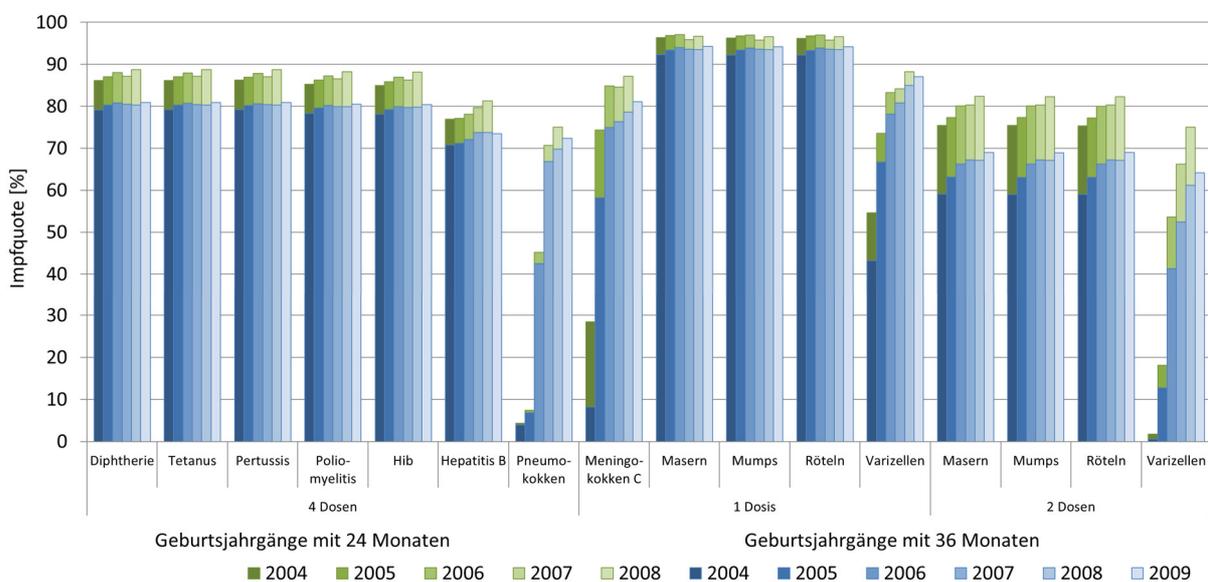


Abb. 1: Impfquoten in Deutschland für die Geburtskohorten 2004 bis 2009, im Alter von 24 und 36 Monaten, basierend auf der Analyse von Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen. Die oberen und unteren Grenzen der Konfidenzintervalle sind nicht dargestellt und lagen ≤ 0.2 Prozentpunkte über bzw. unter den Punktschätzern. Hib: *Haemophilus influenzae Typ b* (aus dem Englischen nach Rieck et al, 2010, S. 477²⁸)

Die Längsschnittdaten von Geburt bis je nach Geburtsjahrgang zum 8. Lebensjahr zeigten einen starken Anstieg der Impfquoten beginnend beim empfohlenen Mindestimpfalter bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Der Anstieg setzte sich jedoch auch über dieses Alter hinweg fort und zeigte distinkte Zeitabschnitte, die mit den Untersuchungszeiträumen der Kindervorsorgeuntersuchungen zusammentreffen. Unter den bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren angebotenen Routineuntersuchungen zeigte der Untersuchungszeitraum der „U7“, die im Alter von 20 bis 27 Monaten in Anspruch genommen werden kann, die stärksten Anstiege der Impfquoten.

Validierung mit Primärdaten

Der Median der altersspezifischen Impfquoten-Differenzen aus den Analysen der KV-Abrechnungsdaten und den Kindergartenuntersuchungen Schleswig-Holsteins wurde für jede einzelne Impfung berechnet. Die größten Unterschiede betrafen die zu den jüngeren Impfungen

zählende vierte Pneumokokkenimpfung (Impfquote aus KV-Daten 8,1 Prozentpunkte niedriger), erste Varizellenimpfung (6,0 Prozentpunkte höher) und die einzelne Impfung gegen Meningokokken C (3,6 Prozentpunkte niedriger). Der Mittelwert aller Mediane betrug 0,7 Prozentpunkte.

Die für den Abgleich mit Daten der Schuleingangsuntersuchungen Sachsen-Anhalt in der KV-Impfsurveillance berechneten Impfquoten lagen bei den meisten Impfungen in dem Bereich, der sich aus den Werten des für die Schuleingangsuntersuchungen angenommenen Durchschnittsszenarios und ungünstigsten Szenarios ergibt. Unterhalb dieses Bereichs lagen die Impfquoten für vollständige Impfungen gegen Poliomyelitis (2,5 Prozentpunkte niedriger als die Impfquote im ungünstigsten Szenario), Haemophilus influenzae Typ b (2,3 Prozentpunkte niedriger), Hepatitis B (6,1 Prozentpunkte niedriger) und Pneumokokken (8,0 Prozentpunkte niedriger); oberhalb lagen die Werte für die zweite Impfung gegen Varizellen (2,7 Prozentpunkte über dem Durchschnittsszenario) und die erste Varizellenimpfung (5,7 Prozentpunkte darüber).

1.5.2 HPV-Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen

Größe der Studienpopulation

Insgesamt 1.044.468 Mädchen bzw. 53,8% der Gesamtbevölkerung innerhalb der untersuchten Altersgruppen und KV-Bereiche waren Teil der Kohorten für die Analyse der HPV-Impfquoten.

HPV-Impfquoten im Alter 12 bis 16 Jahre

Die bundesweite HPV-Impfquote bei Mädchen bis zum Ende des Jahres 2012 stieg mit zunehmendem Alter. Unter den 12- bis 16-Jährigen hatten 6,1, 18,5, 31,0, 40,2 und 47,6% die HPV-Impfserie zumindest begonnen. (Die unteren und oberen Grenzwerte der 95% KI lagen stets $\leq 0,2$ Prozentpunkte ober- bzw. unterhalb der Punktschätzer und werden im Folgenden nicht weiter berichtet.) Alle drei Impfstoffdosen der 12- bis 16-Jährigen hatten 1,2, 8,2, 18,5, 27,8 und 36,2% erhalten.

In den östlichen Bundesländern (Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, ÖBL) war die Impfquote wesentlich höher als in den westlichen Bundesländern einschließlich Berlin (WBL), z.B. bei vollständig geimpften 16-Jährigen 51,9% *versus* 34,5%; sie variierte zwischen den untersuchten KV-Bereichen stark und war am geringsten in Niedersachsen (27,7%) und erreichte den höchsten Wert in Mecklenburg-Vorpommern (55,4%).

Unter allen Kindern mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr nach Erhalt der ersten Dosis (184.059 Mädchen) hatten bundesweit je nach Altersgruppe durchschnittlich 80% (Spanweite 79-81%) die HPV-Impfserie spätestens innerhalb eines Jahres vervollständigt.

Inanspruchnahme der J1-Jugendvorsorgeuntersuchung und Assoziation mit der Nutzung der HPV-Impfung

Bundesweit wurde die Jugendvorsorgeuntersuchung J1 bis zum abrechnungsfähigen Alter von 14 Jahren von 47,3% wahrgenommen. Ebenso hatte auch nur knapp die Hälfte der Mädchen, die

im Jahr 2012 bereits 15 und 16 Jahre alt waren, die Routineuntersuchung in Anspruch genommen. In der Gruppe der 12-16-Jährigen hatten 42,0% der J1-Teilnehmerinnen mindestens eine HPV-Impfstoffdosis erhalten im Vergleich zu 21,6% der Mädchen ohne J1. Stratifiziert nach Alter ergab sich hieraus ein relatives Risiko für den Erhalt mindestens einer HPV-Impfstoffdosis bei J1-Nutzung *versus* ohne J1 von 6,9 (95% KI 6,3-7,6) bei 12-jährigen Mädchen, welches sich mit zunehmendem Alter verringerte und bei den 16-jährigen 1,4 (95% KI 1,4-1,4) betrug.

Interne Validierung

In einer internen Validierung wurde getestet, inwieweit sowohl die berechneten Impfquoten als auch die Inanspruchnahme der J1 repräsentativ für die gesamte GKV-Population waren. Die für das Alter und die Anzahl von Impfstoffdosen spezifische bundesweite Impfquote der untersuchten Kohorten unterschied sich von der für die Gesamtbevölkerung aus allen abgerechneten HPV-Impfstoffdosen abgeleiteten Impfquote um durchschnittlich nur 0,9 Prozentpunkte (Spannweite 0,2-1,3). Die J1-Nutzung unterschied sich im Mittel nicht (0,0 Prozentpunkte; Spannweite über alle Altersgruppen: -0,6-1,2).

1.5.3 Masernimpfinzidenz bei Erwachsenen und fachübergreifendes Impfen

Größe der Studienpopulation

Die Studienpopulation der nach 1970 geborenen ≥ 18 -Jährigen belief sich im Analysezeitraum auf jährlich rund 15-21 Mio. GKV-Versicherte. Bei 1.264.716 Personen wurden Masernimpfungen identifiziert.

Masernimpfinzidenz

Gemäß der Aufnahme der Masernimpfempfehlung in die Schutzimpfungsrichtlinie wurden die Berichtsjahre gruppiert in Präphase (2009 und 2010), Frühphase (2011 und 2012) und Spätphase (2013-2016, ohne das Jahr 2015, in dem in mehreren Teilen Deutschlands vermehrt Masernfälle auftraten). Die bundesweite Masernimpfinzidenz betrug in den Jahren der Präphase der Impfempfehlung jahresdurchschnittlich 0,4% und stieg im weiteren Verlauf auf 0,8% (Frühphase) und 1,0% (Spätphase). Der Jahreshöchstwert wurde 2015 erreicht und lag bei 1,5%. In den WBL war die Masernimpfinzidenz im Jahresvergleich höher als in den ÖBL, beispielsweise in der Spätphase 1,1% in den WBL (Spannweite 0,8-1,7%) und 0,7% in den ÖBL (Spannweite 0,6-1,0%) (**s. Abb. 2**). Bei Frauen lag die Impfinzidenz stets um das 2- bis 4-fache höher als bei Männern und betrug beispielsweise in der Spätphase 1,4% bei Frauen und 0,6% bei Männern.

Fachübergreifendes Impfen

Insgesamt 86.451 (6,8%) aller identifizierten Masernimpfungen wurden in pädiatrischen Praxen verabreicht (Spannweite auf KV-Ebene: 3,9-11,9%; Median: 6,1%). Bei Männern und Frauen lag dieser Wert bei 6,9% und 6,8% und damit auf vergleichbarem Niveau. Die auf diese Fachgruppe eingeschränkte Masernimpfinzidenz war sehr gering und betrug bei Männern beispielsweise in der Spätphase lediglich 0,04%, bei Frauen nur 0,09%.

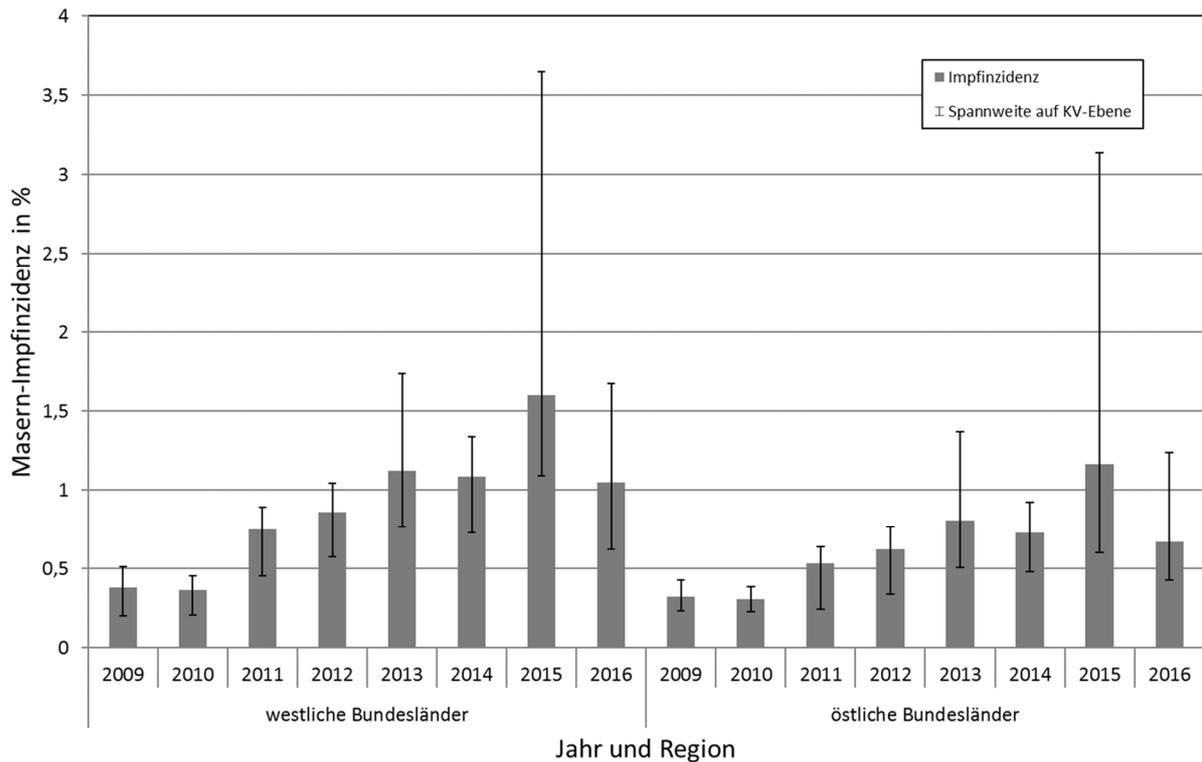


Abb. 2: Jährliche Inanspruchnahme der Masernimpfung (Impfzidenz) der nach 1970 geborenen ≥ 18 -Jährigen und Spannweite in den Regionen – westliche und östliche Bundesländer, 2009–2016 (in Anlehnung an Rieck et al., 2019, S. 427')

Insgesamt 9.988 der gegen Masern geimpften Männer (2,6%) hatten die Impfung in einer gynäkologischen Praxis erhalten (Spannweite auf KV-Ebene: 1,0-4,2%; Median: 2,7%). Unter den geimpften Frauen hatten hingegen 279.681 (31,7%) die Masernimpfung von dieser Fachgruppe verabreicht bekommen, wobei in der Präphase der Anteil über 40% betrug und in den Folgejahren bei ca. 30% lag. Die auf diese Fachgruppe eingeschränkte Masernimpfzidenz war sehr gering und betrug bei Männern beispielsweise in der Spätphase nur 0,02%; bei den Frauen lag der Wert mit 0,44% wesentlich höher.

1.5.4 Pertussisimpfquoten bei Erwachsenen und verpasste Impfchancen

Größe der Studienpopulation

Auf die ermittelten 46.267.162 GKV-Versicherten unter den 1989 und früher geborenen Erwachsenen konnten 14.982.274 Personen bezogen werden, die im Zeitraum 2007-2016 gegen Pertussis geimpft worden waren.

Pertussisimpfquoten

Die bundesweite 10-Jahres-Pertussisimpfquote betrug 32,4% und war in den ÖBL mit 50,8% (Spannweite auf KV-Ebene: 44,6-59,9%) nahezu doppelt so hoch wie in den WBL (27,4%, Spannweite auf KV-Ebene: 24,5-31,5%).

Verpasste Impfchancen

Gemäß dem Zeitpunkt des Aussprechens der Impfempfehlung wurden die Berichtsjahre in Präphase (2007–2009), Frühphase (2010–2012) und Spätphase der Impfempfehlung (2013–2016) gruppiert. In der Präphase nahm die Gesamtzahl Tetanus-, Diphtherie- oder Pertussis-geimpfter Personen von bundesweit rund 3,4 Mio. um jährlich 0,2 Mio. ab. Mit Erreichen der Frühphase blieb die jährliche Anzahl dann über die Zeit konstant bei 2,6–2,7 Mio. Ab 2007 bis zum Beginn der Spätphase stieg die jährliche Zahl der mit Pertussis-haltigen Impfstoffen geimpften Personen von 0,5 Mio. auf 2 Mio. Somit lag der Anteil der nur mit Tetanus-/Diphtherie-Impfstoffen an allen Tetanus-, Diphtherie- oder Pertussis-haltigen Impfstoffen geimpften Personen zu Beginn der Präphase bei 84%, fiel mit Beginn der Frühphase auf 44% und sank bis zum Anfang der Spätphase weiter auf 24%. Diese Anteile nahmen sowohl in den WBL als auch den ÖBL ab, befanden sich aber auf unterschiedlichen Niveaus und waren im Jahresvergleich in den WBL wesentlich höher (s. **Abb. 3**). In der Spätphase betrug der Anteil der ohne Pertussiskomponente geimpften Personen in den WBL noch rund 30%, während in den ÖBL bei ca. 11% die empfohlene Pertussiskomponente im verwendeten Kombinationsimpfstoff fehlte.

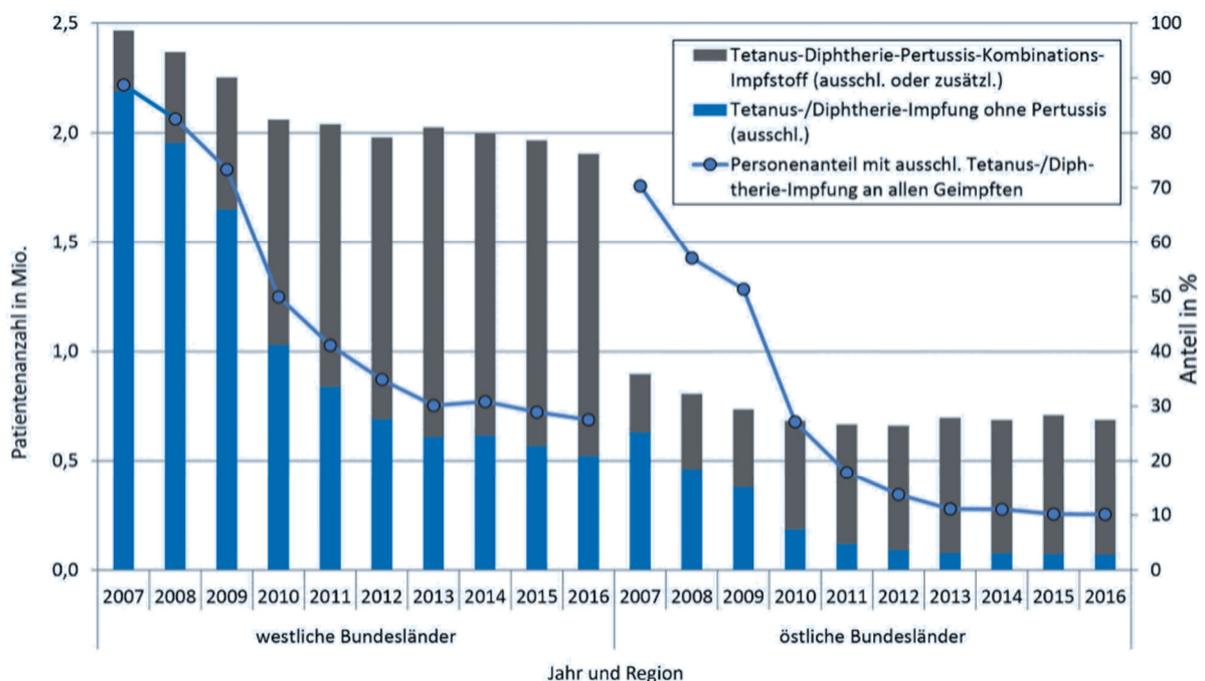


Abb. 3: Jährliche Anzahlen von ≥ 18 -jährigen, mit Pertussiskombinationsimpfstoffen geimpften Personen sowie ausschließlich mit Tetanus- und/oder Diphtherieimpfstoffen geimpften Personen und deren Anteil in den westlichen und östlichen Bundesländern, 2007–2016 (Rieck et al., 2019, S. 430¹)

1.5.5 Impfeffektivität der Varizellenimpfung per Screening-Methode

Größe der Studienpopulation

Aus den Sentinelpraxen lag nach Datenaufbereitung eine Gesamtzahl von 8.153 Fällen in der Altersgruppe der 1-4-Jähriger vor, worunter 403 Kinder (4,9%) genau einmal geimpft waren und 285 Kinder (3,5%) zweimal.

Impfeffektivität

Die Effektivität einer Varizellenimpfung (VE1) betrug für den gesamten Untersuchungszeitraum 86,6% (95% KI: 85,2-87,9), VE2 wurde mit 97,3% (95% KI: 97,0-97,6) berechnet. Die jahresbezogenen – und noch ausgeprägter die quartalsweisen – VE1 schwankten erheblich, und für sowohl VE1 als auch VE2 wurde ein über die Zeit abnehmender Trend beobachtet. So betrug der jahresspezifische Wert für VE1 zwischen 92,0% (95% KI: 89,2-94,0) in 2010 und 76,1% (95% KI: 68,2-82,1) in 2014, und für VE2 zwischen 98,4% (95% KI: 97,5-99,0) in 2009 und 96,2% (95% KI: 95,2-97,0) in 2013.

1.5.6 Impfeffektivität der Varizellenimpfung aus Zeitreihenanalysen*Größe der Studienpopulation*

Zwischen Januar 2006 und Oktober 2013 wurden gemäß den Geburtenstatistiken in den untersuchten KV-Regionen und Geburtsjahrgängen 2.790.220 Lebendgeborene registriert. Für die Analysen standen Daten von 1.449.411 dieser Kinder (52%) zur Verfügung, unter denen 1.298.697 (89,6%) mindestens eine und 1.090.969 (75,3%) zwei Varizellenimpfungen erhalten hatten und 29.404 Erkrankungsfälle identifiziert wurden.

Impfeffektivität für den Gesamtzeitraum und gemäß Zeit seit Impfung

Für den gesamten Untersuchungszeitraum mit einer mittleren individuellen Analysezeit von 3,0 Personenjahren (4.332.641 Personenjahre gesamt) wurden VE1 mit 81,9% (95% KI: 81,4-82,5) und VE2 mit 94,4% (95% KI: 94,2-94,6) berechnet. Die nach Zeit seit Impfung stratifizierte Analyse ergab eine mit der Zeit ansteigende VE1 von 79,4% (95% KI: 78,2-80,5%) >0,5-1 Jahre nach Impfung bis 88,0% (95% KI: 76,6-93,8%) >7,0-8,0 Jahre nach Impfung; VE2 blieb mit >92% hingegen stabil.

Impfschutz bei leichten versus schweren Krankheitsverläufen

Die Effektivität der Impfung bezüglich der Verhinderung eines schweren Krankheitsverlaufs bei Varzellenerkrankung war mit sowohl einer als auch zwei Impfstoffdosen sehr hoch (VE1=98,2%, 95% KI: 98,0-98,5; VE2=99,5%, 95% KI: 99,4-99,5) und signifikant größer als bei leichten Verläufen (VE1=65,3%, 95% KI: 64,2-66,4; VE2=89,3%, 95% KI: 89,0-89,7). In beiden Fällen war die Effektivität mit zwei Impfstoffdosen signifikant höher als mit einer.

Effektivität der Varizellenimpfung nach masernhaltiger Impfung und in Abhängigkeit zum Impfabstand beider Varizellenimpfungen

Wurde die erste Varizellenimpfung in einem Zeitraum von 1-27 Tagen nach einer masernhaltigen Impfung – ebenso wie die Varizellenimpfung ein Lebendimpfstoff – verabreicht, betrug VE1 der Varizellenimpfung lediglich 32,2% (95% KI: 10,4-48,6), während ein Wert von 80,9% (95% KI: 80,2-81,5) ermittelt wurde, wenn die Varizellenimpfung entweder am selben Tag oder mindestens 28 Tage nach der masernhaltigen Impfung erfolgt war. Für VE2 wurde kein verminderter Wert

berechnet, wenn eine der beiden Varizellenimpfungen 1-27 Tage nach einer masernhaltigen Impfung erfolgt war.

Beim kürzesten Zeitraum der untersuchten Impfabstände beider Varizellenimpfdosen (1-27 Tage, >1-3 Jahre, >3 Jahre) war der Punktschätzer von VE2 um 8 Prozentpunkte geringer als bei längeren Abständen. Allerdings war für diese Konfiguration die zur Verfügung stehende Stichprobe (n=305) sehr klein, das 95% KI relativ groß und die Verminderung von VE2 im Vergleich zu größeren Abständen statistisch nicht signifikant.

Effektivität in Abhängigkeit von Impfalter und Impfstofftyp

Eine Assoziation von VE1 mit dem Alter bei erster Impfung (11-14 Monate *versus* ≥ 15 Monate) oder von VE1 und VE2 mit dem Einsatz eines Mono- *versus* Kombinationsimpfstoffes war nicht evident.

Befallsrate und Erkrankungsrisiko ungeimpfter Kinder in Regionen mit hoher versus niedriger Varizellenimpfquote

In Sachsen wurden wesentlich niedrigere Impfquoten ermittelt als in den übrigen untersuchten KV-Regionen (beispielsweise im Alter von 24 Monaten Impfquote für eine und zwei Impfungen: 73,2% und 25,3% in Sachsen *versus* 90,1% und 68,3% in übrigen Regionen). Die sich aus den Beobachtungsdaten ergebende Befallsrate bei ungeimpften Kindern in Sachsen betrug 12,6% (95% KI: 12,3-12,9) und in den übrigen Regionen 5,8% (95% KI: 5,7-5,9), womit ein Ratenverhältnis von 2,2 (95% KI: 2,1-2,2; $p < 0,0001$) errechnet wurde. Das aus dem mittleren kumulativen *Hazard* bei Ungeimpften berechnete Erkrankungsrisiko, an Varizellen zu erkranken, war in Sachsen ebenso ungefähr zweimal so hoch wie außerhalb Sachsens. Beispielsweise wurde nach 4 Jahren Analysezeit ein relatives Erkrankungsrisiko in Höhe von 2,4 berechnet, korrespondierend mit einem kumulativen *Hazard* von 27,4% (95% KI: 27,4-27,5) in Sachsen *versus* 11,3% (95% KI: 11,3-11,3) außerhalb Sachsens, und nach 7,5 Jahren ein relatives Erkrankungsrisiko von 2,0, korrespondierend mit einem kumulativen *Hazard* von 58,3% (95% KI: 58,3-58,3) in Sachsen *versus* 24,6% (95% KI: 24,6-24,6) außerhalb Sachsens.

1.6 Diskussion

Mit den im Rahmen der Promotion durchgeführten Arbeiten wurden Methoden auf der Basis kontinuierlich zur Verfügung stehender Abrechnungsdaten etabliert und angewendet, die es ermöglichen, die Inanspruchnahme empfohlener Impfungen in Deutschland regional und in verschiedenen Altersgruppen zu berechnen und Einflussfaktoren zu untersuchen, die mit der Inanspruchnahme von Impfungen assoziiert sind. Darüber hinaus wurden erfolgreich Methoden entwickelt und genutzt, die eine Bestimmung der Effektivität von Impfungen nach ihrem breiten Einsatz in der Bevölkerung ermöglichen.

Es konnten Impfquoten empfohlener Kinderschutzimpfungen für Altersgruppen und in einer Aktualität berechnet werden, die aus dem bis dahin einzigen bestehenden bundesweit und

kontinuierlich durchgeführten Erhebungssystem, den Schuleingangsuntersuchungen, nicht zur Verfügung stehen. Die Validierung der Methodiken mit Primärdatenerhebungen konnte belegen, dass die erzielten Ergebnisse der KV-Impfsurveillance insgesamt eine gute Übereinstimmung mit diesen weiteren Datenquellen zeigen. Abweichungen ergaben sich dabei überwiegend vor allem bei kürzlich eingeführten Impfungen, bei denen sich die Impfquoten in kurzen Zeiträumen stark ändern und daher Unterschiede in der Zusammensetzung der verglichenen Kohorten sehr wahrscheinlich zu größeren Abweichungen der verglichenen Impfquoten führen.

Mit 24 Monaten hatten je nach Impfung bis zu 80% der Kinder die empfohlene Grundimmunisierung erhalten. Der jüngsten Empfehlung für eine zweite Varizellenimpfung waren bisher nicht mehr als 64% nachgekommen. Nach Modellrechnungen liegt der Schwellenwert, ab dem Effekte eines Gemeinschaftsschutzes der Varizellenimpfung eintreten, in Deutschland bei zirka 80%, weshalb die STIKO eine Verbesserung der Impfquote mit 2 Dosen in Regionen, in denen weniger als 80% vollständig gegen Varizellen geimpft sind, als hoch prioritär erachtet.^{38,39} Die über die Geburtsjahrgänge bei nur rund 80% liegende Impfquote der Poliomyelitisimpfung und deren Anstieg im dritten Lebensjahr waren wichtige Ergebnisse für die jährlichen Berichte an die WHO durch die Nationale Kommission für die Polioeradikation, die die getroffenen Maßnahmen in Deutschland unterstützt und deren Wirksamkeit beurteilt.⁵ Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Inanspruchnahme der zweiten MMR-Impfung noch weit unter dem für die Elimination von Masern und Röteln in Deutschland angestrebten Wert von über 95% liegt.⁴ Im Nationalen Aktionsplan für die Eliminierung von Masern und Röteln wird die KV-Impfsurveillance – und damit die im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelten Methoden und Datenbereitstellungen – als Datenquelle sowohl für bundesweite und kleinräumige Impfquoten im Kleinkindalter als auch als zusätzliche Datenquelle im Schuleingangsalter aufgeführt.⁴ Außerdem wurden die in der Promotionsarbeit berechneten Impfquoten und deren fortgeführte Datenanalysen in den jährlichen WHO-Berichten der Nationalen Verifizierungskommission Masern/Röteln, die den Eliminationsprozess von Masern und Röteln in Deutschland begleitet, verarbeitet und über die Online-Karte VacMap (www.vacmap.de), die Impfquoten ausgewählter Impfungen interaktiv visualisiert und öffentlich alle Daten zum Download anbietet, verfügbar gemacht.^{40,41}

In 2020 trat das Masernschutzgesetz in Kraft, das den Nachweis des Masernschutzes bei Personen in Gemeinschafts- und Gesundheitseinrichtungen regelt.³⁷ Zusätzlich sieht das Gesetz weitere flankierende Maßnahmen zur Stärkung der Impfprävention vor. Mit dem Masernschutzgesetz wurden die Datenübermittlungen der KV-Abrechnungsdaten an das Robert Koch-Institut gesetzlich verankert, um auch zukünftig die Untersuchungen zur Inanspruchnahme von Schutzimpfungen und Impfeffekten und darauf basierend insbesondere eine Evaluierung des Masernschutzgesetzes zu ermöglichen. Mit den im Rahmen der Promotionsarbeit berechneten Impfquoten bei Kleinkindern waren umfassende Daten für solche Altersgruppen verfügbar, für die Impfquoten in der internationalen Berichterstattung bisher zwar gefordert waren aber nicht zur Verfügung standen. Insbesondere in den Datenerhebungen über die *Joint Reporting Form on*

Immunization von WHO und UNICEF wurden die in dieser Promotionsarbeit erzielten Ergebnisse zur jährlichen globalen Bewertung der Funktionalität der Impfsysteme in den WHO-Mitgliedstaaten genutzt und werden seither mit den hier entwickelten Methoden regelmäßig fortgeschrieben und übermittelt.³

Die Querschnittanalysen in unterschiedlichen Altersgruppen sowie die Längsschnittergebnisse von Geburt bis ins junge Schulalter zeigten, dass Impfungen oftmals nicht zeitgerecht erfolgen und der Impfstatus in vielen Fällen erst in höherem Alter als empfohlen vervollständigt wird. Neben der unzureichenden Inanspruchnahme erhöht auch diese mangelnde Zeitgerechtheit das Risiko, an der jeweiligen impfpräventablen Krankheit zu erkranken und gegebenenfalls Personen aus dem weiteren Kontaktkreis, die sich beispielsweise aus gesundheitlichen Gründen nicht impfen lassen können, zu infizieren. Werden Impfungen später als empfohlen verabreicht, bleiben PatientInnen zudem in einem Alter ungeschützt, in dem sie ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe haben können. Aktualisierte Längsschnittanalysen bei Kleinkindern unter Nutzung der im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelten Methodik mit fortgeschriebenen Abrechnungsdatendaten nutze die STIKO kürzlich sowohl für die wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge als auch für die wissenschaftlichen Begründung für die Empfehlung zur Grundimmunisierung mit dem 6-fach-Impfstoff (Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Poliomyelitis-Hepatitis B-Hib) im Säuglingsalter und einem modifizierten Impfschema.^{42,43} Beide Empfehlungen münden in Impfschemata mit weniger benötigten Impfstoffdosen für eine vollständige Grundimmunisierung und könnten damit in einem zeitgerechteren vollständigen Impfschutz resultieren.

Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführten Analysen lieferten die ersten bundesweiten, regionalisierten und nach Altersgruppe stratifizierten HPV-Impfquoten bei begonnenen und beendeten Impfserien in Deutschland. In internen Validierungsprozeduren konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse aus den Kohortenanalysen als für die gesamte GKV-Population repräsentativ erachtet werden können. Sie belegen, dass selbst 5 Jahre nach Aussprechen der Impfempfehlung weniger als die Hälfte der ältesten betrachteten Altersgruppe die Impfung in Anspruch genommen hatte und nur gut ein Drittel vollständig geimpft war. Die höheren Impfquoten in ÖBL lassen sich auf historische Unterschiede zwischen der DDR mit einer teilweisen Impfpflicht und der damaligen BRD, in der gemäß den heutigen Regelungen Empfehlungen zum Impfen bestanden, zurückführen. Unterschiede in der Inanspruchnahme von Impfungen wurden bereits in anderen Untersuchungen beschrieben.^{13,44} Jeweils 20% der Kinder eines Geburtsjahrgangs hatten eine begonnene Impfserie auch nach 1 Jahr noch nicht beendet. Die Kosten für verspätete HPV-Impfungen werden von den Krankenkassen gewöhnlich bis zu 1 Jahr nach erster HPV-Impfung übernommen, die Vervollständigung des HPV-Impfschutzes nach diesem Zeitraum wird damit aber weniger wahrscheinlich.

Es bestand eine altersspezifische, bis zu 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit für die Inanspruchnahme einer HPV-Impfung, wenn Mädchen die J1-Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen hatten. Diese positive Assoziation war am stärksten bei den 12-Jährigen und nahm mit dem Alter ab. Somit bestand neben der generellen positiven Assoziation von J1-Nutzung und HPV-Impfung auch eine Assoziation mit einer zeitnahen Impfinanspruchnahme, die eine HPV-Impfung noch vor dem ersten Geschlechtsverkehr ermöglicht. Das niedrige empfohlene Impfalter liegt darin begründet, dass die Impfung den größten individuellen Nutzen erbringt, wenn sie noch vor dem ersten sexuellen Kontakt und damit noch vor einer möglichen Infektion mit dem Erreger in Anspruch genommen wird.⁴⁵ Dennoch hatten weniger als 50% der 12-16-jährigen J1-Teilnehmerinnen eine HPV-Impfung erhalten, während der übrige Anteil eine erhebliche Anzahl verpasster Gelegenheiten, die Impfung zu verabreichen, repräsentiert. Zudem lag die Teilnehmerinnenquote an der Vorsorgeuntersuchung – eine Pflichtleistung der GKV mit voller Kostenübernahme – bei nicht mehr als 50%. In Deutschland wurden in den einzelnen Bundesländern ab 2007 Systeme für ein verbindliches Einlade- und Meldewesen aufgebaut, die die Teilnahme an verschiedenen Routinevorsorgeuntersuchungen sicherstellen sollen.^{46,47} Dieses Instrument zielt jedoch überwiegend auf die Untersuchungen bei jüngeren Kindern ab. Eine Ausweitung dieses Systems auf die J1 könnte die bisher nur mäßige Inanspruchnahme der Untersuchung selbst steigern und damit sowohl die Nutzung der HPV-Impfung in der Zielgruppe erhöhen als auch zusätzlich zu einem frühzeitigeren vollständigen Impfschutz noch vor dem ersten Geschlechtsverkehr führen. Darüber hinaus erscheint es wichtig, dass die HPV-Prävention von der Ärzteschaft stärker als bisher als ein integraler Bestandteil der Jugendvorsorgeuntersuchung betrachtet wird und hier grundsätzlich ein HPV-Impfangebot stattfindet. Die Ergebnisse zu HPV-Impfquoten und zur Assoziation mit der J1-Vorsorgeuntersuchung wurden für die Neuerungen der STIKO-Empfehlungen der HPV-Impfung mit einem vorgezogenen Impfalter und einem dosenreduzierten Impfschema herangezogen.⁴⁸ Darüber hinaus dienten aktualisierte Analysen der HPV-Impfquoten unter Nutzung der im Rahmen dieser Promotion entwickelten Methodik mit fortgeschriebenen Abrechnungsdaten als Inputdaten für eine Modellierung und gesundheitsökonomische Analyse der HPV-Impfung in der Wissenschaftlichen Begründung der STIKO für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen.⁴⁹

Erstmals konnten Daten zur Umsetzung in der von der Masernimpfempfehlung für Erwachsene betroffenen Altersgruppe der nach 1970 geborenen ≥ 18 -Jährigen generiert werden. Nach Inkrafttreten der Empfehlung stieg die jährliche Inanspruchnahme, die Masernimpfinzidenz, auf einen Anteil von 1,0%, der nur im von zahlreichen Masernausbrüchen in Deutschland gekennzeichneten Jahr 2015 weit und mit großer Spannweite zwischen den Bundesländern übertroffen wurde.

Nach Seroprävalenzdaten eines bundesweiten Surveys zu masernspezifischen IgG-Antikörpern als Surrogat für eine erfolgreiche Impfung bzw. vorliegende Immunität waren rund 15% der Proben von nach 1970 geborenen Erwachsenen für diesen Marker negativ.⁵⁰ Bei

jüngeren Menschen traf dies gemäß den Daten 3- bis 17-jähriger Testpersonen eines weiteren Surveys nur noch bei 10% oder weniger zu.⁵¹ Werden gemäß der Impfpflicht ausschließlich seronegative nach 1970 geborene Erwachsene geimpft, und würden über die Jahre jeweils nur verhältnismäßig wenig weitere seronegative 18-Jährige in die Zielgruppe gelangen, so wäre ausgehend von jährlich rund 1% Geimpften in dieser Altersgruppe die gesamte Zielgruppe nach ca. 15 durchimpft. In vielen Fällen dürfte jedoch der persönliche Serostatus nicht bekannt sein, so dass zu dem berechneten Anteil mit Impfinanspruchnahme auch Erwachsene mit bereits seropositivem Status zählen. Da außerdem die Anzahl seronegativer Erwachsenen in der Bevölkerung aufgrund von Zu- und Abwanderung einer Dynamik unterliegt, scheint die Umsetzung der Masernimpfpflicht auf einem kontinuierlichen, eher als moderat einzustufenden Niveau zu erfolgen.

Frauen nahmen die Masernimpfung häufiger in Anspruch, was mit dem Vorliegen einer doppelten Indikation für sowohl die Masern- als auch die Rötelnimpfung, die beide vorzugsweise als MMR-Kombinationsimpfstoff verabreicht werden sollen, begründbar ist. Außerdem war die Masernimpfprävalenz in den WBL höher als in den ÖBL. Dies lässt sich auf die in der DDR bestehende Impfpflicht zurückführen, wodurch für einen kleineren Anteil der nach 1970 geborenen Erwachsenen eine aktuelle Impfindikation für eine Masernimpfung besteht. Höhere Masernimpfquoten bei 30- bis 44-jährigen Frauen und Männern in den ÖBL (73,9% und 67,8%) als in den WBL (36,5% und 31,4%) stützen diese Annahme.¹³

Fachübergreifendes Impfen gegen Masern nimmt nur eine geringe Rolle für die Umsetzung der Impfpflicht bei Erwachsenen ein. Nach Angaben der Landesgesundheitsministerien aus dem Jahr 2017 war das fachübergreifende Impfen in einigen Bundesländern möglich, während in anderen Regionen Einschränkungen oder Kulanzregelungen existierten.⁵² Die recht große Spannweite, die in den einzelnen KV-Regionen beobachtet wurde, spiegelt diese regional unterschiedlichen Regelungen wider. Mit Inkrafttreten des Masernschutzgesetzes wurde das fachübergreifende Impfen als flankierende Maßnahmen zur Stärkung der Impfprävention bundesweit einheitlich geregelt und ist seitdem ohne Einschränkungen möglich. Eine Aktualisierung der Datenanalysen mit fortgeschriebenen KV-Abrechnungsdaten wird einen Effekt dieser Änderungen auf die Inanspruchnahme der Masernimpfung bei Erwachsenen zukünftig untersuchen können.

Mit der Berechnung einer 10-Jahres-Pertussisimpfquote bei Erwachsenen konnten aktuelle, bisher nicht verfügbare Daten generiert werden, die die Umsetzung der Empfehlung in der Bevölkerung in den Jahren nach Aussprechen der Impfpflicht beschreiben. Mit rund einem Drittel bundesweit geimpfter Personen lag die Impfquote im Vergleich zu den bisher verfügbaren Surveydaten mit einem Stand von vor 3-8 Jahren um das 3- bis 4-fache höher.^{13,14} Die in den früheren Erhebungen erkannten Unterschiede zwischen WBL und ÖBL, eine zirka doppelt so hohe Impfquote in den ÖBL, bestanden auch in der aktuellen Auswertung weiterhin. Wurde in den Jahren der bestehenden Impfpflicht eine Tetanus-/Diphtherie-Impfung ohne

Pertussiskomponente verabreicht, lässt sich dies als verpasste Chance zur Pertussisimpfung interpretieren. Auch wenn hier über die Jahre eine positive Entwicklung erkennbar war, hatten bundesweit jedoch selbst in der Spätphase der Impfempfehlung ein Viertel aller Tetanus-/Diphtherie-Geimpften keine Pertussisimpfung erhalten. Auch diesbezüglich bestanden große Unterschiede zwischen WBL und ÖBL: Während in den WBL jede/r dritte gegen Tetanus-/Diphtherie-Geimpfte einen Impfstoff ohne Pertussiskomponente erhielt, war dies in ÖBL nur noch bei jeder zehnten Person der Fall. Das Potenzial der Impfempfehlung scheint somit bei Weitem nicht ausgeschöpft. Für eine Neubewertung 10 Jahre nach Aussprechen der Empfehlung nutzte die STIKO die im Rahmen dieser Promotionsarbeit berechneten Pertussisimpfquoten und die Daten zu verimpften Tetanus-haltigen Impfstoffen ohne Pertussiskomponente. Eine wichtige Rolle beim Impfscheid spielt die impfende Ärzteschaft.^{53,54} Daher sollte die Empfehlung in dieser Gruppe stärker kommuniziert werden.

Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführten Analysen zum Impfschutz der Varizellenimpfung belegen die Effektivität einer einzelnen Impfung und demonstrieren den zusätzlichen positiven Effekt einer zweiten Dosis. Die mit Hilfe verschiedener Datenquellen und Methodiken (Screening-Methode, *proportional Hazards* Modell) berechneten Werte von jeweils VE1 und VE2 waren in beiden Ansätzen vergleichbar, validieren sich damit gegenseitig und decken sich zudem mit den Ergebnissen internationaler Fall-Kontroll-Studien.⁵⁵⁻⁵⁹ Die in der vorliegenden Arbeit berechnete VE1 ist außerdem mit den Ergebnissen zu einer einzelnen Impfung aus zwei in Deutschland durchgeführten Studien vergleichbar.^{60,61} Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit belegen, dass bereits eine einzelne Impfung einen sehr hohen Impfschutz vor Varzellenerkrankungen mit schweren Krankheitsverläufen bietet. Diesbezüglich ist der zusätzliche Nutzen der zweiten Varizellenimpfung zwar statistisch signifikant, aber nur wenig höher. Die Effektivität bei Varzellenerkrankungen mit nur leichten Verläufen war nach einer Impfung nur moderat und kann mit einer zweiten Impfung wesentlich gesteigert werden. Andere Studien untermauern die Resultate zur Effektivität bei leichten und schweren Krankheitsverläufen.⁶²

Die Evidenz bezüglich eines mit der Zeit nach Impfung einsetzenden Verlustes des Impfschutzes nach einer einzelnen Dosis war bisher uneindeutig. Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführten Analysen zeigen, dass der durch eine und auch durch zwei Impfungen aufgebaute Impfschutz über einen Zeitraum von mindestens 8 Jahren aufrechterhalten wird. Dabei liegt der durch die zweite Dosis verliehene Impfschutz in jedem einzelnen untersuchten jährlichen Zeitintervall nach Impfung weit über dem mit einer Dosis erreichten Schutz.

Es konnten keine Unterschiede der VE1 zwischen jungem und spätem Impfalter bei erster Varizellenimpfung beobachtet werden. Dies unterstützt die gegenwärtige STIKO-Empfehlung zur frühen Gabe, wie dies auch in der Mehrheit der Länder mit Varizellenimpfprogramm der Fall ist.^{15,17}

Die Varizellen-VE1 war stark vermindert, wenn 1-27 Tage zuvor eine masernhaltige Impfung verabreicht worden war. Ein höheres Risiko einer Varzellenerkrankung aufgrund eines zu geringen Abstands zwischen einer masernhaltigen und einer Varizellenimpfung wurde bereits berichtet.⁶³ Zusätzlich wurden immunsuppressive Effekte beobachtet, wenn Mindestabstände von Lebendimpfungen nicht eingehalten wurden.⁶³⁻⁶⁵ Bisher wurde dies jedoch nur für Impfungen beschrieben, die bis zu 4 Wochen nach einer MMR-Impfung gegeben wurden, nicht aber nach einer Varizellenimpfung. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die VE2 untersucht, wenn die zweite Varizellenimpfung in sehr kurzem Abstand zur ersten Varizellenimpfung verabreicht wurde. Im Vergleich zu längeren Zeitintervallen war auch hier die Effektivität deutlich vermindert, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte aber nicht gezeigt werden. Dennoch deutet dies darauf hin, dass wie bei anderen Lebendimpfungen auch ein Mindestabstand zwischen erster und zweiter Dosis eingehalten werden sollte. Wird die zweite Varizellenimpfung mit einem Abstand von mindestens 28 Tagen verabreicht, wird mit der zweiten Dosis ein optimaler Impfschutz erreicht. Relevant ist diese Information beispielsweise für beschleunigte Impfschemata in Ausbruchsgeschehen oder bei der zeitkritischen Gabe von Impfungen in der Reisemedizin. Wesentlich längere Impfabstände als bis zu einem 1 Jahr führten jedoch nicht zu einem besseren Impfschutz. Diese Beobachtung und der gezeigte über Jahre anhaltend hohe Impfschutz nach zweiter Impfung liefern Evidenz für die gegenwärtige STIKO-Empfehlung zum Aufbau des Impfschutzes mit der zweiten Dosis bereits im sehr frühen Kindesalter.

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden bezüglich VE1 und VE2 keine Unterschiede zwischen Impfungen mit einem monovalenten *versus* Kombinationsimpfstoff in jeglicher Kombination festgestellt. Demnach ist auch nach der Umstellung auf die getrennte Gabe von MMR und monovalentem Varizellenimpfstoff bei Erstimpfung weiterhin der Aufbau eines hohen Impfschutzes gewährleistet.

In Sachsen waren die Befallsrate und das Erkrankungsrisiko für eine Varzellenerkrankung unter ungeimpften Kindern rund 2-fach höher als in den übrigen untersuchten KV-Regionen. Die berechneten Varizellenimpfquoten für die erste und zweite Impfung waren in Sachsen wesentlich geringer als in den übrigen Regionen. Erhebungen zum Impfstatus in den Schuleingangsuntersuchungen bestätigen die in Sachsen generell niedrigen Varizellenimpfquoten. Sie sind auf andere, von den STIKO-Empfehlungen abweichende Impfempfehlungen in Sachsen zurückzuführen. Die geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Ungeimpften in Regionen mit höherer Varizellenimpfquote ist ein starker Hinweis auf indirekte Effekte der Impfung. Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführten Analysen belegen damit nicht nur einen positiven Effekt der Varizellenimpfung auf die geimpfte Population, sondern demonstrieren darüber hinaus einen auf Herdeneffekte zurückzuführenden indirekten Schutz in der ungeimpften Bevölkerung in Regionen mit hoher Varizellenimpfquote.

In der Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO in 2013 blieben Fragen bezüglich der zweiten Impfung offen, die im Rahmen der Promotionsarbeit erfolgreich bearbeitet werden konnten. Die daraus hervorgegangenen Ergebnisse lieferten wichtige Daten zur

Effektivität und Dauer des Impfschutzes, zu erforderlichen Impfabständen und zu indirekten Impfeffekten für die Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO in 2019.³⁹

1.6.1 Limitationen

Die Basis der im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten Sekundärdatenanalysen bilden Abrechnungsdaten aus der ambulanten Versorgung. Diese Daten dienen primär der Vergütung der niedergelassenen Ärzteschaft und nicht der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen der Epidemiologie. So kann bei den dokumentierten Impfleistungen und Routinevorsorgeuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen von einer hohen Validität ausgegangen werden, da diese Leistungen einer direkten Vergütung unterliegen und hierzu standardisierte Abrechnungsziffern genutzt werden. Die Daten der Abrechnungsdiagnosen hingegen dienen vor allem der Legitimation weiterer ärztlicher Leistungen und unterliegen nicht festen Dokumentationsstandards beispielsweise hinsichtlich ihrer Zusatzangabe zur Diagnose-sicherheit. Zudem ist die Validität der dokumentierten Diagnose an die jeweilige Erkrankung und die damit einhergehende Schwierigkeit einer klinischen und gegebenenfalls laborseitigen Diagnosestellung geknüpft. Werden PatientInnen hospitalisiert und erfolgt keine Behandlung und Diagnosestellung in einer niedergelassenen Praxis, fehlen diese Beobachtungen in den Datensätzen. Impfdaten aus der Betriebsmedizin sowie in vielen Fällen Leistungsdaten aus hausarztzentrierten Versorgungsprogrammen (vor allem in den KV-Regionen Bayern und Baden-Württemberg) fehlen in den von den KVen übermittelten Abrechnungsdaten. Die Einschlusskriterien in der Generierung der Studienpopulationen bei einem Großteil der hier vorgestellten Analysen bedingen jedoch womöglich, dass an der hausarztzentrierten Versorgung teilnehmende Personen, für die gegebenenfalls unvollständige PatientInnendaten vorliegen, nicht Teil der Kohortenanalysen sind. Die Abrechnungsdaten decken den in der GKV versicherten Anteil und damit zirka 85% der Bevölkerung in Deutschland ab. Die Datenlage zu Fragestellungen der Impfprävention im weiteren, überwiegend privatversicherten Teil ist sehr begrenzt.

1.6.2 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden Methodiken entwickelt und angewendet, um bereits verfügbare Abrechnungsdaten in Sekundärdatenanalysen weiterzuverarbeiten und grundlegende und komplexe Fragestellungen der Impfprävention zu beantworten. Die gewonnenen Ergebnisse und die regelmäßigen Aktualisierungen der Auswertungen mit stetig fortgeschriebenen Abrechnungsdaten liefern wichtige Daten für die Evaluation und Anpassung der nationalen Impfempfehlungen durch die STIKO, zeigen Impflücken und Interventionspotenziale auf und nehmen eine grundlegende Rolle in der nationalen und internationalen Gesundheitsberichterstattung und in der Beurteilung der Bestrebungen zur Eliminierung und Eradikation verschiedener Zielkrankheiten ein. Die im Rahmen der Promotionsarbeit etablierten Methodiken und regelmäßigen Datenbereitstellungen haben die KV-Impfsurveillance zu einer anerkannten Datenquelle und als zweite Säule des Impfquotenmonitorings in Deutschland etabliert. Während der Betrieb der KV-Impfsurveillance zunächst reinen Projektcharakter hatte, wurden im Jahr 2018

die Datenanalysen Amtsaufgabe des Robert Koch-Instituts. Mit Inkrafttreten des Masernschutzgesetzes Anfang 2020 wurden die Datenbereitstellungen der KVen und die Datenanalysen der KV-Impfsurveillance als bundesweites Impfmonitoringinstrument gesetzlich verankert.

1.7 Literaturverzeichnis

1. Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432.
2. Harder T, Koch J, Von Kries R, Wichmann O. Die neue Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommission (STIKO): Entstehung, Struktur und Umsetzung. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):392-399.
3. World Health Organization. WHO/UNICEF Joint Reporting Process. 2020. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/en/. Letzter Zugriff: 14. Dezember 2020.
4. Bundesministerium für Gesundheit. *Nationaler Aktionsplan 2015–2020 zur Elimination der Masern und Röteln in Deutschland*. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit 2015.
5. Robert Koch-Institut. Nationale Kommission für die Polioeradikation in Deutschland. 2020. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/PolioKommission/PolioKommission_node.html. Letzter Zugriff: 14. Dezember 2020.
6. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. *Epid Bull*. 2012(30):283-310.
7. Ständige Impfkommission. Impfung gegen Varizellen im Kindesalter: Empfehlung einer zweiten Varizellenimpfung. Empfehlung und Begründung. *Epid Bull*. 2009(32):328-336.
8. Ständige Impfkommission. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. *Epid Bull*. 2007(12):12: 97-103.
9. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621-632.
10. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, Cubie H, Wang SA, Vicari AS, Brotherton JM. Human papillomavirus vaccine introduction--the first five years. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F139-148.
11. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010. *Epid Bull*. 2010(30):279-298.
12. Ständige Impfkommission. Zusätzliche Pertussis-Impfung im Erwachsenenalter als Tdap-Kombinationsimpfung bei der nächsten fälligen Td-Impfung – Empfehlung und Begründung. *Epid Bull*. 2009(31):299-311.
13. Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013(56):845-857.
14. Bödeker B, Remschmidt C, Müters S, O. W. Impfquoten unter Erwachsenen in Deutschland für die Impfungen gegen saisonale Influenza, Tetanus und Pertussis. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013(58):174-181.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> Letzter Zugriff: 14. Dezember 2020.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. *Varicella vaccination in the European Union*. Stockholm: ECDC; 2015.
17. World Health Organization. Immunization Schedule for 2019. http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/data/schedule_data.xls?ua=1. Letzter Zugriff: 14. Dezember 2020.

18. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014;32(6):645-650.
19. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epid Bull*. 2020(34):1-65.
20. Ständige Impfkommission. Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO. *Epid Bull*. 2013(1):1-5.
21. Siedler AR, T.; Reuss, A.; 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.
22. Poggensee G, Reuss A, Reiter S, Siedler A. Überblick und Bewertung der verfügbaren Datenquellen zur Inzidenz impfpräventabler Krankheiten, zum Durchimpfungsgrad und zum Immunstatus in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2009;52(11):1019-1028.
23. Siedler A, Rieck T. Erhebung von Impfquoten im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Die RKI Impfsurveillance und ihr neues Publikationsformat. *Epid Bull*. 2020(Nr 32/33 vom 06. August 2020):3-8.
24. Rieck T, Steffen A, Schmid-Küpke N, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance und der Onlinebefragung von Krankenhauspersonal OKaPII. *Epid Bull*. 2020(47):3-26.
25. Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull*. 2020(32/33):9-27.
26. Reuss S, Disque-Kaiser U, Binzen U, Greffrath W, Peschke E. 'TRPing' synaptic ribbon function in the rat pineal gland: neuroendocrine regulation involves the capsaicin receptor TRPV1. *Neuroendocrinology*. 2010;92(2):133-142.
27. Reuss AM, Walter D, Feig M, Kappelmayer L, Buchholz U, Eckmanns T, Poggensee G. Influenza vaccination coverage in the 2004/05, 2005/06, and 2006/07 seasons: a secondary data analysis based on billing data of the German associations of statutory health insurance physicians. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(48):845-850.
28. Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(2).
29. Rieck T, Feig M, Deleré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569.
30. Rieck T, Feig M, An der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(17).
31. Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016;173:202-206 e202.
32. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *International journal of epidemiology*. 1993;22(4):742-746.
33. Siedler A, Dettmann M, Tolksdorf K, Polte C, Walter C, Ehlers B. Laboratory investigations of vaccinated patients with varicella. *Vaccine*. 2015;33(16):1968-1973.
34. Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15(13).
35. Ministerium für Arbeit SuGdLS-H. Bericht über die Untersuchungen der Kinder- und jugendärztlichen Dienste und der zahnärztlichen Dienste in Schleswig-Holstein für das Schuljahr 2009/10. 2010.
36. Robert Koch-Institut. Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2009. *Epid Bull*. 2011(16):16: 125-129.
37. Küpke N, Matysiak-Klose D, Siedler A, Wichmann O, Diercke M. Gesetz für den Schutz vor Masern und zur Stärkung der Impfprävention (Masernschutzgesetz). *Epid Bull*. 2020(10):3-5.

38. Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, Rota MC, de Melker H, Mossong J, Slacikova M, Tischer A, Andrews N, Berbers G, Gabutti G, Gay N, Jones L, Jokinen S, Kafatos G, de Aragon MV, Schneider F, Smetana Z, Vargova B, Vranckx R, Miller E. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007;25(45):7866-7872.
39. Ständige Impfkommission. Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO. *Epid Bull*. 2020(3):3-16.
40. Zepp F, Arnold-Fabian U, Kouros B. Verleihung des Posterpreises („VacMap: Interaktive Online-Karte zum Impfquoten-Monitoring in Deutschland“). 5. *Nationale Impfkongferenz 2017*, Oldenburg. Tagungsband S. 72-73, abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2018/10/Berichtsband-Webversion-16.10.2017.pdf>
41. Wittig A, Rieck T. VacMap: Interaktive Online-Karte zum Impfquoten-Monitoring in Deutschland (Poster). 5. *Nationale Impfkongferenz 2017*, Oldenburg. Tagungsband S. 74-75, abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2018/10/Berichtsband-Webversion-16.10.2017.pdf>
42. AG 6-fach-Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) der Ständigen Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung zur Grundimmunisierung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b und Hepatitis B mit dem 6-fach-Impfstoff im Säuglingsalter nach dem 2+1-Impfschema. *Epid Bull*. 2020(26):3-21.
43. Ständige Impfkommission. Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge. *Epid Bull*. 2015(36):377-391.
44. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M. Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):851-862.
45. Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR, Porras C, Schussler J, Jimenez S, Sherman ME, Quint W, Schiller JT, Lowy DR, Schiffman M, Hildesheim A, Costa Rica Vaccine Trial G. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer discovery*. 2011;1(5):408-419.
46. Hock S, Berchner Y, Blankenstein O, Buschbaum T, Ellsasser G, Heuermann MW, Klein R, Kolbow D, Metzner F, Rohlich-Pause K, Thaiss H, Untze P, Zimmermann E, Kieslich M. Zum aktuellen Stand der Kindervorsorgeprogramme - Ergebnisse des ersten bundesweiten Arbeitstreffens 2011 in Frankfurt am Main. *Gesundheitswesen*. 2013;75(3):143-148.
47. Thaiss H, Klein R, Schumann EC, Ellsasser G, Breitkopf H, Reinecke H, Zimmermann E. Früherkennungsuntersuchungen als Instrument im Kinderschutz. Erste Erfahrungen der Länder bei der Implementation appellativer Verfahren. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2010;53(10):1029-1047.
48. Ständige Impfkommission. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014. *Epid Bull*. 2014(35):341-342.
49. AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epid Bull*. 2018(26):233-251.
50. Poethko-Müller C, Friedrich N, Matysiak-Klose D, Mankertz A. Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern bei Erwachsenen in Deutschland. Vortrag presented at *Vortrag, 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie 2018*, Stuttgart Tagungsband S. 64, abrufbar unter: https://www.dgepi2018.de/wp-content/uploads/2018/09/Entwurf_Abstractbook_DGepi2018_SS_24092018.pdf
51. Poethko-Müller C, Mankertz A. Durchimpfung und Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2013;56(9):1243-1252.

52. Brenninkmeyer C, Ludwig M-S, Speiser S, Nennstiel-Ratzel U, Feil F, Jahn K, Liebl B. Abstracts des Kongresses für Kinder- und Jugendmedizin 2017: Mutter, Vater, Kind – wen darf der Kinder- und Jugendarzt impfen? Und wo? Möglichkeiten des fachübergreifenden Impfens in unterschiedlichen Bundesländern (DGKJ-P106). *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. 2017(165(Suppl3)):181-300.
53. Neufeind J, Betsch C, Habersaat KB, Eckardt M, Schmid P, Wichmann O. Barriers and drivers to adult vaccination among family physicians - Insights for tailoring the immunization program in Germany. *Vaccine*. 2020;38(27):4252-4262.
54. Weigel M, Weitmann K, Rautmann C, Schmidt J, Bruns R, Hoffmann W. Impact of physicians' attitude to vaccination on local vaccination coverage for pertussis and measles in Germany. *European journal of public health*. 2014;24(6):1009-1016.
55. Cenoz MG, Martinez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1172-1176.
56. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Chang LY. Varicella breakthrough infection and vaccine effectiveness in Taiwan. *Vaccine*. 2011;29(15):2756-2760.
57. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(6):704-708.
58. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, LaRussa PS, Gershon AA. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-315.
59. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, Shapiro ED. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(7):851-855.
60. Höhle M, Siedler A, Bader HM, Ludwig M, Heininger U, Von Kries R. Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach. *Epidemiology and infection*. 2011;139(11):1710-1719.
61. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, Greenberg M, Streng A. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(9):998-1004.
62. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):1-10.
63. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, Black SB, Chen RT, Vaccine Safety Datalink Research G. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2003;112(2):e98-103.
64. Fireman P, Friday G, Kumate J. Effect of measles vaccine on immunologic responsiveness. *Pediatrics*. 1969;43(2):264-272.
65. Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of Endogenous Interferon against Vaccinia Infection in Children. *Lancet*. 1965;2(7409):401-405.

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thorsten Rieck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sekundärdatenanalysen zur Berechnung von Impfquoten im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter sowie zur Bestimmung der Impfeffektivität am Beispiel der Varizellenimpfung“ (englischer Titel: „Secondary data analysis to calculate vaccination coverage in childhood, adolescence and adulthood and to determine vaccine effectiveness using the example of varicella vaccination“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3 Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Thorsten Rieck hatte folgenden Anteil an den erfolgten Publikationen:

Publikation 1:

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(2).

Anteil an der Publikation: 90%

- Planung des kompletten Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Prüfung der übermittelten KV-Abrechnungsdaten auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Bereinigung der Studiendaten und Durchführung aller Analysen
- Aufbereitung und Analyse der Primärdaten aus Kita-Untersuchungen zur Validierung
- Aufbereitung und Analyse der Primärdaten aus Schuleingangsuntersuchungen zur Validierung
- Durchführung aller Berechnungen zur Validierung der Ergebnisse aus Sekundärdatenanalysen mit Ergebnissen aus Primärdatenerhebungen
- Erstellung aller Inhalte der Tabellen und Grafiken und deren Erzeugung
- Federführung bei Diskussion und Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Co-Autorinnen und Co-Autoren
- Federführung bei der Konzeption und Erstellung der Publikation

Publikation 2:

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569.

Anteil an der Publikation: 90%

- Planung des kompletten Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Prüfung der übermittelten KV-Abrechnungsdaten auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Bereinigung der Studiendaten und Durchführung aller Analysen

- Erstellung aller Inhalte der Tabellen und Grafiken und deren Erzeugung
- Federführung bei Diskussion und Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Co-Autorinnen und Co-Autoren
- Federführung bei der Konzeption und Erstellung der Publikation

Publikation 3:

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432.

Anteil an der Publikation: 90%

- Planung des kompletten Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Prüfung der übermittelten KV-Abrechnungsdaten auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Bereinigung der Studiendaten und Durchführung aller Analysen
- Erstellung aller Inhalte der Tabellen und Grafiken und deren Erzeugung
- Federführung bei Diskussion und Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Co-Autorinnen und Co-Autoren
- Federführung bei der Konzeption und Erstellung der Publikation

Publikation 4:

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016;173:202-206 e202.

Anteil an der Publikation: 20%

- Prüfung der übermittelten KV-Abrechnungsdaten auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Anpassung einer Methodik für die Berechnung von Varizellenimpfquoten aus KV-Abrechnungsdaten nach Quartal und Jahr bei 1-4-Jährigen als Inputdaten für die Screening-Methode
- Bereinigung der KV-Abrechnungsdaten und Berechnung der Varizellenimpfquoten
- Erstellung eines Teils von Tabelle II, S. 206.e1 (Spalte „Vaccination coverage 1 dose“) und eines Teils von Tabelle III (S. 206.e2) (Spalte „Vaccination coverage 2 doses“)
- Mitarbeit bei der Konzeption und Erstellung der Publikation

Publikation 5:

Rieck T, Feig M, An der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(17).

Anteil an der Publikation: 90%

- Planung des kompletten Studiendesigns
- Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Prüfung der übermittelten KV-Abrechnungsdaten auf Vollständigkeit und Plausibilität
- Bereinigung der Studiendaten und
- Durchführung aller Analysen mit statistischer Beratung durch Co-Autoren (M. an der Heiden)
- Erstellung aller Inhalte der Tabellen und Grafiken und deren Erzeugung
- Federführung bei Diskussion und Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Co-Autorinnen und Co-Autoren
- Federführung bei der Konzeption und Erstellung der Publikation

Unterschrift

4 Ausgewählte Publikationen

4.1 Publikation 1

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(2).

Impact factor (Web of Science: Journal Citation Reports 2014): 2,366

Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data

Thorsten Rieck^{1,2,*}, Marcel Feig³, Tim Eckmanns³, Justus Benzler³, Anette Siedler¹, and Ole Wichmann¹

¹Immunization Unit; Robert Koch Institute; Berlin, Germany; ²Charité-University Medicine Berlin; Berlin, Germany; ³Surveillance Unit; Robert Koch Institute; Berlin, Germany

Keywords: vaccination coverage, vaccines, childhood, Germany, health services research

Abbreviations: ASHIP, Association of Statutory Health Insurance Physicians; CI, confidence interval; DIP, diphtheria vaccine; HEPB, hepatitis B vaccine; HIB, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; IQR, interquartile range; IPV, polio vaccine; KEE, kindergarten entrance examinations; MCV, measles vaccine; MENC, meningococcal C vaccine; MMR, measles, mumps, rubella vaccine; MUM, mumps vaccine; OLAP, online analytical processing technology; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; PER, pertussis vaccine; pp, percentage points; RUB, rubella vaccine; SEE, school entrance examinations; STIKO, Standing Committee on Vaccination; TET, tetanus vaccine; U7, routine well-child check-up performed at 20–27 months; VAR, varicella vaccine; VC, vaccination coverage

In Germany, the national routine childhood immunization schedule comprises 12 vaccinations. Primary immunizations should be completed by 24 mo of age. However, nationwide monitoring of vaccination coverage (VC) is performed only at school entry. We utilized health insurance claims data covering ~85% of the total population with the objectives to (1) assess VC of all recommended childhood vaccinations in birth-cohorts 2004–2009, (2) analyze cross-sectional (at 24 and 36 mo) and longitudinal trends, and (3) validate the method internally and externally. Counting vaccine doses in a retrospective cohort fashion, we assembled individual vaccination histories and summarized VC to nationwide figures. For most long-established vaccinations, VC at 24 mo was at moderate levels (~73–80%) and increased slightly across birth-cohorts. One dose measles VC was high (94%), but low (69%) for the second dose. VC with a full course of recently introduced varicella, pneumococcal, and meningococcal C vaccines increased across birth-cohorts from below 10% above 60%, 70%, and 80%, respectively. At 36 mo, VC had increased further by up to 15 percentage points depending on vaccination. Longitudinal analysis suggested a continued VC increase until school entry. Validation of VC figures with primary data showed an overall good agreement. In conclusion, analysis of health insurance claims data allows for the estimation of VC among children in Germany considering completeness and timeliness of vaccination series. This approach provides valid nationwide VC figures for all currently recommended pediatric vaccinations and fills the information gap between early infancy and late assessment at school entry.

Introduction

In Germany, the Standing Committee on Vaccination (STIKO) develops and endorses national vaccination recommendations. The current routine childhood immunization schedule comprises 12 vaccinations. According to this schedule, primary childhood immunizations should be completed by 24 mo of age or earlier.^{1,2} This includes four doses of diphtheria (DIP), tetanus (TET), pertussis (PER), polio (IPV), *Haemophilus influenzae* type b (HIB), hepatitis B (HEPB), and pneumococcal conjugate vaccine (PCV), as well as two doses of measles (MCV), mumps (MUM), rubella (RUB) vaccines preferably administered as a measles-mumps-rubella (MMR) combination vaccine, two doses of a varicella vaccine (VAR), and a single dose of meningococcal

C vaccine (MENC). In cases of missing vaccinations, individual catch-up is recommended for children beyond the second year of life with the exception of PCV. Whereas most vaccinations are part of the schedule for decades (including routine childhood HEPB vaccination, which was introduced in the mid-1990s), PCV and MENC were adopted in 2006 and single-dose VAR in 2004.³ A second dose of VAR is universally recommended since 2009.

Valid data on vaccination coverage (VC) and VC trends are needed to assess the performance of national immunization programs. This permits program modification and the adaptation of measures to increase acceptance and vaccine uptake. VC data are also helpful for the estimation of vaccine effectiveness and interpretation of adverse events signals. Furthermore, country-level VC data are internationally collected and compared in order to

*Correspondence to: Thorsten Rieck; Email: RieckT@rki.de

Submitted: 08/22/2013; Revised: 10/22/2013; Accepted: 10/29/2013; Published Online: 11/05/2013
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.26986>

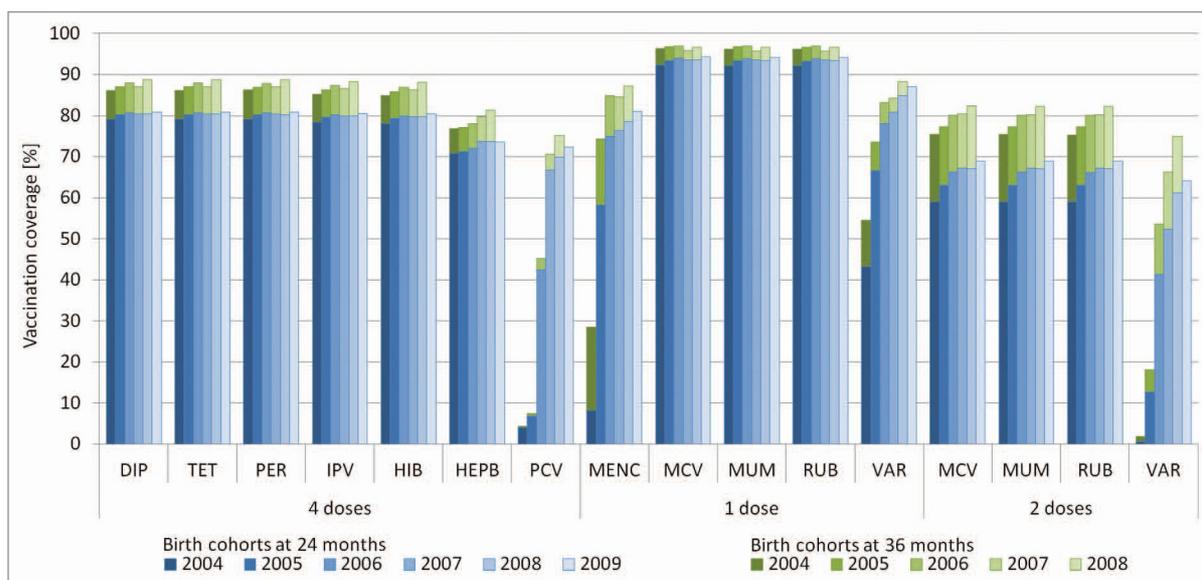


Figure 1. Vaccination coverage in Germany for birth cohorts 2004 up to 2009, at the age of 24 mo and 36 mo based on health insurance claims data analysis. Upper and lower bounds of confidence intervals are omitted and were ≤ 0.2 percentage points above or below point estimates. DIP, diphtheria vaccine; TET, tetanus vaccine; PER, pertussis vaccine; IPV, polio vaccine; HIB, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; HEPB, hepatitis B vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; MENC, meningococcal C vaccine; MCV, measles vaccine; MUM, mumps vaccine; RUB, rubella vaccine; VAR, varicella vaccine.

assess the current state of efforts to control or eliminate vaccine-preventable diseases.⁴

In Germany, immunization is voluntary. All administered vaccines are documented on individual vaccination cards. However, there is no central register that allows for VC analyses at national level. Various sources of VC data have previously been identified.^{5,6} These include primary data from surveys such as kindergarten entrance examinations (KEE), performed merely in a few federal states. Annual school entrance examinations (SEE) are the sole primary VC data source that is continuously and nationwide exploited. At the time of SEE, children are four to seven years of age. As a consequence, at country-level there is neither VC data on young children (e.g., at 24 mo of age) available nor data on recently introduced pediatric vaccinations.

The usefulness of health insurance claims data for the estimation of VC has previously been demonstrated.⁷⁻¹⁰ In an approach to complement existing nationwide VC monitoring through SEE, we analyzed data of health insurance refund claims from Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIPs) with the objectives (1) to estimate VC of all recommended childhood vaccinations at national level, and (2) to investigate VC trends by birth-cohort in cross-sections at 24 and 36 mo and in a longitudinal approach up to school-age. A further objective of this research project was (3) to validate the method internally and with primary VC monitoring data from KEE and SEE to provide evidence for or against the implementation of ASHIP data analysis for routine assessment of VC in Germany.

Results

Vaccination coverage estimates

Sample size

Between 2004 and 2009, an overall 4096643 live births were registered in Germany of which 69.1% were born in the investigated years of birth and ASHIP regions. Among those, 1 592 400 (56.3%) fulfilled the inclusion criteria for the 24 mo follow-up (range over regions and year-of-birth: 42.6–68.5%). Sample sizes of cohorts with 36 mo follow-up were comparable. Sample sizes for longitudinal analysis in two ASHIP regions were $n = 47 533$ in Saxony-Anhalt and $n = 60 078$ in Schleswig-Holstein, representing 45.9% and 43.7% of live births in these regions.

Trend analysis of birth cohorts 2004–2009

VC at national level for birth cohorts 2004–2009 is shown in **Figure 1**. At 24 mo, VC for 4th DIP, TET, PER, IPV, and HIB were 80% on average and slightly increased from birth cohorts 2004 to 2006 but not thereafter. 4th HEPB dose VC was approximately 73% and increased between birth cohorts 2004 and 2007 but not thereafter. VC for 1st MMR was in all birth cohorts above 92%, and VC for 2nd MMR increased from 59% to 69%. Across all birth cohorts, VC of the newly introduced vaccines 4th PCV, MENC, and 2nd VAR increased from low levels (4%, 8%, and 1%) to 72%, 81%, and 64%, respectively.

By the age of 36 mo, VC for birth cohorts 2004–2008 increased further on average by 15 percentage points (pp) (2nd MMR), 9 pp (2nd VAR), 13 pp (MENC), 7 pp (4th DIP, TET, PER, IPV, HIB, HEPB), and 3 pp (4th PCV).

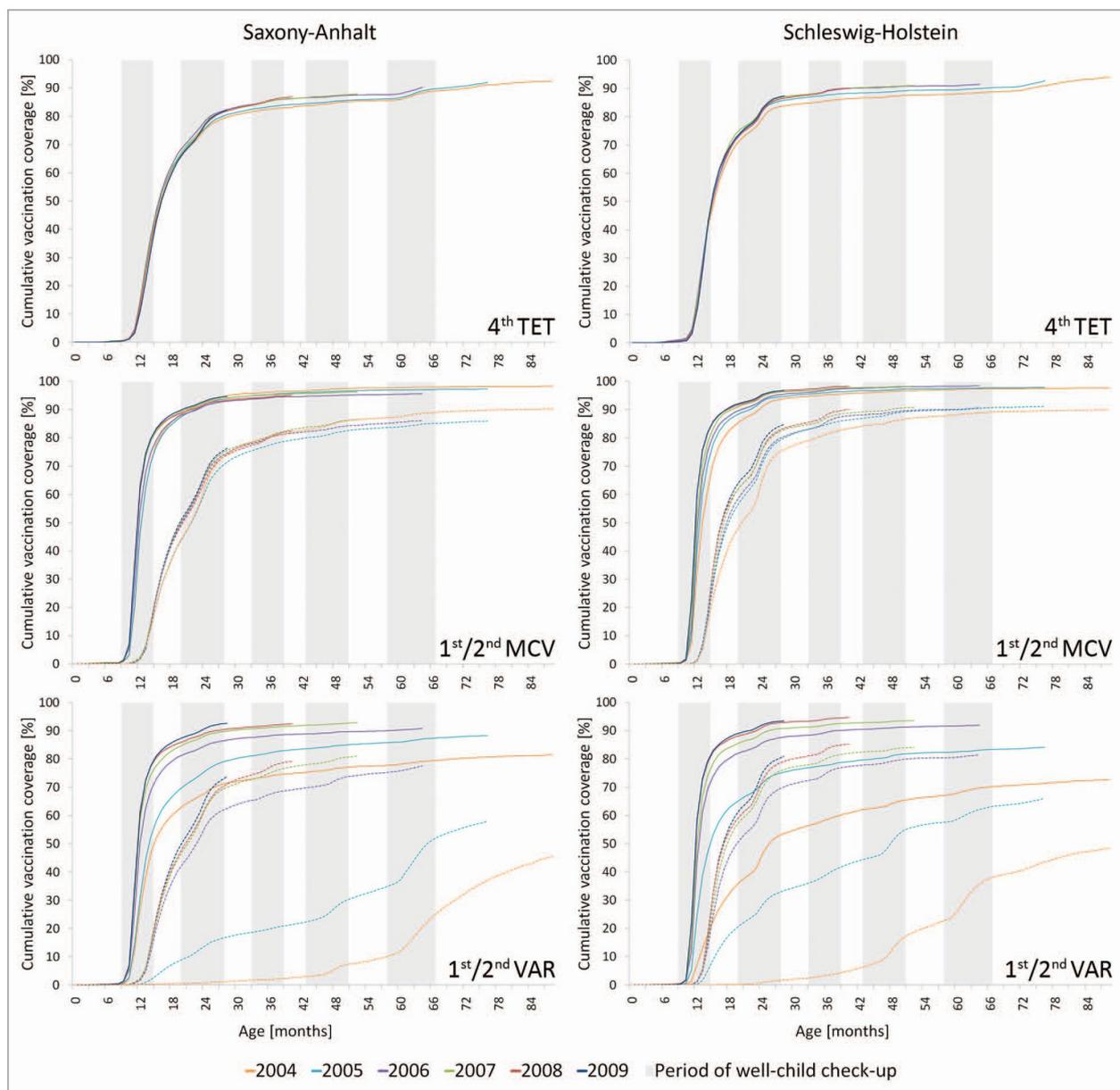


Figure 2. Cumulative vaccination coverage among birth cohorts 2004 to 2009 in relation to age. Depicted are figures for the Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) regions Saxony-Anhalt and Schleswig-Holstein based on health insurance claims data analysis. Solid lines: 1st or 4th dose, respectively; dashed lines: 2nd dose. TET, tetanus vaccine; MCV, measles vaccine; VAR, varicella vaccine.

VC at 24 and 36 mo by ASHIP and birth-cohort is provided as supplemental material.

Longitudinal analysis of birth cohorts 2004–2009

The progression of VC within and across birth cohorts as a function of age is exemplified in **Figure 2** for selected vaccinations in the two regions of ASHIPs Saxony-Anhalt and Schleswig-Holstein. In both ASHIP regions, a strong increase starting at the recommended age was evident proceeding toward the end of the second year of life. However, the increase continued beyond 24 mo and featured distinct periods of increase that coincided with the provision of well-child check-ups in Germany. Among the well-child check-ups at two years of age and later, the period of the routine check-up performed at 20 to 27 mo featured the

strongest VC alterations. Overall, we observed an increase of VC across birth cohorts; among the ones displayed, VAR vaccinations involved the strongest changes.

Validation of VC estimation

Comparison of VC from ASHIP data with kindergarten entrance health examinations

We calculated the median differences of corresponding VC point estimates from ASHIP data and KEE Schleswig-Holstein for each vaccination as depicted in **Figure 3**. On average the median difference between ASHIP and KEE point estimates was 0.7 pp (range of median differences –6.0 pp to 8.1 pp) (**Fig. 3**).

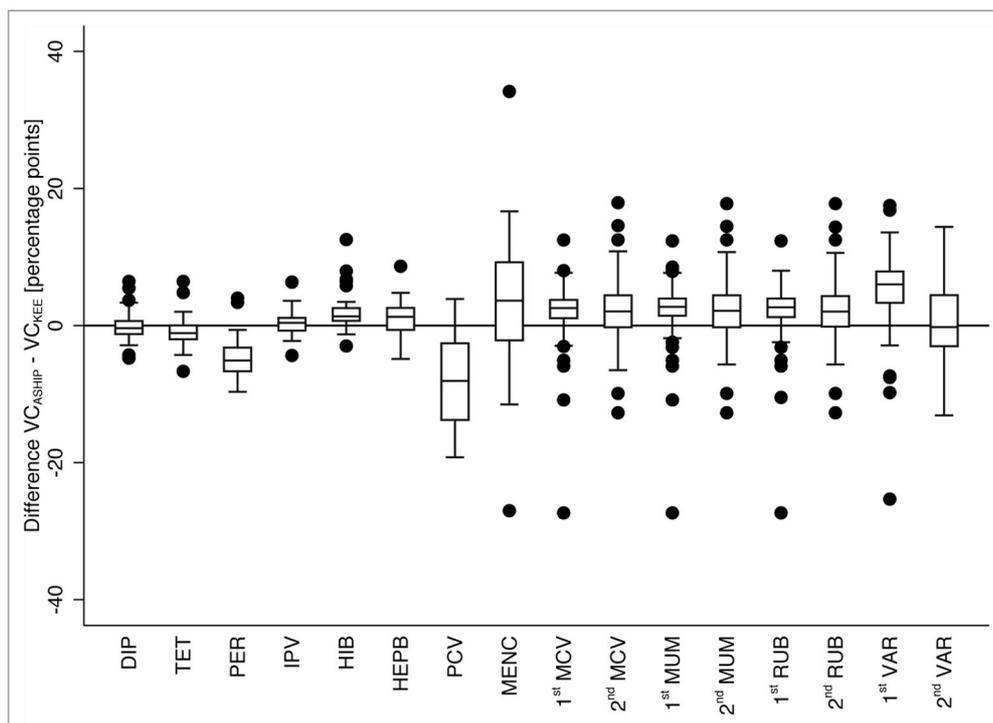


Figure 3. Difference of vaccination coverage (VC) point estimates from data analysis of the Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) Schleswig-Holstein and kindergarten entrance examinations (KEE) in the state of Schleswig-Holstein. The compared birth cohorts per vaccination and definitions of vaccination status are listed in **Table 2**. Boxes indicate lower and upper quartile, the boxes' length the interquartile range (IQR), horizontal lines indicate medians. Whiskers span all data points within 1.5xIQR of upper or lower quartile, respectively. Dots indicate further data points. DIP, diphtheria vaccine; TET, tetanus vaccine; PER, pertussis vaccine; IPV, polio vaccine; HIB, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; HEPB, hepatitis B vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; MENC, meningococcal C vaccine; MCV, measles vaccine; MUM, mumps vaccine; RUB, rubella vaccine; VAR, varicella vaccine.

Comparison of VC from ASHIP data with school entrance health examinations

VC from ASHIP data analysis and from SEE Saxony-Anhalt is shown in **Figure 4**. The ASHIP-estimate for 2nd MMR fitted well within the range of SEE average case and worst case scenario. VC of DIP, TET, PER, and MENC from ASHIP data analysis were closer to the SEE worst case and 1st MMR was closer to the SEE average case (overlapping confidence intervals [CIs]). VC of IPV, HIB, HEPB, and PCV were 2.5 pp, 2.3 pp, 6.1 pp, and 8.0 pp below the SEE worst case and VC of 1st and 2nd VAR was 2.7 pp and 5.7 pp above the SEE average case scenario (no overlapping CIs).

Re-capture of patients by screening for specific vaccination code extensions

In vaccination claims of children who had a history of receiving a complete vaccination series of two or four doses, 5.4% (range 4.3–8.2%) and 7.5% (range 7.1–8.1%) of the final doses, respectively, were falsely coded as to indicating a non-completing dose.

In claims of children with a history of receiving non-completing 1st or 3rd dose, 0.8% (range 0.2–1.1%) and 5.1% (range 2.6–11.9%) of the doses, respectively, were falsely labeled as completing.

Discussion

In Germany, STIKO recommends to complete primary childhood immunizations by the end of the second year of life. In the absence of a system for continuous and nationwide VC data collection and assessment for this age-group, we utilized health insurance claims data from ASHIPs to estimate VC, analyzed trends in birth cohorts 2004–2009 in a cross-sectional and longitudinal fashion, and validated the method.

For the external validation we compared VC estimated from ASHIP data for a number of single month-of-birth cohorts at different age with data from KEE in Schleswig-Holstein. We also compared VC estimates from ASHIP data analysis with SEE estimates in Saxony-Anhalt. In KEE Schleswig-Holstein, 89.6% of data collection forms were turned in by the physicians.¹¹ Reasons for non-response are unknown, and assumptions on the vaccination status of non-responding children are difficult to make. In contrast, the assessment of VC among school children requires average case and worst case consideration: SEE exclusively rely on presented vaccination cards, and it has been shown previously that children without vaccination cards can have lower VC¹² and show higher seronegativity¹³ as compared with those presenting vaccination documents. Despite these limitations, in the absence

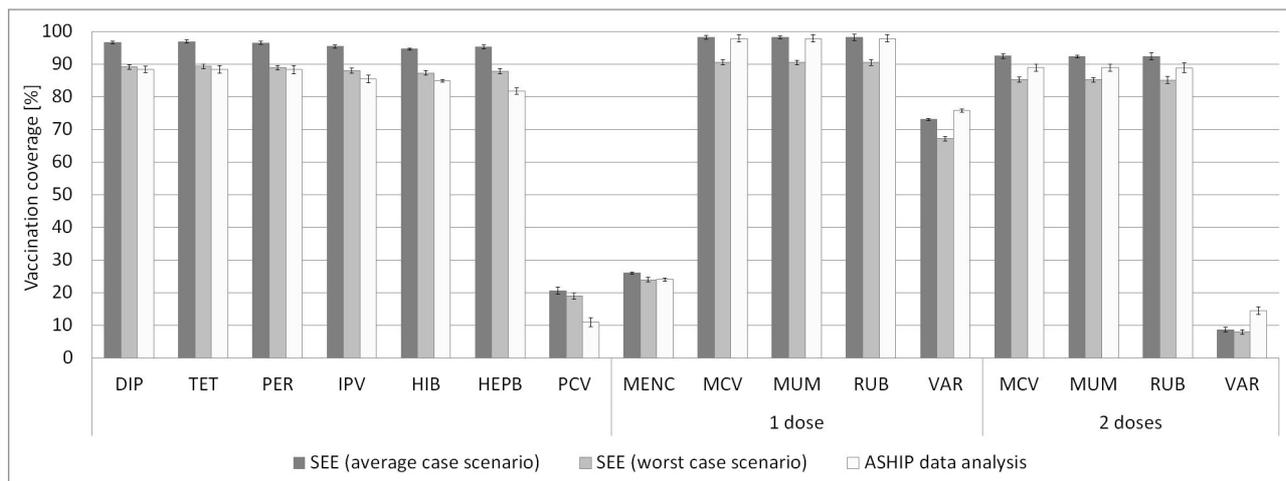


Figure 4. Vaccination coverage (VC) estimated from school entrance examinations (SEE) in the state of Saxony-Anhalt and data analysis of the Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) Saxony-Anhalt. Only vaccinations documented on vaccination cards were considered in the examinations. VC is related to the number of children presenting a vaccination card (average case scenario) and the total number of children, irrespective of the presence of a vaccination card (worst case scenario). Definitions of vaccination status are given in **Table 2**. Vertical lines represent 95% confidence intervals. DIP, diphtheria vaccine; TET, tetanus vaccine; PER, pertussis vaccine; IPV, polio vaccine; HIB, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; HEPB, hepatitis B vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; MENC, meningococcal C vaccine; MCV, measles vaccine; MUM, mumps vaccine; RUB, rubella vaccine; VAR, varicella vaccine.

of an immunization register both KEE and SEE constitute the best primary data sources in Germany for the validation of our estimates from ASHIP data. Still, with the exemption of the newly introduced PCV and VAR vaccines we were able to observe an overall good agreement between estimates from ASHIP data analysis and both primary sources. With a median VC difference to KEE figures of only 0.7 pp on average and with levels usually ranging between the SEE average and worst case scenario our approach of utilizing ASHIP data has demonstrated to generate comparable data.

Although we put a considerable effort on creating cohorts from claims data based on date of birth, age, and place to closely resemble cohorts from primary sources, variations in the compositions of the compared cohorts may have implications on the estimated VC. The largest VC differences between ASHIP and the primary sources used for validation concern recently introduced vaccinations (VAR and PCV). A reason for these differences might be that usage of the newly introduced vaccinations is more likely to increase quicker over time. As a result, slight cohort variations can result in a stronger effect on the corresponding VC than on estimates of vaccinations that have been recommended for a long time. Some of the sampled children may have received vaccinations in regions of different ASHIPs. Those events cannot be assigned to these patients and could artificially increase the number of children with incomplete vaccination schedules. According to our inclusion criteria, events merely in the beginning and at the end of follow-up were sufficient for a patient to be sampled. The approach only provides a high chance that just those patients are selected who have been receiving health provisions (i.e., vaccinations) exclusively within their associated ASHIP region. We therefore aimed to assess the degree of VC underestimation due to these losses to follow-up. Patients were recaptured by screening for vaccination claim code extensions

that indicate doses not completing and completing vaccination series. We assumed that the proportion of falsely used code extensions coding non-completing doses in histories of completed vaccinations (5.4% and 7.5% for two and four dose schedules) can be regarded as a general failure rate in code extension usage. If vaccinations were missing in the patient's history due to intermittent vaccinations in different ASHIP regions, code extensions for completing doses would seem prematurely used. However, the failure rate in coding non-completing doses (0.8% and 5.1% for two and four dose schedules) was even below our assumed general failure rate in code extension usage. The degree of intermittent loss to follow-up and resulting VC underestimation due to our sampling approach can therefore be regarded as negligible. It is important to mention that compliance with recommended intervals between administered doses was not part of the definition of a completed vaccination series in our analysis; the proportion of inconsistently used code extensions for completing doses could therefore be an overestimate and some doses might indeed be non-completing due to too short intervals between subsequent vaccinations.

At 24 mo of age, estimation of VC in birth cohorts 2004–2009 showed moderate coverage levels with most traditional vaccinations at 73–80% and a slightly increasing trend across cohorts. With 94%, VC of 1st MMR was relatively high, but the 2-dose MMR coverage of 69% at maximum indicates that this young age-group is still far below the 2-dose target coverage of $\geq 95\%$ required for the regional elimination of measles and rubella by 2015.¹⁴ We also found a strong increase of VC across birth cohorts for a full course of recently introduced vaccinations from well below 10% to moderate levels in the cases of PCV ($>70\%$) and MENC ($>80\%$) indicating good acceptance; however, VC of 64% for VAR is still relatively low at 24 mo of age. Universal vaccination with two doses VAR is the most recent

Table 1. Characteristics of primary data sources kindergarten (KEE) and school (SEE) entrance examinations and corresponding data sets of the Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIPs) for validation of vaccination coverage (VC) estimates

		Period/place of data collection	Period of birth	Age in months	Cohort size	Definition of vaccination status
Validation with KEE	Primary data source	2009, federal state of Schleswig-Holstein	Assumed month of examination August 2009, resulting in birth periods: PCV: Jul 06-Aug 07 1st MMR, 1st VAR: Jan 04-Sep 07 2nd MMR, 2nd VAR: Jan 04-May 08 MENC: range: Jan 04-Aug 07 other: Jan 04-Aug 07	PCV: 24–37 1st MMR, 1st VAR: 11–67 2nd MMR, 2nd VAR: 15–67 MENC: 12–67 other: 24–67	PCV: 1314 (14 cohorts; mean 94) 1st MMR: 17 744 (57 cohorts; mean 311) 2nd MMR: 17 157 (53 cohorts; mean 324) 1st VAR 14 896 (57 cohorts; mean 261) 2nd VAR 14 387 (53 cohorts; mean 271) MENC: 3789 (56 cohorts; mean 68) Other: 15 843 (44 cohorts; mean 360)	MMR, VAR: counted as 1st and 2nd MENC: counted as single dose Primary immunization with PER, PCV: 4 doses Other: 3 or 4 doses (2 definitions due to different collection forms)
	ASHIP	2004–09, ASHIP Schleswig-Holstein	As in primary data source	As in primary data source	PCV: 12 791 (14 cohorts; mean 914) 1st MMR, 1st VAR: 52 035 (57 cohorts; mean 913) 2nd MMR, 2nd VAR: 47 181 (53 cohorts; mean 890) MENC: 50 691 (56 cohorts; mean 905) Other: 38 542 (44 cohorts; mean 876)	As in primary data source VC for 3 and 4 doses from ASHIP data weighted by proportion of forms with according definition
Validation with SEE	Primary data source	2009, federal state of Saxony-Anhalt	Subgroup Jan-Jun 04	48–71	VAR: 6555 (6025 with vaccination card; 91.9%) Other: 7566 (6974 with vaccination card; 92.2%)	MMR, VAR: counted as 1st and 2nd MENC: counted as single dose Primary immunization with PER: 4 doses PCV: 4 doses if 1st dose at 2–6 mo, otherwise 3 doses (if 1st dose at 7–11 mo) or 2 doses (if 1st dose at 12–23 mo) Other: 4 doses (or 3 when administered without PER component) additionally: HIB if 1st dose at ≥12 mo
	ASHIP	2004–09, ASHIP Saxony-Anhalt	As in primary data source	61–66 (Assumed month of examination: July 09)	VAR: 3313 Other: 3764	As in primary data source

PER, pertussis vaccine; HIB, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; MENC, meningococcal C vaccine; MMR, measles, mumps, rubella vaccine; VAR, varicella vaccine.

major change in the national childhood vaccination schedule. Low coverage of 2nd VAR might therefore be an expression of this recent change and thus based on low utilization rather than general weak acceptance.

The comparison of cross-sections of birth cohorts 2004–2008 at 24 and 36 mo demonstrates a further substantial VC increase until the age of three years. This increase was especially evident for those vaccinations that are recommended to be administered by the end of the second year of life and for which individual catch-up later in childhood is recommended if timely vaccination had not taken place (i.e., 2nd MMR, 2nd VAR, MENC). The substantial increase in VC between 24 and 36 mo of age has been confirmed in our longitudinal approach; similar trends have been observed previously.¹⁵ It is important to note that vaccinations at around two years of age are usually given in one of several well-child check-ups in Germany. These examinations are distributed throughout the first months and years of life and take place at fixed age intervals.¹⁶ Check-up “U7” can be performed at covered costs between 20 to 27 mo of age. As a consequence, a number of vaccinations due until 24 mo of age are administered with a delay into the third year of life. This is also evident from previous surveys at regional level.^{7,10} However, even beyond the third year of life there is further substantial increase of VC as demonstrated by our longitudinal analysis of birth cohort 2004. Here, VC at higher age is comparable to figures seen in SEEs.¹⁷

ASHIP-specific analysis demonstrates that VC is not similar across ASHIP regions. This can be related to factors like varying time points in initial cost coverage through health insurance funds,⁸ state level particularities in vaccination recommendations,¹⁸ and historical background leading to generally higher VC in states of former East-Germany.¹⁷ Since regional variations are not reflected in country-level VC estimates, subnational VC data are crucial for assessing a country’s progress toward disease elimination. Health insurance claims data permit the analysis not only on ASHIP region or federal state level, respectively, but even on district level (data not shown), thus demonstrating an additional advantage over SEE.

More than half of all children in the investigated years of birth and ASHIP regions fulfilled the inclusion criteria for VC estimation. Children born in the investigated years of birth and ASHIPs represented more than two-thirds of all live births in Germany during 2004 and 2009. These figures let assume high representativeness of VC estimates for the studied years of birth and regions as well as for the population in Germany born during this period. Moreover, validation with primary data looks promising. However, health insurance claims data provides only information on statutorily health insured individuals. It is not clear whether children of a different status differ in VC. Data on this remaining group that is mostly privately health insured is sparse. As recommended vaccinations are usually also covered by

Table 2. Availability of health insurance claims data for trend analyses of vaccination coverage (VC) in cross-sections of birth cohorts from 2004 up to 2009 at 24 and 36 mo by federal state and Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP)

Federal state	ASHIP	VC at 24 mo						VC at 36 mo				
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2004	2005	2006	2007	2008
Baden-Württemberg	Baden-Württemberg					+	+					+
Bavaria	Bavaria				+	+	+				+	+
Berlin	Berlin						+					
Brandenburg	Brandenburg	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bremen	Bremen											
Hamburg	Hamburg	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hesse	Hesse			+								
Lower Saxony	Lower Saxony	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mecklenburg-West Pomerania	Mecklenburg-West Pomerania	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
North Rhine-Westphalia	North Rhine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Westphalia-Lippe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rhineland-Palatinate	Rhineland-Palatinate				+	+	+				+	+
Saarland	Saarland		+	+	+	+	+		+	+	+	+
Saxony	Saxony	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Saxony-Anhalt	Saxony-Anhalt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schleswig-Holstein	Schleswig-Holstein	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Thuringia	Thuringia		+	+	+	+	+		+	+	+	+
	Total:	9	11	12	13	14	15	9	11	11	13	14

private health insurances, we assume to a large degree similar VC of children who are not contained in ASHIP data. In this regard, the authors of a bivariate and multivariate analysis in a population-based cross-sectional study found no difference in proportions of undervaccinated children from statutorily and privately health insured parents.¹⁹ Our sampling method for the analysis of ASHIP data excludes individuals with potential suboptimal VC such as children who receive their first vaccination very late or children of parents who completely refuse vaccinations. In addition, mobile groups like Roma/Sinti populations that are difficult to be reached by standard immunization programs²⁰ are also possibly underrepresented in our approach resulting in a potentially positive sampling bias and a slight VC overestimation.

In conclusion, analysis of health insurance claims data from ASHIPs allows for estimation of VC in Germany. It provides information on national and state level and contains residential data for resolution down to district level. Coverage of traditional and newly recommended vaccinations based on birth cohorts can be estimated in regard to whether childhood vaccinations have been administered in time and whether series of immunizations have been completed. ASHIP data analysis fills the information gap between early infancy and late assessment at school entry thereby facilitating more timely actions in modifying and communicating national vaccination recommendations. Furthermore, data are at hand for children at 24 mo of age which is the international standard age for VC figures to be reported to the World Health Organization and the United Nations. Therefore, we conclude that ASHIP data analysis can serve to

monitor compliance with childhood immunization recommendations and suggest its implementation as a countrywide routine monitoring system in Germany.

Materials and Methods

Dataflow and database

ASHIPs regularly receive insurance refund claims from all ASHIP-associated physicians for ambulatory medical services delivered to statutory health insurees (~85% of the population in Germany). The administrative regions of most of the 17 ASHIPs are organized per federal state. For our project, relevant data are extracted from the ASHIPs' databases and anonymized by means of a hash algorithm. The algorithm includes an ASHIP-specific, non-changing password to generate a truncated patient-specific identification (hash) code. Since 2004, an updated file is quarterly transferred to the Robert Koch Institute and imported into a database which has previously been described.²¹ In brief, the database contains vaccination data since 2004 and data on individuals' physician consultations since 2008 (every first contact per quarter and medical specialization). Data include patient information (month/year of birth, sex, truncated zip code, and district of residence), physician information (medical specialization, district of practice), date of contact, and vaccination claim codes. Since 2008, these vaccination claim codes feature extensions that allow for the differentiation between doses not completing and completing a vaccination series.²²

Data protection

The Federal Commissioner for Data Protection and Freedom of Information has approved the ASHIP vaccination monitoring project, in particular the data specification and the anonymization procedure.

Sampling

As the patients' identification code is generated from an ASHIP-specific algorithm, data can be assigned to a single patient only within his/her associated ASHIP but not across ASHIPs. Therefore, we sampled only those insureds who were seeking health services exclusively within their associated ASHIP by the following inclusion criteria: (1) Any vaccination soon after birth (0–4 mo of age) and a physician contact within a three month age-range at the end of the follow-up time are documented in the same ASHIP (e.g., at 24–26 mo for a VC assessment of up to 24 mo of age); in any case, we did not apply the three month age-range procedure before 2008, since data on physician consultations were unavailable for that period; and (2) residency in the administrative region of this ASHIP at the time of these health service provisions.

Estimation of vaccination coverage and coverage trends

Data was aggregated using online analytical processing technology (OLAP) and prepared for analysis using ASHIP-specific OLAP cubes connected via Excel 2010 (Microsoft). Histories regarding the vaccinations of interest were assembled for the sampled patients by counting vaccine doses on an individual level in a retrospective cohort approach. Samples were selected based on year of birth and ASHIP region or based on resembling cohorts (month/year of birth and age) of primary data sources for validation, respectively. We estimated VC for incomplete vaccination series (1st MMR and VAR) and for complete vaccination series defined as four doses of DIP, TET, PER, IPV, HIB, HEPB, and PCV, two doses of MMR and VAR, and a single dose of MENC, respectively. For external validation, these definitions varied (Table 1).

Analysis was performed in Stata 12 (StataCorp). VC was calculated as proportion of vaccinated individuals within the sample. Results at ASHIP level were weighted by the number of live births in the ASHIP region using population statistics^{23,24} and summarized to nationwide VC. Intervals of 95% confidence were calculated.

Data from 10 to 15 ASHIPs were available for trend analyses in cross-sections of birth cohorts from 2004 to 2009 at 24 mo and from 2004 to 2008 at 36 mo (Table 2). For the longitudinal evaluation from birth to school entry, data from ASHIPs Saxony-Anhalt and Schleswig-Holstein were exemplarily analyzed.

Validation of VC estimation

Comparison of VC with primary data sources

VC data from KEE 2009 in the federal state of Schleswig-Holstein and SEE 2010 in the federal state of Saxony-Anhalt were used to externally validate VC estimates derived from ASHIP data analysis. Table 1 provides an overview on the sample characteristics and definitions of the vaccination status.

In KEE, physicians who collect the relevant data can assess the children's vaccination status by consultation of vaccination cards, the physician's patient documentation system, and by

interviewing the guardians. VC is calculated as number of children having received a specified vaccine dose among all examined children of the same age of KEE. KEE data include age but not the date of examination. Therefore, in order to back-reference to month and year of birth, we assumed the month of routine school entry as examination date (August 2009), since many kindergarten places become available in this month, and subtracted age at KEE. Month-of-birth cohorts were selected from ASHIP data that reached the respective age at KEE in August 2009. Subsequently, we compared VC of month-of-birth cohort pairs from KEE and claims data analysis at the age of KEE. Where necessary, VC from ASHIP data was weighted according to the different vaccination status definitions in KEE deriving from different types of data collection forms. Median VC differences and quartiles for box plot display were calculated. The analysis was limited to those cohorts who had reached or exceeded the earliest recommended age for the according vaccination in cases where KEE data collection forms required indicating the number of administered doses (MUM, MCV, RUB, VAR, MENC); for other vaccinations the analysis was limited to cohorts at the age of ≥ 24 mo. PCV vaccination for children was recommended since July 2006 and without catch-up vaccinations beyond the second year of life. Therefore, PCV analysis was limited to children born July 2006 or afterwards.

VC data from SEE in Saxony-Anhalt was analyzed for children born in 2004. In SEE, only vaccinations documented on vaccination cards are considered, and the number of children who present vaccination cards is used as denominator (average case scenario). For our external validation of ASHIP-estimates we also calculated for each vaccination a worst case scenario for VC using the total number of children at SEE as denominator, assuming that children with missing vaccination documents lack the dose of vaccination investigated.

Re-capture of patients by screening for specific claim code extensions

The degree of VC underestimation due to intermittent loss to follow-up was assessed, i.e., an individual receiving intermittent vaccinations by physicians of different ASHIPs. We therefore analyzed histories of vaccinations that were administered to a cohort born between July and December 2008 over a 24 mo period in selected ASHIP regions. Code extensions for doses not completing vaccination series on the one hand and completing the series on the other were analyzed from five ASHIPs that applied them from July 2008 or earlier: Among the vaccinations of children who had a history of receiving two doses of MCV, MUM, RUB, or VAR or four doses of DIP, TET, PER, IPV, HIB, HEPB, or PCV, respectively, we calculated the proportion of doses falsely labeled as non-completing. Among the vaccinations of children who had a history of receiving 1st MCV, MUM, RUB, or VAR or 3rd DIP, TET, PER, IPV, HIB, HEPB, or PCV, respectively, we also calculated the proportion of doses falsely labeled as completing. Assuming similar failure rates coding non-completing and completing doses in health insurance claims data, intermittent loss to follow-up and VC underestimation in the samples should be of concern if our calculated failure rate for coding non-completing doses were higher than the failure rate

for coding completing doses. This is because administered vaccinations missing in a patient's history would mimic premature coding of a completing dose.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Acknowledgments

This study is part of a research project financed by the German Ministry of Health. We thank all Associations of Statutory

Health Insurance Physicians for providing claims data; both the working group Children and Adolescent Medical Services Schleswig-Holstein as well as the Department for Hygiene at the State Office for Consumer Protection Saxony-Anhalt for providing primary vaccination coverage data; Matthias an der Heiden (Robert Koch Institute) for statistical support.

Supplemental Materials

Supplemental materials may be found here: www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/26986

References

1. Robert Koch Institute. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2012. *Epid Bulletin* 2012; 30:283-310
2. German Standing Committee on Vaccination. Vaccination schedule (English). 2012.
3. Hofmann F. [The permanent commission on vaccinations at robert koch-institut]. *Gesundheitswesen* 2012; 74:49-58; PMID:22006226; <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1276901>
4. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system: 2010 global summary. 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_2010_eng.pdf
5. Poggensee G, Reuss A, Reiter S, Siedler A. [Overview and assessment of available data sources to determine incidence of vaccine preventable diseases, vaccination coverage, and immune status in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009; 11:1019-28; <http://dx.doi.org/10.1007/s00103-009-0952-z>
6. Siedler AR, Rieck T, Reuss A, Walter D, Poggensee G, Poethko-Müller C, Reiter S. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers—the German experience. *Euro Surveill* 2012; 17:20152; PMID:22551497
7. Kalies H, Redel R, Varga R, Tauscher M, von Kries R. Vaccination coverage in children can be estimated from health insurance data. *BMC Public Health* 2008; 8:82; PMID:18312683; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-82>
8. Reuss AM, Feig M, Kappelmayer L, Siedler A, Eckmanns T, Poggensee G. Varicella vaccination coverage of children under two years of age in Germany. *BMC Public Health* 2010; 10:502; PMID:20723217; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-502>
9. Reuss AM, Walter D, Feig M, Kappelmayer L, Buchholz U, Eckmanns T, Poggensee G. Influenza vaccination coverage in the 2004/05, 2005/06, and 2006/07 seasons: a secondary data analysis based on billing data of the German associations of statutory health insurance physicians. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:845-50; PMID:21173931
10. Robert Koch Institute. Zu Impfungen bei Kindern im Alter bis zu 24 Monaten. Eine Erhebung in Schleswig-Holstein nach Abrechnungsziffern der Kassenärztlichen Vereinigung für 2003 bis 2005. *Epid Bulletin* 2007; 34:316-21
11. Robert Koch Institute. Zum Impfschutz bei Aufnahme in den Kindergarten in Schleswig-Holstein im Jahr 2009. *Epid Bulletin* 2011; 7:49-53
12. Wichmann O, Hellenbrand W, Sagebiel D, Santibanez S, Ahlemeyer G, Vogt G, Siedler A, van Treeck U. Large measles outbreak at a German public school, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:782-6; PMID:17721371; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318060aca1>
13. Poethko-Müller C, Mankertz A. Sero-epidemiology of measles-specific IgG antibodies and predictive factors for low or missing titres in a German population-based cross-sectional study in children and adolescents (KiGGS). *Vaccine* 2011; 29:7949-59; PMID:21872633; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.081>
14. World Health Organization. Resolution. Renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2010 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Moscow, Russia, WHO Regional Office for Europe. 2010.
15. Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M. [Vaccination coverage and predictors for vaccination level. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:851-62; PMID:17514471
16. Federal Committee of Medical Practitioners and Health Insurance. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) in der Fassung vom 26. April 1976, zuletzt geändert am 16. Dezember 2010. *Bundesanzeiger* 2011; 40:1013
17. Robert Koch Institute. Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2010. *Epid Bulletin* 2012; 16:135-9
18. The State Chamber of Physicians of Saxony. Synopsis-Impfkalender fuer Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Freistaat Sachsen, Stand: 1. Januar 2013. 2013.
19. Huber J, Lampert T, Mielck A. [Inequalities in health risks, morbidity and health care of children by health insurance of their parents (statutory vs. private health insurance): results of the German KiGGS study]. *Gesundheitswesen* 2012; 74:627-38; PMID:22275061
20. Muscat M. Who gets measles in Europe? *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 1):S353-65; PMID:21666185; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir067>
21. Reuss A, Feig M, Kappelmayer L, Eckmanns T, Poggensee G. [Determination of vaccination coverage and disease incidence using statutory health insurance data]. *Gesundheitswesen* 2010; 72:340-6; PMID:20446216; <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1249691>
22. Federal Joint Committee. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20 d, Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) in der Fassung vom 18. Oktober 2007, zuletzt geändert am 24. November 2011., 2012.
23. German federal statistical office. Tabelle 12612-0002: Lebendgeborene: Deutschland, Monate, Geschlecht, Januar 1950-August 2012. 2013.
24. State Office for Information and Technology Northrhine-Westphalia. Landesdatenbank NRW, Tabelle 12612-01i: Lebendgeborene insgesamt - Gemeinden - Jahr. 2013.

4.2 Publikation 2

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Impact factor (Web of Science: Journal Citation Reports 2014): 3,624

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

Rieck T, Feig M, Deléré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-5569. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.105>

4.3 Publikation 3

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Impact factor (Web of Science: Journal Citation Reports 2019): 1,059

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02902-4>

4.4 Publikation 4

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Impact factor (Web of Science: Journal Citation Reports 2016): 3,874

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr.* 2016;173:202-206 e202.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.040>

4.5 Publikation 5

Rieck T, Feig M, An der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(17).

Impact factor (Web of Science: Journal Citation Reports 2017): 7,127

Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015

T Rieck^{1,2}, M Feig¹, M an der Heiden¹, A Siedler¹, O Wichmann¹

1. Robert Koch Institute, Department for Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Germany
2. Charité - University Medicine Berlin, Berlin, Germany

Correspondence: Thorsten Rieck (rieckt@rki.de)

Citation style for this article:

Rieck T, Feig M, an der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(17):pii=30521. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30521>

Article submitted on 15 November 2016 / accepted on 06 April 2017 / published on 27 April 2017

In Germany, routine childhood varicella vaccination was implemented in 2004 with two doses recommended since 2009. We used an immunisation information system based on countrywide health insurance claims data to analyse vaccine effectiveness (VE) and factors influencing VE. We applied proportional hazard models to estimate VE under various conditions and compared the risk of acquiring varicella among unvaccinated children in regions with high vs low vaccination coverage (VC). Among 1.4 million children we identified 29,404 varicella cases over a maximum follow-up of 8 years post-vaccination. One-dose VE was 81.9% (95% confidence interval (CI): 81.4–82.5), two-dose VE 94.4% (95% CI: 94.2–94.6). With dose one given 1–27 days after measles-containing vaccine (MCV), one-dose VE was 32.2% (95% CI: 10.4–48.6), two-dose VE 92.8% (95% CI: 84.8–96.6). VE was not associated with age at vaccination (11–14 vs ≥ 15 months), time since vaccination, or vaccine type. Unvaccinated children had a twofold higher risk of acquiring varicella in low VC regions. Our system generated valuable data, showing that two-dose varicella vaccination provides good protection for at least 8 years. Unvaccinated children benefit from herd effects. When the first varicella vaccine dose is given shortly after MCV, a second dose is essential.

Introduction

Immunisation Information Systems (IIS) are defined by the Centers for Disease Control and Prevention as confidential, population-based, computerised databases that record all immunisation doses administered by participating providers to persons residing within a given geopolitical area [1]. At the point of clinical care, IIS may support vaccination providers in decision-making towards appropriate individual vaccinations. At the population level, IIS provide aggregate data on vaccinations for use in surveillance and programme operations, and in guiding public health

action with the goals of improving vaccination rates and reducing vaccine-preventable disease. In 2004, Germany started to implement a nationwide IIS for the monitoring of vaccination coverage (VC) and selected vaccine-preventable diseases based on health insurance claims data. The German IIS covers the statutory health-insured population (ca 85% of the total population in Germany) and has proved to be a reliable source of VC data [2–5]. Moreover, the data were used to estimate the incidence of selected vaccine-preventable diseases such as measles, mumps and herpes zoster in Germany [6–8]. Varicella is primarily clinically diagnosed [9], thus the German IIS seems suitable for the identification of varicella cases in the population.

Germany is one of the few countries worldwide that has introduced routine childhood varicella vaccination [10]. Since 2004, single-dose varicella vaccination has been recommended for all children aged 11–14 months. Two single-compound varicella vaccines (VAR; Varivax, Sanofi Pasteur MSD; Varilrix, GlaxoSmithKline) were initially available. In 2006, a combined measles-mumps-rubella-(MMR)-varicella vaccine (MMRV; Priorix-Tetra, GlaxoSmithKline) was licensed with a two-dose schedule. A universal two-dose schedule has been recommended since 2009 targeting children with the second dose at age 15–23 months. Since 2011, the first immunisation has been given preferably as two separate injections of VAR and MMR due to higher rates of febrile seizures following immunisation with MMRV [11]. Catch-up vaccinations are recommended until 17 years of age.

The impact of routine varicella vaccination was initially monitored in a countrywide physician-based sentinel system. Sentinel data indicated a continuous overall 84% decrease of varicella cases per sentinel site between 2005 and 2012, most dominantly among 1–4 year-olds [12]. Based on data from the IIS, VC in

24-month-old children increased nationwide in subsequent birth cohorts 2004–2009 from 43% to 87% (at least one dose) and from 1% to 64% (two doses) [3], whereas in the federal state of Saxony, varicella VC increased from 33% to 76% (at least one dose) and from <1% to 24% (two doses). Within each birth cohort, the lowest VC was identified in the federal state of Saxony.

Several post-marketing studies on varicella vaccine effectiveness (VE) have been published [13–22]. However, of these, only few studies assessed the effectiveness of two doses [13–16]. In addition, little is known about the duration of vaccine-induced protection and the optimal age for vaccination [17–19]. Finally, there is little evidence on the minimum time interval between the first and second varicella vaccine dose as well as between varicella and measles-virus containing vaccines (MCV) [18,20].

We used data from the German IIS with the objectives to estimate dose-specific VE against all varicella, varicella-associated complications and varicella without complications, and to investigate factors that might influence VE, such as age at vaccination, time interval between varicella and MCV doses, type of vaccine, and time since vaccination (TSV). Furthermore, we aimed to quantify the degree of herd protection that is conferred in regions with high vs low VC.

Methods

Dataflow and database

Data were generated and collected within the German IIS, also called the 'Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIPs) vaccination monitoring project'. The system has been described in detail previously [3]. In brief, ASHIPs regularly receive insurance refund claims from all ASHIP-associated physicians for outpatient medical services provided to those covered by statutory health insurance. These claims data include all recommended vaccinations and diagnosed diseases. The latter have to be documented in order to justify medical services. Approximately 85% of the population in Germany is covered by statutory health insurance. The remainder are mainly privately insured. The administrative regions of most ASHIPs are organised by federal state. Data relevant for the project are extracted from the ASHIPs' databases and anonymised. Data are quarterly transferred to the Robert Koch Institute (RKI, German national public health institute), and imported into a central database. Since 2006, the database contains patient information, data on vaccinations and diagnoses of selected vaccine-preventable diseases, and since 2008, dates of individuals' physician consultations (Table 1).

Data protection

The Federal Commissioner for Data Protection and Freedom of Information in Germany has approved the ASHIP vaccination monitoring project.

Sampling and data preparation

The unique patient identifier in the anonymised data is generated differently between ASHIPs. Therefore, medical services received by a single patient can only be assigned to a unique patient identifier in the data anonymised by a single ASHIP but not by different ASHIPs. As a consequence, we would identify an individual receiving the first varicella vaccine dose in one ASHIP region and the second dose in another region (e.g. due to moving into another federal state) as two individuals in the central database, both with incomplete vaccination series. For this reason, we selected individuals according to inclusion criteria as described previously [2,3]: Any individual (i) born between January 2006 and October 2013, (ii) receiving any vaccination (i.e. not necessarily varicella) soon after birth at 0–4 months of age, (iii) with contact with a physician within the second half of 2015, (iv) residing at the time points of (ii) and (iii) in the region of the ASHIP that transferred the data, and (v) born in an ASHIP region where diagnosis information was available and specific vaccination claim codes for varicella vaccines had been introduced since birth. Within this sampling period, i.e. from birth to the second half of 2015, the actual analysis time in the follow-up period went from the quarter in which the child turned 11 months until June 2015 at maximum. We assumed included children presented at physicians exclusively within their associated ASHIP region during the follow-up period because both in the beginning and in the end of the period, physician contacts were documented within their resident ASHIP region.

Data from 12 of 17 ASHIP regions were analysed, starting from either birth cohort 2006 (ASHIPs Brandenburg, Hamburg, Mecklenburg-West Pomerania, Lower Saxony, Saarland, Saxony-Anhalt, Schleswig-Holstein, Thuringia) or later birth cohorts due to late introduction of MMRV-specific claim codes, i.e. birth cohort 2007 (ASHIP Saxony) or 2008 (ASHIPs Baden-Württemberg, North Rhine, Berlin). Data from the remaining ASHIPs were either missing for several years, did not contain the variable 'diagnosis type', or were incomplete regarding physician contacts.

We applied a four-step algorithm to only select confirmed and incident (diagnosis type: current state) varicella diagnoses and to limit these to the earliest and to the most severe varicella diagnosis for each selected patient as described previously [6,7]. Briefly, step 1 excluded incompatible or implausible coding combinations for varicella diagnosis reliability; step 2 excluded observations with diagnosis reliability other than confirmed (i.e. suspected, excluded, recovered); step 3 excluded observations with diagnosis type other than incident (i.e. previous state, unknown, not provided); step 4 limited the data selection to the earliest ICD-10 code per patient while, in addition, keeping the information about the most severe ICD-10 code (within up to one quarter following the initial diagnosis) using the following ranking (in descending order of severity):

varicella with encephalitis, meningitis, pneumonia, other complications, no complications, no further details, with the latter equalling ‘no complications’.

The date of diagnosis was quarter-specific. Therefore, the unit of analysis time used in our models was one quarter of a year. Individual analysis time in the models started with the quarter in which the child turned 11 months of age (i.e. the ‘entry’ in the time-series analysis), and lasted until the last quarter of the follow-up period (i.e. the ‘exit’). We reduced the vaccination date from day-specific to quarter-specific for calculations of analysis time. Children with varicella vaccinations and/or a varicella diagnosis before the entry quarter were excluded from VE analysis. Due to the granularity of the date of diagnosis, we could reliably identify breakthrough infections, defined as varicella infection being diagnosed ≥ 42 days post vaccination, only when the vaccine was received at least three quarters preceding the diagnosis. We therefore excluded the first two quarters of analysis time of each vaccination status of a patient in the time-series models. Hence, this excluded patients with half a year or less of analysis time. We also excluded children where sex was not recorded and those with presumably erroneous documented VAR plus MMRV or MMRV plus MMR vaccinations on the same day.

Data analysis

Individual histories of first and second varicella vaccination and varicella diagnosis were set up for time-series analysis in Stata 13 (StataCorp, US). We used Cox-like piecewise proportional hazard models allowing for the analysis of potentially varying hazard ratios over TSV. We stratified the observations at an individual level into the period of $>0.5-1.0$ years TSV and seven annual periods from $>1.0-2.0$ to $>7.0-8.0$ years TSV to analyse VE by TSV. For all other analyses of VE, we did not stratify the observation periods but performed the analysis over the whole TSV beginning at >0.5 years TSV. The individual analysis time either ended due to censoring or failure, respectively, or stopped with each change of vaccination status while restarting at zero with assigning the patient’s new vaccination status.

We verified the proportional hazard assumption – a prerequisite for modelling Cox regression for time-series data – for each covariate and globally at the stratum level using formal significance tests and graphical evaluation of unscaled and scaled Schoenfeld residuals. Additionally, we performed graphical assessment of proportional hazards using log-log survival curves.

In the Cox regression model we used vaccination status and TSV as the categorical predictor variables. We stratified by sex, year of birth, and ASHIP to ensure comparing children of similar age and region. Strata were weighted using probability weights generated from sex-, birth cohort-, and ASHIP region-specific live-births and sample size (German Federal Statistical

Office; State Office for Information and Technology North Rhine-Westphalia).

We calculated VE as ‘(1-hazard ratio) x 100’, and modelled incremental VE as the additional effectiveness provided by the second dose compared with a single dose $([VE_2-VE_1] / [100-VE_1] \times 100)$. We calculated VE in the whole sample but also by exclusion of children with non-compliant spacing of vaccinations, i.e. varicella vaccinations given 1–27 days after MCV or subsequent varicella vaccine doses administered within 1–27 days. In addition, we built models which were either extended by the inclusion of variables for (i) type of vaccine (VAR, MMRV), (ii) age at first varicella vaccination (11–14 months; >15 months of age), (iii) time to varicella vaccination following MCV (same day as MCV or >27 days after MCV; non-compliant spacing) excluding patients with non-compliant spacing between varicella vaccinations, or (iv) time between first and second varicella vaccination (non-compliant spacing; 28–365 days; $>1-3$ years; >3 years) excluding patients with non-compliant spacing to MCV. We defined one group of outcome (no complications) as failure and censored the patient in presence of the remaining outcome group (complications) and vice versa to estimate VE for the prevention of varicella-associated complications vs no complications. Using the Wald test, we tested for significant differences of coefficients and their interactions and applied a Bonferroni correction to the p values when multiple testing was performed.

The cumulative baseline hazards in the time-series analyses are the stratum-specific cumulative hazards in unvaccinated children. We used these to estimate morbidity among unvaccinated children stratified by sex, birth cohort and ASHIP. We used linear regression to summarise these cumulative hazards for both Saxony, an area with low VC, and the remaining ASHIP regions. The ratio of these mean cumulative hazards was used to compare the different degree of protection in regions with different VC. The risk $R(t)$ of acquiring varicella up to time t can be derived from the cumulative hazard $H(t)$ by applying the formula

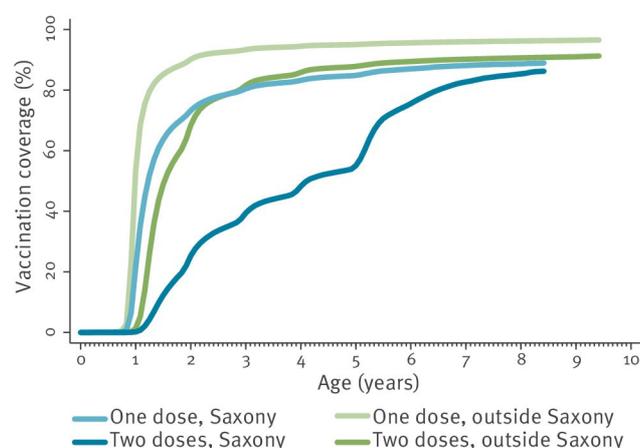
$$R(t) = 1 - e^{-H(t)}$$

In addition, we calculated attack rates from the observational data using probability weights (Pearson test statistics of the survey procedures in Stata) for Saxony and outside Saxony and compared them with each other in a rate ratio. We set the significance level to 0.05.

We calculated longitudinal VC both in Saxony and the remaining ASHIP regions as described previously by counting age-specific doses at an individual level by ASHIP/year of birth/sex and subsequent aggregation to VC by age within and outside Saxony [2,3].

FIGURE 1

Cumulative coverage by age in the federal state of Saxony (n = 179,162) and other regions of Germany (n = 1,760,220) for one and two varicella vaccinations for all ASHIPs and birth cohorts selected for time-series analysis to estimate vaccine effectiveness, 2006–2015



ASHIP: Association of Statutory Health Insurance Physicians.

Results

Between January 2006 and October 2013, a total of 5,294,301 live births were registered in Germany, of which 2,790,220 children (53%) were born in the investigated ASHIP regions and years of birth. Among those, 1,449,411 children (52%) were available for VE analysis (range over regions and years of birth: 35–69%). Their characteristics are given in Table 2.

Overall vaccine effectiveness

Over the total observation period and after exclusion of children with incompliant spacing between vaccine doses, VE for one dose (VE1) was 81.9% (95% confidence interval (CI): 81.4–82.5) and significantly lower ($p < 0.0001$) than VE2 with 94.4% (95% CI: 94.2–94.6) (Table 3). The incremental VE of adding a second dose to the first dose was 68.9% (95% CI: 67.5–70.1). Stratified by sex, the VE1 difference was less than 2 percentage points and slightly higher in females as compared with males (82.8% vs 81.1%, $p = 0.0015$); for VE2, the difference was even smaller (94.6% vs 94.2%, $p = 0.0072$). The inclusion of children with incompliant spacing had nearly no influence on VE (Table 3).

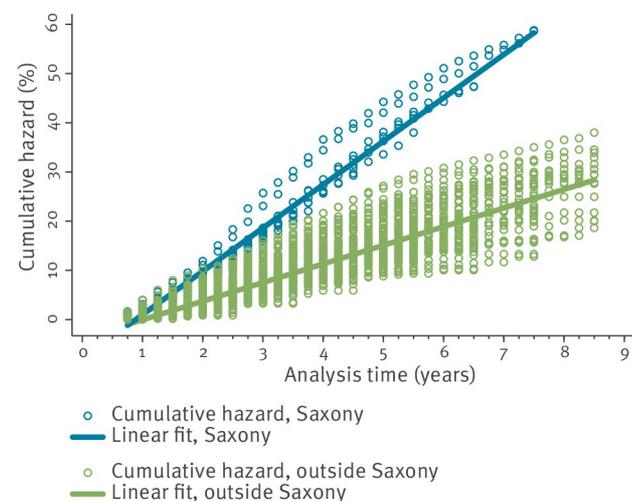
Vaccine effectiveness by time since vaccination and age

While VE1 increased over time from 79.4% (95% CI: 78.2–80.5) at >0.5–1.0 year TSV to 88.0% (95% CI: 76.6–93.8) at >7.0–8.0 years TSV, VE2 remained stable at >92.0% (Table 4).

Within the first year since vaccination, both VE1 and VE2 were slightly but significantly lower than in the following 3–5 time intervals. When stratifying by vaccine type, VE1 from VAR stayed in the same magnitude

FIGURE 2

Cumulative hazard in ASHIP/year of birth/sex strata by analysis time in time-series analysis and linear fit among unvaccinated children in the federal state of Saxony (n = 52,441) and other regions of Germany (n = 223,373), 2006–2015



ASHIP: Association of Statutory Health Insurance Physicians.

Analysis time 0–0.5 years was omitted from hazard analysis. At time = 0, children are ca 11 months.

Linear fit ($p < 0.001$, R-squared = 0.94).

over time (80.6% (95% CI: 78.8–82.3) at >0.5–1.0 year TSV; 78.4% (95% CI: 47.7–91.1) at >7.0–8.0 years TSV) whereas VE1 from MMRV increased from 78.0% (95% CI: 76.4–79.5) to 92.0% (95% CI: 78.3–97.1). VE1 did not differ by age at first vaccination (82.1%; 95% CI: 81.4–82.8 in age group 11–14 months and 81.5%; 95% CI: 80.6–82.3 at ≥ 15 months; Table 3).

Effect of time between subsequent live attenuated vaccine doses

A single varicella vaccination given 1–27 days after MCV conferred significantly lower protection (VE1 = 32.2%, 95% CI: 10.4–48.6) than a single dose given simultaneously or >27 days after MCV (80.9%, 95% CI: 80.2–81.5) (Table 3). VE2 was not reduced when only one of the two doses was administered 1–27 days after MCV.

Two varicella vaccinations administered in an interval of 28–365 days gave statistically similar VE2 as vaccinations given 1–27 days, >1–3 years or >3 years apart. The VE2 estimate for varicella vaccinations 1–27 days apart was based on only 305 patients, was ca 8 percentage points lower than with any other time interval and had a wide 95% CI.

Vaccine effectiveness by vaccine type

We found similar VE1 for VAR and MMRV (82.0% (95% CI: 81.0–82.9) vs 81.7% (95% CI: 81.0–82.4), respectively) (Table 3). VE2 for all combinations of VAR and MMRV as first or second dose were also similar and

ranged between 94.3% (95% CI: 93.9–94.8) and 95.0% (95% CI: 94.3–95.5).

Protection against complicated vs non-complicated varicella

VE against varicella-associated complications (VE₁=98.2%, 95% CI: 98.0–98.5; VE₂=99.5%, 95% CI: 99.4–99.5) was significantly higher than against non-complicated varicella (VE₁=65.3%, 95% CI: 64.2–66.4; VE₂=89.3%, 95% CI: 89.0–89.7) with two doses being significantly more effective than a single dose.

Risk of acquiring varicella among unvaccinated children

VC in Saxony was lower than in other ASHIP regions over the whole age-range covered in the sample; e.g. at 24 months of age VC₁ was 73.2% and VC₂ was 25.3% in Saxony vs 90.1% and 68.3% outside Saxony (Figure 1). The attack rate of varicella in unvaccinated children was 12.6% (95% CI: 12.3–12.9) in Saxony vs 5.8% (95% CI: 5.7–5.9) in other regions translating into a rate ratio of 2.2 (95% CI: 2.1–2.2; $p < 0.0001$). The cumulative hazard and the risk of acquiring varicella among unvaccinated children were around two times higher in Saxony; e.g. after 4 years of analysis time we calculated a ratio of the cumulative hazards of 2.4 and a risk ratio of 2.2 corresponding to a cumulative hazard of 27.4% (95% CI: 27.4–27.5) in Saxony vs 11.3% (95% CI: 11.3–11.3) outside of Saxony, and after 7.5 years of analysis time the ratio of the cumulative hazards was 2.4 and the risk ratio 2.0, corresponding to a cumulative hazard of 58.3% (95% CI: 58.3–58.3) in Saxony vs 24.6% (95% CI: 24.6–24.6) in other regions (Figure 2).

Discussion

Starting from diagnoses and administered vaccinations as documented in health insurance claims and linked at the individual level, our analysis shows that the German IIS is a potent system for the continuous monitoring not only of VC but also of the effectiveness of vaccination and the impact of vaccination at the population level after widespread use. Our data confirm the additional effect of a second varicella vaccine dose and demonstrate indirect protection of unvaccinated individuals in areas with high VC.

Evidence on the loss of vaccine-induced protection after one dose has been inconclusive in previous studies [17–19]. Our data demonstrate the absence of waning of vaccine-induced protection by one and two doses over at least eight years. However, after the second dose, protection is much higher in each observed time interval after vaccination, with an overall incremental effectiveness of 68.9%. The result for VE₁ is in line with data from a case–control study and a time-series approach in Germany where 86.4% and 83.2% were estimated [21,22]. Our findings are also comparable to the results of a recent German study based on the screening method and to international data from case–control studies where VE₁ and VE₂ were at 80–87% and 97–98%, respectively [13,14,15,23–26]. In

addition, a 2016 meta-analysis of literature published between 1995 and 2014 on VE among healthy children reported similar results with a pooled VE₁ of 81% (95% CI: 78–84) and a pooled VE₂ of 92% (95% CI: 88–95) [27].

We found similar VE₁ irrespective of young or older age at vaccination. Previously, evidence for vaccination at young age as a potential risk factor for vaccine failure has been reported inconclusively [28,29]. Our findings support the current national immunisation scheme recommending the first varicella dose at young age (from as early as 11 months) as recommended in the majority of countries that have adopted varicella vaccination [30].

VE₁ was strongly reduced when the first varicella vaccination was administered with incompliant spacing to MCV. In contrast, VE₂ estimates were not affected when one of the doses (first or second) were given with incompliant spacing to MCV. Due to small sample size, VE₂ under the condition of both doses given with incompliant spacing could not be analysed. A higher risk for varicella due to a short spacing between the administration of MCV and a single varicella vaccine dose has been described previously [29]. Generally, a minimal time interval for the administration of live attenuated vaccines is recommended to avoid potential suppressive effects on the immune response. To our knowledge this has only been studied for vaccinations given up to 4 weeks after MMR vaccinations but not for successive varicella vaccinations [29,31,32]. In contrast to our result that two varicella vaccine doses may compensate the reduced VE of one dose given too early after MCV, the VE₂ point estimate of the 1–27-day time interval between varicella vaccine doses was lower than for longer intervals. However, the sample size was small and the decrease was statistically non-significant. Still, this might indicate that a short spacing of subsequent varicella vaccinations negatively affects VE. This is of particular importance for accelerated schedules in situations like outbreaks, urgent catch-ups and for rapid immunisations before travelling. Overall, simultaneous administration of MCV and varicella vaccine or a time interval >27 days between these vaccinations or between subsequent varicella vaccinations seemed to confer optimal protection against varicella. We found no significant difference in VE₂ in all investigated time intervals >27 days up to >3 years between varicella doses, indicating that different national or regional recommendations regarding this interval will lead to similar VE₂. This observation and our result that vaccine-induced protection is not waning, support the current recommendation in Germany for a second dose given early in childhood.

We found no statistical difference in VE from single-compound vs combined vaccines, neither for one dose nor in any two-dose combination. Also at the level of point estimates, VE was virtually similar. Although Spackova et al. identified differences in relative risk

TABLE 1

Database content relevant to varicella disease and vaccination in the German Associations of Statutory Health Insurance Physicians vaccination monitoring project

Patient information	
Anonymised unique identifier	
Month/year of birth	
Sex	
County of residence	
Vaccination information	
Claim codes of all recommended vaccinations (antigen or antigen combination specific)	
Date of vaccination	
Diagnosis information	
Varicella-specific ICD-10 codes [38]	Bo1. Varicella [chickenpox] Bo1.0 Varicella meningitis Bo1.1 Varicella encephalitis Bo1.2 Varicella pneumonia Bo1.8 Varicella with other complications Bo1.9 Varicella without complication
Diagnosis type	Current state Previous state Unknown Not provided
Diagnosis reliability	Suspected Confirmed Recovered Excluded
Quarter and year of diagnosis	
Physician contact information	
Physician's ASHIP	
Date of patients' first contact per quarter and medical specialisation	

ICD-10: International Classification of Diseases, 10th revision [38]; ASHIP: Associations of Statutory Health Insurance Physicians.

point estimates for breakthrough infections by type of vaccine, their findings concerning the use of two single-compound vaccines and MMRV were non-significant [16]. Our finding shows that in particular the currently recommended combination of VAR followed by MMRV in Germany confers the same protection as any other combination.

Our results show that a single dose better protects against a more serious course of infection than against mild varicella. A second dose only adds a small additional benefit in this regard. Our results point towards the same direction as the results of previous observations, although the observed endpoints were different (recorded codes of diagnosis in our study vs observed symptoms or number of lesions in other studies) [27].

We found an around twofold higher attack rate and risk of acquiring varicella in unvaccinated children in Saxony vs other ASHIP regions. Saxony has a much lower VC for both first and second dose varicella vaccination than any other ASHIP region in Germany. Similar findings are annually published based on cross-sectional

TABLE 2

Data characteristics of individuals analysed in the time-series models for varicella vaccine effectiveness estimates, Germany, 2006–2015

Characteristics	Measure
Number of subjects (%)	1,449,411 (100)
Number of females (%)	704,036 (48.6)
Number of varicella cases (%)	29,404 (2.0)
Mean years of age at diagnosis	3.6
Number of cases with complications (% among cases)	1,213 (4.13)
Encephalitis (% among cases)	33 (0.11)
Meningitis (% among cases)	129 (0.44)
Pneumonia (% among cases)	9 (0.03)
Other (% among cases)	1,042 (3.54)
Mean years of individual analysis time (total personyears)	3.0 (4,332,641)
Number of individuals receiving varicella vaccination (%)	
No vaccination	92,712 (6.4)
1st dose	1,298,697 (89.6)
2nd dose	1,090,969 (75.3)
Number of administered vaccine type (%)	
1st VAR	490,002 (33.8)
1st MMRV	808,695 (55.8)
2nd VAR	87,504 (6.0)
2nd MMRV	1,003,465 (69.2)
Mean months of age at vaccination	
1st dose	15
2nd dose	22
Number of individuals receiving 1st vaccination by age (% among 1st doses)	
11–14 months	1,030,331 (79.3)
≥15 months	268,366 (20.7)
Number of subjects with varicella vaccination after MCV (%)	
At least one dose 1–27 days	5,434 (0.4)
All doses same day or >27 days	1,293,263 (89.2)
Number of 2nd vaccinations by distance to 1st dose (% among 2nd doses)	
1–27 days	2,862 (0.3)
28–365 days	919,711 (84.3)
>1 year–3 years	148,198 (13.6)
>3 years	20,198 (1.9)

MCV: measles containing vaccine; MMRV: measles-mumps-rubella-varicella vaccine; VAR: single-compound varicella vaccine.

analyses from nationwide school entrance examinations [33]. Having its own state level advisory committee on immunisation, Saxony recommended until the end of 2014 the second varicella dose from five years of age [34]. The lower risk of acquiring varicella in the unprotected population in regions of Germany that have higher varicella VC than Saxony is a strong indication for the presence of herd effects. Varicella herd protection was described previously based on health insurance claims data showing a decline in varicella outpatient visits and hospitalisations among infants

TABLE 3

Varicella vaccine effectiveness from > 0.5 to 8.0 years since vaccination based on estimates from time-series analysis, Germany, 2006–2015 (n = 1,449,411)

Overall (excluding patients receiving varicella vaccinations 1–27 days after MCV or 1st and 2nd dose varicella 1–27 days apart)		VE1 (95% CI)	VE2 (95% CI)	
		81.9 (81.4–82.5)	94.4 (94.2–94.6)	
Overall		81.8 (81.2–82.4)	94.4 (94.2–94.6)	
Age at 1st vaccination ^a				
	11–14 months	82.1 (81.4–82.8)	NA	
	≥ 15 months	81.5 (80.6–82.3)		
Varicella vaccination after MCV (excluding patients receiving 1st and 2nd dose varicella 1–27 days apart) ^b				
			2nd dose 1–27 days	2nd dose same day or > 27 days
	1st dose 1–27 days	32.2 (10.4–48.6)	No meaningful estimate (n = 26; 1 varicella case)	92.8 (84.8–96.6)
	1st dose same day or > 27 days	80.9 (80.2–81.5)	95.3 (66.6–99.3)	94.1 (93.9–94.3)
Time interval 1st to 2nd dose (excluding patients receiving varicella vaccinations 1–27 days after MCV) ^c				
	1–27 days	NA	87.3 (61.3–95.8)	NA
	28–365 days		94.4 (94.2–94.6)	
	> 1–3 years		94.8 (94.4–95.2)	
	> 3 years		95.0 (93.6–96.1)	
Vaccine type ^d				
			2nd dose VAR	2nd dose MMRV
	1st dose VAR	82.0 (81.0–82.9)	95.0 (94.3–95.5)	94.3 (93.9–94.8)
	1st dose MMRV	81.7 (81.0–82.4)	94.4 (93.4–95.2)	94.4 (94.2–94.6)
Prevention of uncomplicated/complicated cases ^{e,f}				
	No complication	65.3 (64.2–66.4)	89.3 (89.0–89.7)	NA
	All complications	98.2 (98.0–98.5)	99.5 (99.4–99.5)	

CI: confidence interval; MCV: measles containing vaccine; MMRV: measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine; NA: not applicable; VAR: single-compound varicella vaccine; VE: vaccine effectiveness; VE1: vaccine effectiveness for one dose; VE2: vaccine effectiveness for two doses.

^a VE1 difference not significant.

^b Within VE1, VE is significantly different (p < 0.0001); within VE2 and where applicable, no combination with VE from both doses administered 0 / > 27 days apart significantly different.

^c No combination with VE at 28–365 days significantly different.

^d Within VE1 and VE2, no combination significantly different.

^e In contrast to the outcome ‘varicella’ in the majority of models, here we defined ‘varicella without complications’ as failure and censored the patient in presence of ‘varicella with associated complications’ and vice versa to estimate VE.

^f Within VE1 and VE2 and between VE1 and VE2 difference significant (all p < 0.0001).

All given VE estimates are significant.

and adults not targeted for vaccination in the United States [35].

The basis for our analyses are health insurance claims data primarily generated for the reimbursement of medical services provided by physicians. They have not been created for the purpose of answering epidemiological questions in secondary data analyses. However, reimbursement for vaccinations is directly linked to correct code usage. Hence, validity of vaccination data can be expected to be very high as we have previously shown [3]. Still, several MMRV claim code changes occurred soon after its availability.

Wrong usage will have led to misclassification of a second MMRV dose as the first dose in our IIS, which was more likely in the early years of the programme. This explains the increase of VE1 over higher intervals of TSV from MMRV but not VAR. Therefore, VE1 estimated from VAR may be a more accurate representation of VE over TSV. VE1 measured from both VAR and MMRV in the overall analysis, however, is nearly similar to VE1 measured from VAR alone suggesting that the potential misclassification is of minor consequence.

Our IIS covers all individuals in Germany with statutory health insurance. Between 2006 and 2015, an

TABLE 4

Varicella vaccine effectiveness by time since vaccination and vaccine-type estimated from time-series analysis using administrative data and effective sample size, Germany, 2006–2015

Time since vaccination (years)	VE1 (95% CI)	VE1 (95% CI) VAR	VE1 (95% CI) MMRV	VE2 (95% CI)	Effective sample size			
					n ^a	n _{odose}	n _{1dose}	n _{2dose}
>0.5–1.0	79.4 (78.2–80.5)	80.6 (78.8–82.3)	78.0 (76.4–79.5)	93.1 (92.7–93.5)	1,449,411	275,814	527,514	1,090,969
>1.0–2.0	82.2 (81.2–83.1) ^b	84.0 (82.5–85.3) ^b	81.0 (79.7–82.2) ^b	94.2 (93.9–94.5) ^b	1,259,119	176,424	264,220	972,827
>2.0–3.0	82.7 (81.6–83.8) ^b	82.1 (80.0–84.0)	83.5 (82.1–84.7) ^b	95.3 (95.0–95.5) ^b	956,643	101,550	127,393	756,329
>3.0–4.0	82.8 (81.3–84.2) ^b	81.6 (78.4–84.4)	83.7 (82.0–85.1) ^b	94.8 (94.4–95.2) ^b	708,054	65,970	79,938	566,342
>4.0–5.0	82.4 (80.1–84.4)	79.1 (73.5–83.5)	83.5 (81.0–85.6) ^b	94.7 (94.2–95.2) ^b	467,703	43,092	48,090	376,531
>5.0–6.0	84.1 (80.6–87.0)	81.7 (72.7–87.7)	85.3 (81.5–88.3) ^b	95.0 (94.2–95.7) ^b	265,351	26,302	25,218	213,831
>6.0–7.0	85.7 (79.9–89.9)	78.1 (60.9–87.8)	87.4 (80.7–91.8) ^b	93.3 (91.7–94.6)	114,503	13,249	12,172	89,082
>7.0–8.0	88.0 (76.6–93.8)	78.4 (47.7–91.1)	92.0 (78.3–97.1) ^b	92.4 (88.3–95.0)	40,806	6,038	5,050	29,718

CI: confidence interval; MMRV: measles-mumps-rubella-varicella vaccine; VAR: single-compound varicella vaccine; VE1: vaccine effectiveness for one dose; VE2: vaccine effectiveness for two doses.

^a Total sample may be smaller than the sum of vaccination status specific sample sizes as a single patient may have several vaccination statuses within one analysis period.

^b Within VE1 or VE2, respectively, significantly different to VE>0.5–1.0 years since vaccination.

average of 83% among 0–14 year-olds (range between ASHIP regions: 81–89%) were statutory health insured (statistics of statutory health insurees by the German Ministry of Health; population statistics by the Federal Statistics Office). Both statutory and private health insurances fully reimburse recommended vaccinations. The authors of a large population-based cross-sectional study found no difference in the proportions of undervaccinated children when comparing children from parents with statutory and private health insurance [36]. Thus, we assume comparable VC and VE in children not covered by the IIS.

Diagnoses from health insurance claims data have been exploited for measles incidence estimation and showed trends and variation similar to outpatient notification data estimates supporting their usefulness for epidemiological analyses [7]. However, there are no standardised guidelines for coding and updating diagnoses as ‘confirmed’ or ‘suspected’ disease. The physician does not require laboratory confirmation for this classification and may solely rely on clinical symptoms. Since we used only confirmed cases, our sampling approach for cases might have been rather conservative. Nonetheless, physicians may feel more confident in classifying a diagnosis as confirmed in unvaccinated cases. Because patients with mild disease are less likely to present at their physician while the probability for a mild course of the disease is higher for vaccinated cases, a bias might have been introduced in our study population which would result in an overestimation of overall VE but not VE for the prevention of severe

varicella. We identified 4.13% of complications among all cases. This is in line with previous reports of 2–6% of cases with complications attending a general practice [37]. However, since health insurance claims data only cover outpatient data and complicated cases are more likely to be hospitalised and less likely to (at least initially) present as outpatient case, these cases are possibly underrepresented in our sample and therefore not included in the analysis. In 2004, a total of 2,316 hospitalised varicella cases were recorded in the statistics of hospital diagnoses followed by a decreasing trend to around 1,000 cases from 2008 until 2014 and an increase to 1,504 cases in 2015 (Federal Statistics Office). The decrease was especially prominent in children below 5 years of age, ranging from 1,139 cases in 2004 to 159 and 207 cases in 2014 and 2015, respectively. Since severity is associated with not being vaccinated, hospitalised cases among unvaccinated children may be disproportionately underrepresented in our sample. This bias may have led to a slight underestimation of our calculated VE.

Our IIS was implemented in 2004 and – after successful validations and extensive piloting – serves as a unique source to monitor and evaluate vaccination recommendations and strategies in Germany. The system provides VC data for the international reporting to the World Health Organization and informs the National Verification Committee for Measles and Rubella Elimination on the elimination progress in Germany, since it currently offers the only nationwide data source to estimate VC in various age groups. In

addition, since vaccination claims and disease codes can be linked at an individual level and the IIS captures a large proportion of the total population, it provides the opportunity to assess VE and vaccination programme impact at a population level. When the German Standing Committee on Vaccination initially endorsed the two-dose recommendation for varicella vaccination, it requested an evaluation by 2013. The IIS was one of four surveillance data sources that contributed to this evaluation [20]. There were some remaining questions that we were able to address in the present study, namely the duration of varicella vaccine-induced protection after two doses, the optimal age for the second dose, and potential differences in VE between the available varicella vaccine types.

By demonstrating that we were able to answer important questions related to the national varicella vaccination programme, we conclude that our IIS is an indispensable system not only for the assessment of VC in various age groups and geographical regions in Germany, but also for the monitoring and in-depth evaluation of national vaccination recommendations and strategies.

Acknowledgements

We thank all Associations of Statutory Health Insurance Physicians for providing claims data. This work was supported by the German Ministry of Health (grant number: IIA5-2511NIK001/321-4533-06). The funding source was not involved in study design or collection, analysis and interpretation of data.

Conflict of interest

None declared.

Authors' contributions

Mr Rieck conceptualised and designed the study, analysed and interpreted data, and drafted the article.

Mr Feig built and managed the database.

Dr an der Heiden provided statistical support.

Drs Siedler and Wichmann provided important intellectual input in the various steps of the study and revised the manuscript critically.

All authors approved the final manuscript.

References

- Centers for Disease Control Prevention. About Immunization Information Systems [internet]. 2012 May 15 [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/about.html>
- Rieck T, Feig M, Deleré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake

- in Germany. *Vaccine*. 2014;32(43):5564-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.105 PMID: 25131739
- Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):476-84. DOI: 10.4161/hv.26986 PMID: 24192604
- Siedler A, Rieck T, Reuss A, Walter D, Poggensee G, Poethko-Müller C, et al. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers--the German experience. *Euro Surveill*. 2012;17(17):20152. PMID: 22551497
- Robert Koch Institute (RKI). KV-Impfsurveillance: Ergänzungen zu den Impfdaten aus den Schuleingangsuntersuchungen. [ASHIP vaccination monitoring: Complements to vaccination data from school entrance examinations]. *Epid Bull* 2016;16:134. German. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile
- Takla A, Wichmann O, Klinc C, Hautmann W, Rieck T, Koch J. Mumps epidemiology in Germany 2007-11. *Euro Surveill*. 2013;18(33):20557. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.33.20557 PMID: 23968877
- Takla A, Wichmann O, Rieck T, Matysiak-Klose D. Measles incidence and reporting trends in Germany, 2007-2011. *Bull World Health Organ*. 2014;92(10):742-9. DOI: 10.2471/BLT.13.135145 PMID: 25378728
- Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):173. DOI: 10.1186/1471-2334-11-173 PMID: 21679419
- Heymann D. Control of communicable disease manual. 19th edition ed.: American Public Health Association, 2008.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC, 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
- Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014;32(6):645-50. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.011 PMID: 24374498
- Siedler A, Hecht J, Rieck T, Tolksdorf K, Hengel H. [Varicella vaccination in Germany. A provisional appraisal in the context of MMR vaccination]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(9):1313-20. DOI: 10.1007/s00103-013-1789-z PMID: 23990095
- Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1172-6. DOI: 10.4161/hv.23451 PMID: 23324571
- Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-5. DOI: 10.1093/infdis/jiq052 PMID: 21208922
- Siedler A, Rieck T, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *J Pediatr*. 2016; 173:202-6 e2.
- Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28(3):686-91. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.086 PMID: 19874924
- 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(5):e1389-96. DOI: 10.1542/peds.2012-3303 PMID: 23545380
- Bonanni P, Gershon A, Gershon M, Kulcsár A, Papaevangelou V, Rentier B, et al. Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):e305-13. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828b7def PMID: 23838789
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1121-9. DOI: 10.1056/NEJMoa064040 PMID: 17360990
- Robert Koch Institute (RKI). Evaluation der Varizellen-Impfempfehlung durch die STIKO. [Evaluation of the varicella vaccination recommendation by STIKO]. *Epid Bull* 2013;1:1-5. German. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/01_13.pdf?__blob=publicationFile
- Höhle M, Siedler A, Bader HM, Ludwig M, Heininger U, Von Kries R. Assessment of varicella vaccine effectiveness in Germany: a time-series approach. *Epidemiol Infect*.

2011;139(11):1710-9. DOI: 10.1017/S0950268810002815 PMID: 21156098

22. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):998-1004. DOI: 10.1097/INF.0b013e31829ae263 PMID: 23694831
23. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Chang LY. Varicella breakthrough infection and vaccine effectiveness in Taiwan. *Vaccine.* 2011;29(15):2756-60. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.092 PMID: 21315697
24. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA.* 2004;292(6):704-8. DOI: 10.1001/jama.292.6.704 PMID: 15304467
25. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA.* 2004;291(7):851-5. DOI: 10.1001/jama.291.7.851 PMID: 14970064
26. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med.* 2001;344(13):955-60. DOI: 10.1056/NEJM200103293441302 PMID: 11274621
27. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20153741. DOI: 10.1542/peds.2015-3741 PMID: 26908671
28. Black S, Ray P, Shinefield H, Saddier P, Nikas A. Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. *J Infect Dis.* 2008;197(s2) Suppl 2:S139-42. DOI: 10.1086/522124 PMID: 18419387
29. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, et al. , Vaccine Safety Datalink Research Group. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2003;112(2):e98-103. DOI: 10.1542/peds.112.2.e98 PMID: 12897314
30. World Health Organization (WHO). Immunization Schedule for 2015. Geneva: WHO. [Accessed 9 Nov 2016]. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/data/schedule_data.xls?ua=1
31. Fireman P, Friday G, Kumate J. Effect of measles vaccine on immunologic responsiveness. *Pediatrics.* 1969;43(2):264-72. PMID: 4179145
32. Petralli JK, Merigan TC, Wilbur JR. Action of Endogenous Interferon against Vaccinia Infection in Children. *Lancet.* 1965;2(7409):401-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(65)90755-5 PMID: 14346758
33. Robert Koch Institute (RKI). Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2014. [Vaccination coverage from school entrance examinations in Germany, 2014]. *Epid Bull* 2016;16:129-33. German. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile
34. The State Chamber of Physicians of Saxony. Synopsis-Impfkalender für Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Freistaat Sachsen, Stand: 1. Januar 2017. [Synopsis-Immunization schedule for children, adolescents and adults in the federal state of Saxony, 1 Jan 2017]. Dresden: The State Chamber of Physicians of Saxony. German. Available from: https://www.slaek.de/media/dokumente/o2medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/Synopsis_2017_.pdf
35. Leung J, Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(4):395-402. PMID: 26407276
36. Huber J, Lampert T, Mielck A. [Inequalities in health risks, morbidity and health care of children by health insurance of their parents (statutory vs. private health insurance): results of the German KiGGS study]. *Gesundheitswesen.* 2012;74(10):627-38. PMID: 22275061
37. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Med.* 2009;7(1):26. DOI: 10.1186/1741-7015-7-26 PMID: 19476611
38. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision. Volume 2. Instruction manual. 2010 ed. Geneva: WHO; 2011. Available from: http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf

License and copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) Licence. You may share and adapt the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the licence, and indicate if changes were made.

This article is copyright of the authors, 2017.

5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6 Komplette Publikationsliste

6.1 Publikationen in Fachzeitschriften mit Peer-Review

Zimmermann R, Faber M, Dudareva S, Ingiliz P, Jessen H, Koch J, Marcus U, Michaelis K, **Rieck T**, Ruscher C, Schilling B, Schumacher J, Sissolak D, Thoullass J, Wenzel JJ, Werber D, Sagebiel D. Hepatitis A outbreak among MSM in Berlin due to low vaccination coverage: epidemiology, management and successful interventions. *Int J Infect Dis*. 2020. Online-Veröffentlichung: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.133> IF: 3,202

Rieck T, Matysiak-Klose D, Hellenbrand W, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern- und Pertussisimpfempfehlungen für Erwachsene. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):422-432. IF: 1,059

Siedler A, **Rieck T**. Varizellenimpfempfehlungen der Ständigen Impfkommission werden befolgt. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2019;167(10):900-907. IF: 0,252

Betsch C, Rossmann C, Pletz MW, Vollmar HC, Freytag A, Wichmann O, Hanke R, Hanke W, Heinemeier D, Schmid P, Eitze S, Weber W, Reinhardt A, Kupke NK, Forstner C, Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Romhild J, Neufeind J, **Rieck T**, Suchecka K, Reinhart K. Increasing influenza and pneumococcal vaccine uptake in the elderly: study protocol for the multi-methods prospective intervention study Vaccination60. *BMC public health*. 2018;18(1):885. IF: 2,567

Weinberger R, von Kries R, van der Linden M, **Rieck T**, Siedler A, Falkenhorst G. Invasive pneumococcal disease in children under 16 years of age: Incomplete rebound in incidence after the maximum effect of PCV13 in 2012/13 in Germany. *Vaccine*. 2018;36(4):572-577. IF: 3,269

Wichmann O, Koch J, **Rieck T**, Siedler A. Impfprävention in Deutschland: Ein Überblick zu den Entwicklungen der letzten 25 Jahren. The Immunization system in Germany: Developments in the past 25 years. *Public Health Forum*. 2018;26(3):260-265. IF: 0,130

Rieck T, Feig M, an der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessing varicella vaccine effectiveness and its influencing factors using health insurance claims data, Germany, 2006 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(17):pii=30521. IF: 7,127

Oberle D, Pavel J, **Rieck T**, Weichert S, Schroten H, Keller-Stanislawski B, Tenenbaum T. Anaphylaxis Following Immunization of Children and Adolescents in Germany. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(5):535-541. IF: 2,486

Siedler A, **Rieck T**, Tolksdorf K. Strong Additional Effect of a Second Varicella Vaccine Dose in Children in Germany, 2009-2014. *The Journal of Pediatrics*. 2016;173(6):202-206.e202. IF: 3,874

Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, **Rieck T**, Siffczyk C, Wichmann O, Poethko-Müller C, Hellenbrand W. Effectiveness of routine and booster pertussis vaccination in children and adolescents, federal state of Brandenburg, Germany, 2002-2012. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(5):513-519. IF: 2,587

- Remschmidt C, **Rieck T**, Bödeker B, Wichmann O. Application of the screening method to monitor influenza vaccine effectiveness among the elderly in Germany. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):137. IF: 2,690
- Rieck T**, Feig M, Deleré Y, Wichmann O. Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*. 2014. IF: 3,624
- Rieck T**, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(2):476-484. IF: 2,366
- Takla A, Wichmann O, **Rieck T**, Matysiak-Klose D. Measles incidence and reporting trends in Germany, 2007–2011. *Bulletin of the World Health Organization*. 2014;92(10):742-749. IF: 12,342
- Greutelaers B, Wadl M, Nachtnebel M, **Rieck T**, Hogan B, Adlhoch C, Eckmanns T, Benzler J. Krankenhaus-Surveillance während großer Ausbrüche ambulant erworbener Erkrankungen. Die Pandemische-Influenza-Krankenhaus-Surveillance (PIKS) 2009/2010 und die Surveillance blutiger Durchfälle (SBD) 2011. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(13):632-637. IF: 0,550
- Siedler A, Hecht J, **Rieck T**, Tolksdorf K, Hengel H. Die Varizellenimpfung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(9):1313-1320. IF: 1,507
- Takla A WO, Klinc C, Hautmann W, **Rieck T**, Koch J. Mumps epidemiology in Germany 2007-11. *Euro Surveill*. 2013;18(33):pii=20557. IF: 5,861
- Siedler A, **Rieck T**, Reuss A, Walter D, Poggensee G, Poethko-Muller C, Reiter S. Estimating vaccination coverage in the absence of immunisation registers--the German experience. *Euro Surveill*. 2012;17(17). IF: 5,491
- Frank C, Faber MS, Askar M, Bernard H, Fruth A, Gilsdorf A, Hohle M, Karch H, Krause G, Prager R, Spode A, Stark K, Werber D, **H. U. S. investigation team**. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. *Euro Surveill*. 2011;16(21). IF: 6,153
- Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der HM, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Muller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G, **H.U.S. investigation team**. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *NEnglJMed*. 2011;365(19):1771-1780. IF: 53,298
- Ultsch B, Siedler A, **Rieck T**, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC infectious diseases*. 2011;11:173. IF: 3,118

Wadl M, **Rieck T**, Nachtnebel M, Greutelaers B, an der Heiden M, Altmann D, Hellenbrand W, Faber M, Frank C, Schweickert B, Krause G, Benzler J, Eckmanns T, on behalf of the HUS surveillance and laboratory team. Enhanced surveillance during a large outbreak of bloody diarrhoea and haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in Germany, May to June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(24). IF: 6,153

6.2 Weitere Publikationen

Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull.* 2020(32/33):9-27.

Rieck T, Steffen A, Schmid-Küpke N, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance und der Onlinebefragung von Krankenhauspersonal OKaPII 3. *Epid Bull.* 2020(47):3-26.

Siedler A, **Rieck T**. Erhebung von Impfquoten im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Die RKI Impfsurveillance und ihr neues Publikationsformat. *Epid Bull.* 2020(32/33):3-8.

Rieck T, Neufeind J, Feig M, Siedler A, O. W. Inanspruchnahme von Impfungen bei Erwachsenen aus Daten der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull.* 2019(44):457 – 466

Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance - Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epid Bull.* 2018(1):1-14.

Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance. Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epid Bull.* 2017(1):1-12.

Rieck T, Feig M, Wichmann O. HPV-Impfquoten 12- bis 17-jähriger Mädchen im Regionalvergleich: Eine Sekundärdatenanalyse aus der KV-Impfsurveillance (Datenstand 2013). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 16/01. Berlin 2016

Rieck T. Hochflexible Microarraytechnologie zur Charakterisierung von Transkriptionsfaktoren. *Biospektrum.* 2005(2):244-245

6.3 Kongressbeiträge mit Peer-Review Verfahren

Rieck T, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Impfmonitoring mit Versorgungsdaten: 15 Jahre KV-Impfsurveillance (Poster). 6. *Nationale Impfkongferenz* 2019, Hamburg. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2019/10/Berichtsband-NIK-2019.pdf>

Rieck T, Matysiak-Klose D, Koch J, Feig M, Siedler A, Wichmann O. Umsetzung der Masern-Impfempfehlung für Erwachsene - Analyse von Daten des bundesweiten Monitorings der KV-Impfsurveillance (Poster). 6. *Nationale Impfkongferenz* 2019, Hamburg. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2019/10/Berichtsband-NIK-2019.pdf>

Külper W, **Rieck T**, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Wichmann O, Siedler A. Berechnung von Hintergrundinzidenzen vor Einführung eines neuen Herpes-Zoster-Impfstoffs - Beitrag der KV-Impfsurveillance zur Einordnung potenzieller Impfnebenwirkungen (Poster). 6. *Nationale Impfkongferenz* 2019, Hamburg. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2019/10/Berichtsband-NIK-2019.pdf>

Rieck T, Feig M, an der Heiden M, Siedler A, Wichmann O. Assessment of varicella vaccine effectiveness and risk factors for breakthrough infection in Germany by using health insurance claims data, 2006-2015 (Poster). 35. *Jahrestagung der European Society of Paediatric Infectious Diseases* 2017, Madrid, Spanien

Siedler A, **Rieck T**. German pediatricians follow recommendations on varicella vaccination (Poster). 35. *Jahrestagung der European Society of Paediatric Infectious Diseases* 2017, Madrid, Spanien.

Wittig A, **Rieck T**. VacMap: Interaktive Online-Karte zum Impfquoten-Monitoring in Deutschland (Poster/Posterpreis). 5. *Nationale Impfkongferenz* 2017, Oldenburg. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2018/10/Berichtsband-Webversion-16.10.2017.pdf>

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen der Geburtsjahrgänge 2004–2009 aus Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen (Poster). 3. *Nationale Impfkongferenz* 2013, München. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2014/10/Berichtsband-2013.pdf>

Rieck T, Feig M, Wichmann. HPV vaccination coverage among girls 12-15 years of age in Germany: a retrospective cohort study using health insurance claims data (Vortrag). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology* 2013, Stockholm, Schweden. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2013-abstract-book.pdf>

Takla A, Wichmann O, **Rieck T**, Matysiak-Klose D. Measles cases in Germany 2007-11 – a comparison of outpatient health insurance claims data with mandatory notification data (Vortrag). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology* 2013, Stockholm, Schweden. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2013-abstract-book.pdf>

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Poggensee G, Benzler J. Einhaltung der nationalen Impfempfehlungen für Kinderschutzimpfungen, Geburtsjahrgänge 2006/07/08 (Vortrag). *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie* 2012, Regensburg.

Hecht J, **Rieck T**, Siedler A. Auswirkung der STIKO-Impfempfehlung für Varizellen auf die Varizellenepidemiologie in den neuen Bundesländern (Poster). *Kongress der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie* 2012, Regensburg.

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Poggensee G, Benzler J. Compliance with national childhood vaccination recommendations of children born 2006/07/08 in Germany (Poster). 30. *Jahrestagung der European Society for Pediatric Infectious Diseases 2012*, Thessaloniki, Griechenland.

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Poggensee G, Benzler J. Compliance with national childhood vaccination recommendations of children born 2006/07/08 in Germany (Vortrag). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2012*, Edinburgh. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2012-abstract-book.pdf>

Takla A, Wichmann O, **Rieck T**, Koch J. Mumps in Germany – still endemic and under reported: analysis of the German statutory health insurance data 2007-2010 (Poster). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2012*, Edinburgh. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2012-abstract-book.pdf>

Rieck T, Greutélears B, Nachtnebel M, Wadl M, an der Heiden M, Eckmanns T, Benzler J. Implementation of a syndromic surveillance for bloody diarrhoea in emergency departments to monitor new infections during the STeC/HUS outbreak in Germany, 2011 (Vortrag). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2011*, Stockhol, Schweden. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2011-abstract-book.pdf>

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Poggensee G. Nutzung von Versorgungsdaten in der Impfprävention am Beispiel von Masernimpfquoten (Poster). 2. *Nationale Impfkongferenz 2011*, Stuttgart. Tagungsband abrufbar unter: <https://nationale-impfkongferenz.de/wp-content/uploads/sites/10/2014/10/Berichtsband-2011.pdf>

Siedler A, Ultsch B, **Rieck T**. Herpes zoster in children after introduction of universal childhood varicella vaccination in Germany (Poster). 29. *Jahrestagung der European Society of Paediatric Infectious Diseases 2011*, Den Haag, Niederlande.

Ultsch B, Siedler A, **Rieck T**, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Estimating herpes zoster disease burden in Germany (Poster). 14. *Jahrestagung der International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research 2011*, Madrid, Spanien.

Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Poggensee G. Choice of reference population affects validity and representativeness of calculated vaccination coverage (Vortrag). *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2010*, Lissabon, Portugal. Tagungsband abrufbar unter: <https://www.escaide.eu/sites/default/files/documents/ESCAIDE-2010-abstract-book.pdf>

Rieck T, Feig M, Reuß A, Eckmanns T, Poggensee G. Zunahme gemäß STIKO durchgeführter Masernimpfungen bei nur leichtem Anstieg der Masernimpfquote für die Geburtsjahrgänge 2004 bis 2006 im Gebiet der KV Nordrhein (Vortrag). *Gemeinsamer Kongress der DGSMP, DGEpi und EUMASS 2010*, Berlin. *Gesundheitswesen 2010*; 72(8-9):607.

7 Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Ole Wichmann für die Überlassung dieses spannenden Forschungsthemas, das so viel Raum für Kreativität bietet. Nicht zuletzt sein wertschätzender Umgang, die stets gelassene Art und die fortwährend konstruktive, professionelle Unterstützung gaben Energie, das Thema mit viel Herzblut zu bearbeiten.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. Anette Siedler. Sie hat mich bei einer Vielzahl der Arbeiten über die Jahre hinweg außerordentlich professionell begleitet. Ihre wissenschaftliche Expertise und ihre zielstrebige Arbeitsweise waren immer wertvoll.

Ich danke Herrn Marcel Feig für die enge und nette Zusammenarbeit beim Betrieb der Datenbank der KV-Impfsurveillance. Seine IT-Expertise, sein unermüdlicher Einsatz und sein Vermögen, für alle Herausforderungen immer eine Lösung bereitstellen zu können, waren motivierend und stets eine große Hilfe.

Ich danke der Abteilung Infektionsepidemiologie. Und ganz besonders danke ich allen Kolleginnen und Kollegen des Fachgebiets Impfprävention. Es ist eine Freude, Teil dieses Teams zu sein, das so gewissenhaft und kollegial, so hochmotiviert und passioniert arbeitet.

Außerdem danke ich allen Co-Autorinnen und Co-Autoren. Ihre Unterstützung trug zu der hohen Qualität der Analysen und deren Veröffentlichungen bei.

Ich danke Frau PD Gabriele Poggensee, Herrn Dr. Tim Eckmanns und Herrn Dr. Justus Benzler für die Begleitung bei den ersten Gehversuchen mit der KV-Impfsurveillance, die mittlerweile erwachsen geworden ist.

Ich möchte meiner Familie danken für die Unterstützung, die ich bei der Fertigung dieser Arbeit erfahren habe. Insbesondere danke ich meinen Kindern, die immer wieder mit viel Charme versuchen, mich von der Arbeit abzuhalten.