

Arzneimittelreport 2019

Impfungen bei Kindern und Jugendlichen

Daniel Grandt, Veronika Lappe und Ingrid Schubert

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 16

Arzneimittelreport 2019

Impfungen bei Kindern und Jugendlichen

Daniel Grandt, Veronika Lappe und Ingrid Schubert

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 16

Impressum

Autoren:

Daniel Grandt,
Klinikum Saarbrücken gGmbH, Klinik für
Innere Medizin I, Saarbrücken

Veronika Lappe und Ingrid Schubert,
Universität zu Köln,
PMV forschungsgruppe, Köln

Konzeption, Redaktion und fachliche

Prüfung:
Heidi Günther, Nora Hoffmann,
Ursula Marschall, Nicole Osterkamp,
Nikolaus Schmitt, Christina Wittkop
BARMER, Berlin, Bremen und Wuppertal

Endredaktion, Design und Realisation:

zweiband.media GmbH, Berlin

Herausgeber:

BARMER
Postfach 110704
10837 Berlin

Allgemeine Datenanalyse:

Claudia Barth, Angela Fritsch,
Daniela Stahn

Im Sinne der besseren Lesbarkeit wurde überwiegend die grammatisch männliche Sprachform gewählt. Wenn im Text die männliche Sprachform genannt ist, ist damit sowohl die männliche als auch die weibliche Sprachform gemeint. Die Datenanalysen bis einschließlich 2017 beziehen sich auf den Datenbestand der vormaligen BARMER GEK. Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die in diesem Buch verwendeten und nicht besonders kenntlich gemachten, durch Dritte geschützten Marken- und Warenzeichen unterliegen den Bestimmungen des jeweils gültigen Kennzeichenrechts und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer. Änderungen und Irrtümer vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	8
Zusammenfassung	10
1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER	20
1.1 Gesetzliche und übergeordnete Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2018 ..	20
1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen	23
1.3 Ergebnisse der Analysen	25
1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter	25
1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf	27
1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen	30
1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen	35
1.3.5 ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018	38
1.3.6 Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2018	44
1.3.7 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln	49
1.3.8 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe	54
1.3.9 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte	63
1.3.10 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen der Arzneimitteltherapie	66
1.3.11 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie nach KV-Region	69
1.3.12 Biosimilarquoten als Indikator für verantwortliches wirtschaftliches Handeln	74
1.3.13 Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie	89

2 Impfungen bei Kindern und Jugendlichen	102
2.1 Bedeutung von Impfungen für den Einzelnen und die Gemeinschaft	102
2.2 Wie werden Entscheidungen zur Empfehlung von Impfungen getroffen?	103
2.3 Von der STIKO empfohlene Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder und Jugendliche.....	104
2.4 Nutzung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung.....	107
2.5 Impfkomplikationen und Impfüberwachung.....	110
2.6 Anteil von Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung	112
2.6.1 Vollständigkeit der Grundimmunisierung, analysiert nach Lebensalter	113
2.6.2 Vollständigkeit der Grundimmunisierung, analysiert nach Geschlecht.....	117
2.6.3 Regionale Variabilität der Vollständigkeit der Grundimmunisierung	119
2.6.4 Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Grundimmunisierung	123
2.7 Kinder ohne jegliche Impfung	126
2.7.1 Anteil überhaupt nicht geimpfter Kinder.....	127
2.7.2 Bedeutung der generellen Ablehnung von Impfungen für das Erreichen der nationalen Impfziele und Ausrottung von Erkrankungen.....	131
2.8 Impfstatus, differenziert nach Impfung	132
2.8.1 Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B.....	132
2.8.2 Pneumokokken.....	138
2.8.3 Rotaviren.....	141
2.8.4 Masern	143
2.8.5 Mumps	155
2.8.6 Röteln	158
2.8.7 Varizellen	164
2.8.8 Meningokokken.....	167
2.8.9 HPV	170
2.9 Bedeutung der Analyseergebnisse für Entscheidungen zu Strategien zum Erreichen der nationalen und internationalen Impfziele	182

Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt	189
Nebenwirkungen von Schutzimpfungen	190
Doris Oberle und Brigitte Keller-Stanislawska	
Eine Impfung gegen Krebs: Chancen und Herausforderungen bei der Umsetzung der Empfehlung zur HPV-Impfung in Deutschland	198
Viktoria Schönfeld, Thomas Harder und Ole Wichmann	
Bedeutung modellbasierter Studien bei der Bewertung von epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen von Impfungen in Deutschland	204
Oliver Damm und Wolfgang Greiner	
Impfungen in der Schwangerschaft und von potenziell Schwangeren	216
Wayan Philipps	
Psychologie des (Nicht-)Impfens: Impfverhalten verstehen und verändern	222
Ein Interview mit Cornelia Betsch	
Ergebnisse und unbeabsichtigte Folgen obligatorischer Impfprogramme	228
Noni E. MacDonald und Daniel Grandt	
Anhang	238
Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen	238
Einteilung der Facharztgruppen	248
Verzeichnisse	254
Abkürzungsverzeichnis	254
Abbildungsverzeichnis	256
Tabellenverzeichnis	259
Literaturverzeichnis	265
Autorenverzeichnis	277

Vorwort

Seit dem Jahr 1980 gelten die Pocken als weltweit ausgerottet. Dabei handelte es sich um eine hochansteckende, lebensbedrohliche Infektionskrankheit, an der allein im 20. Jahrhundert 300 bis 500 Millionen Menschen gestorben sind. Das Erfolgsrezept war ein konsequentes Impf- und Bekämpfungsprogramm der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und anderer Gesundheitsorganisationen. Das Beispiel zeigt, dass dank hoher Impfquoten Krankheitserreger sogar eliminiert werden können. Und noch immer kämpft die WHO für die Ausrottung von weiteren Infektionskrankheiten und dabei häufig gegen ideologische oder kulturelle Vorbehalte. Das Robert Koch-Institut (RKI) zählt Impfungen zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen, die der Medizin zur Verfügung stehen.

Aber wie steht es nun um den Impfstatus der Deutschen, insbesondere der Kinder und Jugendlichen? Um diese Frage zu beantworten, haben wir unser Schwerpunktkapitel des Arzneimittelreports 2019 dem Thema Impfen gewidmet. Darin wurde der Impfstatus von Kindern und Jugendlichen untersucht, die bei der BARMER versichert sind. Der Fokus lag dabei auf den 13 Erkrankungen, gegen die alle Kinder gemäß den Empfehlungen der nationalen Expertenkommission, der sogenannten Ständigen Impfkommission (STIKO), geimpft werden sollten.

Die Ergebnisse des Reports lassen aufhorchen. Zum Beispiel bei der Infektionskrankheit Masern, die in der Bevölkerung immer noch fälschlicherweise als „Kinderkrankheit“ bezeichnet wird. Die Daten der BARMER-Versicherten zeigen, dass die Impfquoten zwar steigen, aber immer noch zu gering sind. Den Reportergebnissen zufolge sind lediglich 73,8 Prozent der Kinder des Jahrgangs 2010 und 78,9 Prozent der des Jahrgangs 2015 geimpft. Es gibt also einen leichten, aber zu geringen Anstieg. Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von Daten, die das RKI auf Basis von Schuleingangsuntersuchungen erhebt. Hier werden jedoch nur Impfausweise berücksichtigt. Wer keinen hat, wird nicht erfasst. Das führt zu höheren, aber unrealistischen Quoten.

Auch bei Mumps, Röteln oder einer der anderen Krankheiten, für welche die Ständige Impfkommission beim RKI Schutzimpfungen empfiehlt, liegen die Immunisierungsraten unter 90 Prozent. Zudem gibt es deutliche regionale Unterschiede. Insgesamt 3,3 Prozent aller im Jahr 2015 geborenen Kinder, die bei der BARMER versichert sind, haben bis Ende des zweiten Lebensjahres sogar keine der 13 empfohlenen Impfungen erhalten.

Die Verbreitung einer ansteckenden Erkrankung kann nur verhindert werden, wenn möglichst viele Menschen dagegen geimpft sind. Die sogenannte Impfquote (Durchimpfungsrate) sollte dazu im Allgemeinen bei mindestens 95 Prozent liegen, damit Herdenimmunität entsteht. Das ist insofern wichtig, als dass einige Menschen nicht oder nur eingeschränkt geimpft werden können. Dazu gehören auch Schwangere und Babys. Trotz solcher medizinisch begründeten „Impflücken“ können Krankheiten ausgelöscht werden. Siehe das eingangs beschriebene Beispiel der Pocken. Gleichermaßen wurde weltweit nahezu für die Kinderlähmung erreicht. Wissenschaftliche Studien belegen, dass sich die Impfquote durch Erinnerungssysteme verbessern lässt. Der digitale Impfplaner der BARMER setzt dies für Versicherte der BARMER um. Er identifiziert Impflücken und benennt Impfungen, die angezeigt sind.

Mein Dank gilt in besonderer Weise den Autorinnen und Autoren des Reports. Dieser ist ein Gemeinschaftswerk um Professor Daniel Grandt aus Saarbrücken sowie Dr. Veronika Lappe und Dr. Ingrid Schubert von der PMV Forschungsgruppe aus Köln. Auch den Autoren der Gastbeiträge möchte ich herzlich danken. Den Leserinnen und Lesern des Reports wünsche ich eine anregende und aufschlussreiche Lektüre.

Prof. Dr. med. Christoph Straub

Vorstandsvorsitzender

BARMER

Berlin, im August 2019

Zusammenfassung

Schwerpunktkapitel

Impfungen bei Kindern und Jugendlichen sind Schwerpunktthema des BARMER-Arzneimittelreports 2019. Die Diskussion über Impfungen ist aktuell vor allem eine Diskussion über die Impfung gegen Masern. Die Einführung einer Masern-Impfpflicht für Kinder und Mitarbeiter in Kitas, Schulen, Arztpraxen und Krankenhäusern ist geplant (BMG, 2019). Welche Erfahrungen in anderen Ländern mit der Einführung einer Impfpflicht gemacht worden sind, wird in dem Expertenbeitrag von Prof. Dr. Noni MacDonald in Kapitel 3 dieses Reports dargestellt.

Masern gehören zu den ansteckendsten Infektionskrankheiten des Menschen und zählen zu den Infektionskrankheiten mit den höchsten Komplikationsraten mit zum Teil tödlichem Verlauf (Moss, 2017). Masern sind keine harmlose Kinderkrankheit, und die Erkrankungshäufigkeit nimmt zu (Thornton, 2019). Da die Masern-Impfung erst ab dem neunten Lebensmonat erfolgen kann, sind Kinder im ersten Lebensjahr – wie auch Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr – auf einen Schutz durch eine ausreichende Impfquote in der Bevölkerung („Herdenimmunität“) angewiesen. Hierzu müssen mindestens 95 Prozent der Bevölkerung geimpft sein (Moss, 2017). Die Impfung gegen Masern ist hoch wirksam und sicher: 93 Prozent der Geimpften haben nach der ersten und 97 Prozent nach der im Abstand von mindestens vier Wochen erfolgenden zweiten Impfung Schutz gegen die Erkrankung (Bester, 2016; Wichmann & Ultsch, 2013). Dass Impfungen sicher sind, stellt der Expertenbeitrag von Doris Oberle und Brigitte Keller-Stanislawski dar.

Welcher Anteil der Kinder wird nun in Deutschland gegen Masern geimpft? Die nachfolgenden Analysen BARMER-Versicherter unterscheiden sich in einem wichtigen Punkt von Schuleingangsuntersuchungen, der KV-Impf surveillance und KiGGS. Analysiert wurden für den BARMER-Arzneimittelreport die Daten zu allen bei der BARMER versicherten Kindern, unabhängig von der Existenz eines Impfpasses und unabhängig von der Bereitschaft zur Teilnahme an einer Umfrage. Insofern geben die dargestellten Daten erstmals ein realistischeres Bild der tatsächlichen Masern-Impfquote wieder. Die häufig zitierten

Schuleingangsuntersuchungen beispielsweise ermitteln die Impfquote praktisch ausschließlich auf Basis vorgelegter Impfpässe. Kinder, die keinen Impfpass vorlegen oder vorlegen wollen, werden nicht berücksichtigt und die Impfquote wird dadurch überschätzt.

Der Anteil vollständig, das heißt zweimal in den ersten beiden Lebensjahren gegen Masern geimpfter BARMER-versicherter Kinder liegt bei 73,8 Prozent für die Geburtskohorte 2010 und bei 78,9 Prozent für die Geburtskohorte 2015. Selbst im Alter von sechs Jahren haben 2011 geborene Kinder nur zu 88,8 Prozent eine vollständige Immunisierung gegen Masern. Die vom Robert Koch-Institut (RKI) publizierte Impfquote auf Basis von Schuleingangsuntersuchungen (die je nach Bundesland bei den vier- bis siebenjährigen Kinder durchgeführt werden) liegt bei 92,8 Prozent (RKI, 2019) und überschätzt die vollständige Immunisierung gegen Masern damit deutlich.

Die Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen können bis zum vollendeten 17. Lebensjahr nachgeholt werden. Bei Masern, wie bei Mumps, erfolgten nach dem Einschulungsalter (außer in Sachsen) praktisch keine Impfungen mehr. In Anbetracht der unzureichenden Impfquote ist dies ein unbefriedigender Zustand. Bei den Bundesländern hat, abgesehen von Sachsen, Thüringen mit 71,9 Prozent die niedrigste vollständige Impfquote bei den zweijährigen Kindern, Bayern mit 84,8 Prozent bei den vierjährigen Kindern und Baden-Württemberg mit 86,4 Prozent bei den sechsjährigen Kindern.

Auf der Basis der Abrechnungsdaten der BARMER wird im Folgenden analysiert, wie hoch der Anteil der Kinder ist, der eine der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) entsprechende vollständige Grundimmunisierung in den ersten zwei, vier und sechs Lebensjahren erhalten hat. Die Analysen zeigen zwar, dass über die Jahre die Impfquoten gestiegen sind, aber auch, dass für keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen Immunisierungsraten von 90 Prozent erreicht werden. Ein ab etwa 95 Prozent Impfrate angenommener Herdenschutz wird damit für keine der impfpräventablen Erkrankungen erreicht. Bayern, Thüringen, Baden-Württemberg und Bremen sind Bundesländer mit unterdurchschnittlicher Akzeptanz und Umsetzung von Impfungen. Rheinland-Pfalz, Brandenburg, Nordrhein-Westfalen, Hessen und Schleswig-Holstein sind Bundesländer mit überdurchschnittlicher Akzeptanz von Impfungen. Die Daten für Sachsen sind wegen zum Teil abweichender Impfempfehlungen nicht direkt mit den übrigen Bundesländern vergleichbar.

Die Relevanz unzureichender Impfraten soll an zwei Beispielen verdeutlicht werden: Röteln ist eine vor allem durch Tröpfcheninfektion übertragene Viruserkrankung mit einem typischen Hautausschlag. Die Gefährlichkeit der Rötelninfektion liegt in dem Risiko der Schädigung des Embryos beziehungsweise Fötus bei Erkrankung schwangerer Frauen. Art und Schweregrad der Schädigung hängen vor allem vom Zeitpunkt der Infektion ab. Bei Infektion im ersten Drittel der Schwangerschaft kommt es bei 90 Prozent der ungeborenen Kinder zu bleibender Schädigung, aber auch zu Spontanabort oder Frühgeburt. Bei Infektion während des zweiten Trimenons wird jedes dritte ungeborene Kind bleibend geschädigt (Dewan & Gupta, 2019). Ziel der Impfempfehlung ist die Verhinderung des kongenitalen Rötelnzyndroms. Bei der vor allem zu schützenden Personengruppe der Schwangeren besteht aufgrund der Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Röteln-Impfung, so dass Kinder und gegebenenfalls auch Frauen im gebärfähigen Alter vor Eintritt einer Schwangerschaft geimpft werden sollten. Die vorgestellten Analysen zeigen: Auch wenn der Anteil vollständig gegen Röteln immunisierter Mädchen von 73,9 Prozent in 2010 auf 78,9 Prozent in 2015 angestiegen ist, war auch in 2017 jedes fünfte Mädchen im Alter von zwei Jahren (Geburtsjahrgang 2015) nicht gegen Röteln geimpft.

Erkrankungen durch humane Papillomaviren (HPV) ist das zweite Beispiel: Eine Infektion mit humanen Papillomaviren zählt zu den häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten. Praktisch alle Zervixkarzinome sind mit HPV-Infektionen assoziiert. Jährlich erkranken 4.600 Frauen in Deutschland am Zervixkarzinom, das für 1.600 Todesfälle jedes Jahr verantwortlich ist (Robert Koch-Institut [RKI], 2018). Auch Peniskarzinome und Analkarzinome sowie oropharyngeale Karzinome sind mit HPV-Infektionen assoziiert (Takla et al., 2018). Ziel der STIKO-Empfehlung in 2007 war die Verhinderung von Zervixkarzinomen. Die Impfung muss vor einer HPV-Infektion erfolgen, um wirksam zu sein. Zur Analyse der HPV-Impfung bei BARMER-Versicherten wurde eine Kohorte von Mädchen untersucht, die im Jahr 2011 zwölf Jahre alt wurden und von 2011 bis einschließlich 2017 durchgängig bei der BARMER versichert waren. Die Analysen zeigen, dass fast die Hälfte der bei der BARMER versicherten Mädchen dieser Alterskohorte keinen Impfschutz gegen HPV-Infektionen hat. In Mecklenburg-Vorpommern, dem Bundesland mit der höchsten Rate an HPV-Impfungen, sind rund 20 Prozent der Mädchen ungeschützt und

weitere zehn Prozent unvollständig geschützt. Die geringste Rate an HPV-Impfungen findet sich in Bayern, wo 60 Prozent der Mädchen keinen oder keinen ausreichenden Schutz vor HPV-Infektion durch Impfung aufweisen. Dass strukturierte Behandlungsprogramme geeignet sind, die Bereitschaft für Impfungen und die Rate an erfolgten Impfungen zu erhöhen, belegen die Daten zum BARMER Kinder- und Jugendprogramm. Es zeigt sich, dass die Teilnahme an dem BARMER Kinder- und Jugendprogramm zu einer höheren Rate an HPV-Impfungen führt, insbesondere, wenn die angebotene Vorsorgeuntersuchung J2 wahrgenommen wird. Untersuchungen zeigen auch, dass in Ländern mit einem strukturierten Impfprogramm und klar definierten Impfzeitpunkten die Akzeptanz der HPV-Impfung deutlich besser ist (Schulein et al., 2016).

Die ungenügende Akzeptanz der HPV-Impfung bei jungen Frauen und Mädchen wirft die Frage auf, ob notwendige Informationen zum Verständnis des Nutzens der Impfung ausreichend verfügbar sind. Eine Untersuchung zur Qualität von Artikeln zur HPV-Impfung in deutschen Medien zeigt, dass erhebliche Defizite in der Qualität, insbesondere bezüglich der Wiedergabe der Evidenzlage zur Impfung bestehen (Niewald et al., 2019). Um eine Verbesserung der Akzeptanz der HPV-Impfung zu erreichen, ist daher eine Informationskampagne, die Jugendliche und ihre Eltern adressiert, erforderlich.

Obwohl Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen wissenschaftlich unstrittig belegt sind und die Ausrottung von Infektionskrankheiten wie der Pocken durch Impfungen zu den großen Erfolgen der Medizin gezählt werden, gibt es Impfgegner, die aus unterschiedlichen Gründen Impfungen für sich und ihre Kinder ablehnen. Anfang 2019 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Impfverweigerung auf die Liste der zehn größten Bedrohungen der Weltgesundheit gesetzt (WHO, 2019). Es zeigt sich, dass von den in 2015 geborenen Kindern im untersuchten Kollektiv 3,3 Prozent in den ersten beiden Lebensjahren keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten haben. Hochgerechnet auf die Bevölkerung Deutschlands haben 25.900 Kinder des Geburtsjahrgangs 2015 in den ersten beiden Lebensjahren keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten. Auch hierbei gibt es regionale Unterschiede: Je nach Bundesland variiert der Anteil Nichtgeimpfter zwischen 2,2 Prozent (Brandenburg) und 5,3 Prozent (Bayern).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es eine relevant große Gruppe von Eltern gibt, die Impfungen für ihre Kinder generell ablehnen. Aber auch bei den grundsätzlich Impfwilligen sind die Impfquoten deutlich zu gering. Impfungen erfolgen entweder nicht oder aber zu spät und Möglichkeiten der Nachimpfung werden kaum genutzt. Welche Gründe Menschen zur Ablehnung von Impfungen führen, erläutert Prof. Dr. Cornelia Betsch in einem weiteren Expertenbeitrag.

Die vorgestellten Analysen belegen eindeutig einen Handlungsbedarf. Wie von Prof. Dr. Noni MacDonald ausgeführt, sind aber auch verpflichtende Impfungen kein sicherer Weg zu ausreichenden Impfquoten. Auch können weiterhin freiwillige und empfohlene Impfungen durch Teilimpfpflicht an Akzeptanz verlieren. Evidenzbasierte Informationen zu Impfungen müssen besser bekannt gemacht und verbreitet werden und Impfungen von Ärzten regelmäßig angesprochen und für Patienten erleichtert werden. Offensichtlich gibt es keine einfache Lösung für dieses komplexe Problem.

Allgemeine Analysen

79 Prozent der Versicherten der BARMER erhielten 2018 Verordnungen von Arzneimitteln, die zu Ausgaben in Höhe von insgesamt 5,68 Milliarden Euro führten. Pro Versicherten ergeben sich damit für 2018 durchschnittliche Ausgaben in Höhe von 689 Euro für Arzneimittel. Bezogen nur auf Versicherte mit Verordnung von Arzneimitteln errechnen sich durchschnittlich 876 Euro Arzneimittelkosten in 2018. Der seit dem Jahr 2012 zu beobachtende kontinuierliche Anstieg der Arzneimittelausgaben pro Versicherten hat sich 2018 nicht nur fortgesetzt, sondern beschleunigt. Der Anstieg der Arzneimittelausgaben 2018 betrug 7,6 Prozent pro Versicherten und hat sich damit gegenüber dem Jahr 2017, das einen Anstieg um 4,0 Prozent pro Versicherten im Vergleich zum Jahr 2016 aufwies, fast verdoppelt. Die Ausgaben pro Versicherten sind von 2015 (584 Euro) bis 2018 (689 Euro) um 18 Prozent gestiegen. 2018 wurden 207 Millionen Euro mehr für Arzneimittel BARMER-Versicherter ausgegeben als im Vorjahr.

Wie bereits im letzten Jahr zeigt sich, dass für einen sehr kleinen Teil der Versicherten ein immer größerer Teil der Arzneimittelausgaben aufgewendet werden muss. 2018 wurden

50 Prozent der Arzneimittelausgaben für die Behandlung von 1,8 Prozent der Versicherten verwendet.

Der vollständig humane TNF Antikörper Adalimumab (Humira®) ist 2018 wie bereits 2017 und 2016 das umsatzstärkste Arzneimittel bei BARMER-Versicherten – wie auch in der gesamten GKV. Mit 146 Millionen Euro 2018 liegen die Ausgaben sechs Millionen Euro über denen von 2017 und 18 Millionen Euro über denen von 2015. Seit Oktober 2018 ist Adalimumab auch als Biosimilar verfügbar. Das zweitumsatzstärkste Arzneimittel ist weiterhin das Antikoagulans Rivaroxaban, für das 2018 Kosten in Höhe von 97 Millionen Euro für BARMER-Versicherte entstanden sind. Dies entspricht einer Steigerung der Ausgaben um fünf Millionen Euro im Vergleich zu 2017 und um 16 Millionen Euro im Vergleich zu 2015. Den dritten Platz nimmt 2018 mit fast 89 Millionen Euro Umsatz und einer Zunahme behandelter Patienten um rund 26 Prozent im Jahresvergleich ein weiteres Antikoagulans ein: Apixaban. Antikoagulanzien waren 2018 die Arzneimittelgruppe mit dem stärksten absoluten und relativen Anstieg der Anzahl behandelter Patienten. 42.814 mehr BARMER-Versicherte wurden in 2018 im Vergleich zu 2017 mit einem neuen Antikoagulans behandelt.

Die für Alters- und Geschlechtsunterschiede korrigierten und damit direkt vergleichbaren Ergebnisse regionaler Analysen zeigen erhebliche Unterschiede: Die Anzahl der einem Versicherten mit Arzneitherapie durchschnittlich verordneten Tagesdosen variiert von 531 Tagesdosen in Bremen bis zu 786 Tagesdosen in Sachsen. Das ist ein Unterschied von fast 50 Prozent, der durch unterschiedliche Morbidität sicher nicht zu erklären ist. Die alters- und geschlechtskorrigierten Arzneimittelausgaben 2018 lagen in Sachsen-Anhalt 54 Prozent über den Ausgaben pro Versicherten in Bremen. Die Analysen zeigen auch eine immer intensivere Behandlung hochaltriger Patienten: 2018 liegt die Anzahl verordneter Tagesdosen ab dem 80. Lebensjahr deutlich über den Werten für 2014.

Verordnung von Biosimilars

Trotz unstrittiger wissenschaftlicher Datenlage ist die Akzeptanz von Biosimilars insgesamt noch unzureichend: Die durchschnittliche Verordnungsquote über alle Biosimilars und Regionen betrug 2018 nur 15 Prozent im Vergleich zu 8 Prozent in 2017. Dies führte

dazu, dass 2018 insgesamt 42,8 Millionen Euro unnötig, weil ohne patientenrelevanten Zusatznutzen durch die Verordnung von Originalarzneimitteln statt von Biosimilars für BARMER-Versicherte ausgegeben worden sind.

Hierbei sind die regionalen Unterschiede erheblich und nicht akzeptabel. Offensichtlich bestehen weiterhin große Akzeptanzunterschiede bei den Ärzten bezüglich der Bereitschaft, Biosimilars zu verordnen. Während in Bremen in 2018 eine 100-Prozent-Quote für Infliximab-Biosimilars erreicht wurde, liegt diese in Berlin knapp unter 30 Prozent. Mecklenburg-Vorpommern ist das Bundesland mit dem höchsten Anteil unwirtschaftlicher Verordnung biologischer Arzneimittel. Mehr als 1,4 Millionen Euro wurden hier 2018 ohne patientenrelevanten Zusatznutzen durch Verordnung von Originalarzneimitteln statt von preiswerteren Biosimilars unnötig verausgabt. Untersucht wurde auch die Frage, ob sich die Länder mit den 2017 schlechtesten Quoten bei der Verordnung von Biosimilars in 2018 deutlich verbessern konnten. Das Gegenteil ist der Fall: Gerade Länder mit bereits guter Verordnungsquote zeichnen sich durch überdurchschnittliche Zunahme der Verordnung von Biosimilars aus. Die zuvor bereits schlechteren Regionen fallen damit weiter zurück, und die Differenz zwischen den Regionen wird größer statt kleiner. Regionen, in denen sich kassenärztliche Vereinigungen besonders darum bemühen, die Verordnung von Biosimilars zu stärken, weisen die höchsten Verordnungsquoten von Biosimilars im Bundesvergleich auf. Regionen, in denen die kassenärztliche Vereinigung darauf keinen Wert legt, beziehungsweise dies nicht aktiv anstrebt, zeichnen sich durch besonders unwirtschaftliche Verordnungen aus.

Im Oktober 2018 hat Humira®, das umsatzstärkste Arzneimittel im deutschen Markt, seinen Patentschutz verloren. Zu diesem Zeitpunkt waren in Deutschland bereits mehrere Biosimilars verfügbar, die zumindest in den Regionen mit guter Akzeptanz von Biosimilars auch rasch bei der Verordnung berücksichtigt wurden und heute bereits 40 Prozent preiswerter sind als das Original zu Zeiten des Patentschutzes. Die Erfahrung der Adalimumab verordnenden Facharztgruppen mit bereits länger verfügbaren Biosimilars könnte hierzu beigetragen haben. Ein systematischer Review zeigt, dass fehlendes Wissen über Biosimilars ein wichtiger Grund für fehlende Akzeptanz von Biosimilars beim Arzt ist. Evidenzbasierte Informationen und das flächendeckende Eintreten aller kassenärztlichen

Vereinigungen für das wirtschaftliche Verordnen biologischer Arzneimittel sind wichtig und gefordert.

Onkologische Arzneimitteltherapie

Im Jahr 2018 wurde für Versicherte der BARMER fast eine Milliarde Euro für onkologische Arzneimittel ausgegeben, 57 Millionen Euro mehr als im Jahr 2017 (+ 6,3 Prozent). Die medikamentösen Behandlungskosten pro onkologischem Patienten steigen weiterhin überproportional, getrieben durch die exorbitant hohen Preise neuer onkologischer Arzneimittel, sowie den Trend zur kombinierten und zur sequenziellen oder langfristigen medikamentösen onkologischen Therapie. Innerhalb von drei Jahren – von 2015 bis 2018 – hat sich der Anteil von Patienten mit Kosten von mehr als 100.000 Euro im betrachteten Jahr mehr als verdreifacht. 2017 waren es 32 von 10.000, im Jahr 2018 schon 42 von 10.000 Behandelten, deren Therapiekosten im betrachteten Jahr die Schwelle von 100.000 Euro überschritten.

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) hatte mit 160.000 Euro pro Patient 2018 die höchsten Behandlungskosten. Inotuzumab Ozogamicin ist ein CD22-Antikörper-Konjugat, das bei 81 Prozent der Patienten mit bestimmten Formen rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver akuter lymphatischer Leukämie – im Vergleich zu 30 Prozent bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie – eine komplette Remission erreicht, das Gesamtüberleben allerdings nur um einen Monat verlängert (Kantarjian et al., 2016).

Ebenfalls untersucht wurden relative regionale Unterschiede der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient bei mit Onkologika behandelten BARMER-Versicherten in 2018. Zum Ausgleich von Alters- und Geschlechtsunterschieden zwischen den verschiedenen Bundesländern sind die Daten auf die Bevölkerung Deutschlands 2017 standardisiert (Statistisches Bundesamt, 2019). Es zeigt sich eine große Spannweite mit den geringsten Kosten onkologischer Therapie pro Patient von 7.653 Euro in Bremen bis hin zu den höchsten mit 10.439 Euro pro Patient in Hamburg. Die Region, in der die Patienten mit den höchsten, und die Region, in der die Patienten mit den niedrigsten onkologischen Therapiekosten pro Patient wohnen, liegen geografisch so dicht beieinander, dass die regionalen Unterschiede in Hinblick auf die Morbidität eher gering sein dürften.

Kapitel 1

Analysen zur Arzneimittel- therapie von Versicherten der BARMER

1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

1.1 Gesetzliche und übergeordnete Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2018

Auswirkungen auf den deutschen Arzneimittelmarkt in 2018 hatte das am 13. Mai 2017 in Kraft getretene Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-AMVSG). Die Möglichkeit der Krankenkassen, mit einzelnen Apotheken exklusive Verträge für die Herstellung von parenteralen onkologischen Zubereitungen zu vereinbaren, wurde gestrichen. Die neue gesetzliche Regelung sieht vor, dass Krankenkassen gemeinsam und einheitlich Vereinbarungen auf Landesebene mit den Herstellern parenteraler onkologischer Zubereitungen schließen. Die zweite Änderung betrifft die Erlaubnis für Krankenkassen, exklusive Rabattverträge für Impfstoffe auszuschreiben (§ 132 e Absatz 2 Sozialgesetzbuch V; SGB V). Auch diese Möglichkeit zur Kostenkontrolle wurde im Gesetz gestrichen. Durch die Streichungen soll eine höhere Sicherheit der Lieferfähigkeit erreicht und damit die Versorgungssicherheit verbessert werden. Dabei wurde den Krankenkassen aber die Möglichkeit genommen, durch Selektivverträge eine qualitativ hochwertige und gleichzeitig wirtschaftliche Versorgung in diesen Bereichen zu erreichen.

Lieferunfähigkeit für Grippe-Impfstoffe im Herbst 2018/2019

Während der Impfsaison gegen Influenza im Herbst 2018/2019 kam es zu regionalen Lieferengpässen bei den Grippe-Impfstoffen – und dies trotz des zuvor erfolgten Verbots von Impfstoff-Rabattverträgen. Einige Hersteller hatten ihre Impfstoffe für die laufende Saison beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bereits als „abverkauft“ gemeldet. Das PEI rief über die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker dazu auf, die Engpässe bei Grippe-Impfstoffen zu melden, und stellte fest, dass das Problem die Bundesländer in unterschiedlichem Ausmaß betraf. Der gewonnene Überblick über die Versorgungslage führte dazu, dass das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) über das Bundesgesetzblatt den Versorgungsgang für Impfstoffe gegen Influenza bekannt gab. In diesem Fall – dem „Versorgungsmangel der Bevölkerung“ – ermöglicht das Arzneimittelgesetz nach § 79 Absatz 5 einen Austausch von Grippe-Impfstoffen zwischen Ärzten und Apothekern und einen Import des Impfstoffes aus europäischen Ländern.

Die Beurteilung der regionalen Versorgungslage, die Entscheidung und die Umsetzung der Maßnahme erfolgen dann auf Länderebene durch die Regierungspräsidien in Abstimmung mit dem jeweiligen Sozialministerium.

Als Hintergrund für den Grippe-Impfstoff-Mangel wurde die erhöhte Impfbereitschaft der Bevölkerung nach der schweren Grippewelle im vorherigen Jahr angeführt. Zudem hatte die Ständige Impfkommission (STIKO) bereits im Januar 2018 empfohlen, die Influenza-Impfung standardmäßig mit einer tetravalenten statt mit einer trivalenten Vakzine durchzuführen. Nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 05. April 2018 haben Versicherte – sofern die Indikation zur Impfung vorliegt – ab der Saison 2018/2019 einen Anspruch darauf, mit tetravalentem Grippe-Impfstoff geimpft zu werden.

Am 23. April 2019 hat das BMG festgestellt, dass der Versorgungsmangel beendet ist, und dies im Bundesanzeiger am 14. Mai 2019 veröffentlicht. Damit gilt die oben dargestellte Sonderregelung nicht mehr für die nächste Impfsaison.

Weitere Änderungen durch das Terminservice- und Versorgungsgesetz

Im Jahr 2018 wurde mit dem Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG) ein weiteres Gesetzgebungsverfahren begonnen, das am 11. Mai 2019 – mit Inkrafttreten dieses Gesetzes – seinen Abschluss fand. Ziel des Gesetzes ist es, den Zugang zur ärztlichen Versorgung für gesetzlich Versicherte zu verbessern. So sollen die Patienten schneller einen Arzttermin bekommen und die Krankenkassen ihren Versicherten bis 2021 eine elektronische Patientenakte anbieten. Das Gesetz regelt auch, dass zukünftig Arzneimittel für Menschen mit erhöhtem Ansteckungsrisiko mit dem HI-Virus von den gesetzlichen Krankenkassen (HIV-Präexpositionsprophylaxe; PrEP, § 20j SGB V) übernommen werden.

Ferner enthält es weitere die Impfstoffversorgung betreffende Änderungen. Einige dieser Regelungen sind die Konsequenz aus dem Versorgungsmangel an Grippe-Impfstoffen in der Impfsaison 2018/2019:

- Eine angemessene Überschreitung der Bestellmenge bei den saisonalen Grippe-Impfstoffen gegenüber den dann tatsächlich erbrachten Impfungen gilt nicht mehr als unwirtschaftlich (§ 106b SGB V). Durch einen Sicherheitszuschlag von bis zu zehn Prozent ohne drohende Regressforderung wird den Ärzten mehr Spielraum und Sicherheit bei der Vorbestellung gegeben, um die Versorgung der Versicherten mit Grippe-Impfstoffen zu verbessern.
- Eine Meldung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) an die Hersteller bis zum 15. März eines jeden Jahres über den Bedarf an Grippe-Impfstoffen soll dazu beitragen, Lieferengpässe zu vermeiden. An dem neuen Verfahren sind neben dem PEI, als die für Impfstoffe zuständige Bundesoberbehörde, die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und das Robert Koch-Institut (RKI) beteiligt.
- Die Apothekenvergütung für Grippe-Impfstoffe wird neu geregelt: Die Abgabe an Ärzte wird der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterstellt und damit ein einheitlicher Abgabepreis sichergestellt. Dadurch soll bewirkt werden, dass Preisverhandlungen zu Grippe-Impfstoffen ausgeschlossen und preisbedingte regionale Ungleichverteilung vermieden werden.
- Änderung der Abschläge auf Impfstoffe: Für Impfstoffe, die zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen gehören, erhalten die Krankenkassen Abschläge (§ 130a Absatz 2 SGB V) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers. Damit sollen die überdurchschnittlich hohen Preise in Deutschland auf das Niveau europäischer Vergleichspreise abgesenkt werden. Bisher wurde der Referenzabschlag auf Basis von vier Mitgliedsstaaten der Europäischen Union berechnet. Zukünftig erfolgt die Berechnung des Referenzabschlags auf Basis all der Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in denen der Impfstoff tatsächlich eingesetzt wird. Diese Regelung wird voraussichtlich zu einer Erhöhung des Referenzabschlags führen und damit die wirtschaftliche Versorgung mit Impfstoffen unterstützen.

Pharmadialog der Bundesregierung im Dezember 2018

Im Dezember 2018 wurde der Pharmadialog der Bundesregierung fortgesetzt. Zu den Gesprächen treffen sich Vertreter des Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftsministeriums mit Vertretern der Pharmaverbände, Wissenschaftlern sowie Gewerkschaftsvertretern. Erstmals nehmen auch Vertreter der Regierungsfraktionen des Bundestages

sowie der Länder teil. Themenspezifisch können weitere Teilnehmer eingeladen werden. Die verfasste Ärzteschaft wird weiterhin nicht einbezogen. Zentrale Themen des Pharmadialogs der Bundesregierung sind die Entwicklungen in der Medizin, die Digitalisierung und der Einsatz künstlicher Intelligenz. Im Arzneimittelbereich sind die neuen personalisierten Gentherapien ein wichtiges Thema. Es handelt sich um meist einmalig zu applizierende, patientenindividuell hergestellte Arzneimittel, die Heilung bei einem Teil von Patienten mit bisher nicht erfolgreich behandelbarer fortgeschrittenen onkologischer Erkrankung zu ermöglichen scheinen. Das tatsächliche Risiko-Nutzen- und das Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser hochpreisigen Arzneimittel ist allerdings noch nicht valide beurteilbar, da zum Zulassungszeitpunkt in der Regel unzureichende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Sicher ist aber, dass die sehr hohen Preise für diese Arzneimittel eine Herausforderung für die gesetzliche Krankenversicherung darstellen. Das Ziel der nachhaltigen Finanzierbarkeit innovativer Therapien macht die Verfügbarkeit von ausreichender Evidenz für diese Arzneimittel und eine konsequente Orientierung des Arzneimittelpreises am patientenrelevanten Zusatznutzen zwingend erforderlich. Wenn die Gewinnung von Evidenz erst nach der Zulassung erfolgt, bedeutet dies eine Verlagerung der Kosten für klinische Evidenzgewinnung vom pharmazeutischen Unternehmer auf die Versichertengemeinschaft.

1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich auf Versicherte der BARMER. Als BARMER-Versicherter wurde gewertet, wer während des analysierten Zeitraums vom 01. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2018 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER als Mitglied oder mitversicherter Familienangehöriger versichert war. Da nicht alle Versicherten das ganze Jahr bei der BARMER versichert waren, wird als rechnerische Bezugsgröße, bis auf besonders gekennzeichnete Ausnahmen, die Versichertenzeit in Jahren angegeben. Es erfolgt also eine Umrechnung auf „ganzjährig Versicherte“, der leichteren Lesbarkeit halber in diesem Report „BARMER-Versicherte“ genannt. Im Jahr 2018 waren dies 8.242.007 Versichertenjahre, davon 4.732.222 Frauen (57 Prozent) und 3.509.784 Männer (43 Prozent).

Die Arzneimitteltherapie eines Versicherten nach Art und Umfang des Arzneimittelverbrauchs wird fallbasiert erfasst und entsprechend seiner Versichertendauer in die Analysen eingerechnet. Hierzu werden pseudonymisierte Abrechnungsdaten zu verordneten Arzneimitteln der BARMER-Versicherten analysiert. Der Arzneimittelverbrauch im Untersuchungszeitraum wird mit dem der Vorjahre verglichen. Hierbei werden die Bruttokosten betrachtet, das heißt, es handelt sich um die Apothekenabgabepreise. Rabatte sind demnach nicht berücksichtigt.

Die in diesem Report analysierten Arzneimittelverordnungen umfassen die für den Versicherten abgerechneten Fertigarzneimittel und die parenteralen Rezepturen in der ambulanten Behandlung, die von der BARMER erstattet wurden. Hier berücksichtigte Rezepturen sind vom Apotheker für einen Patienten auf Verordnung eines Arztes hergestellte parenterale Arzneimittel, für die gemäß der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine zusätzliche Datenlieferung erfolgt. Diese beinhaltet Informationen über die bei der Herstellung der Rezeptur verwendeten Substanzen. Nicht berücksichtigt sind im Krankenhaus angewandte Arzneimittel und Sprechstundenbedarf. Vor 2018 verordnete und beim Patienten noch verfügbare Arzneimittel sowie Selbstmedikation bleiben unberücksichtigt. Ebenso können verordnete Arzneimittel, die vom Patienten nicht in der Apotheke eingelöst wurden, nicht erfasst werden. Im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Aut-idem-Substitution (§ 129 Abs. 2 Sozialgesetzbuch V [SGB V]) muss der Apotheker statt des verordneten Arzneimittels ein wirkstoffgleiches rabattiertes Arzneimittel abgeben. Basis für die Analysen sind in diesem Sinne abgegebene Arzneimittel, die sich von den durch den Arzt verordneten Arzneimitteln unterscheiden können. Die Unterscheidung betrifft allerdings weder den Wirkstoff und die Wirkstärke noch die Darreichungsform und hat insofern auf die wesentlichen Aussagen der Analyse keinen Einfluss. Da die durchgeführten Analysen in der Regel wirkstoffbasiert sind und die Aut-idem-Substitution wirkstoffgleich erfolgt, kommt es dadurch nicht zu Verfälschungen der Aussagen.

Eine detaillierte Darstellung der Methodik befindet sich im Anhang.

1.3 Ergebnisse der Analysen

1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter

Wie bereits im Vorjahr sind auch für 2018 Ausgaben für parenterale Rezepturarzneimittel bei den Analysen berücksichtigt worden, weil sie einen relevanten Anteil an den Gesamtausgaben ausmachen. Da ein großer Anteil onkologischer Arzneimitteltherapie mit Rezepturarzneimitteln erfolgt und die Preise onkologischer Arzneimittel sich in den letzten zehn Jahren verzehnfacht haben, ist dies notwendig, um Ausgabenentwicklungen korrekt abilden zu können. Zudem wurde auch in diesem Jahr für die Ermittlung der Versichertenzahl nicht mehr jeder, der im Betrachtungsjahr für mindestens einen Tag bei der BARMER versichert war, wie ein ganzjährig Versicherter berücksichtigt, vielmehr wurden unterjährig Versicherte auf ganzjährig Versicherte umgerechnet. Dadurch ergibt sich für den vorliegenden Report eine Vergleichbarkeit der Analysen mit dem BARMER Arzneimittelreport 2018, aber nicht mit den Reporten der davorliegenden Jahre.

Die 2018er-Daten zeigen bekannte, aber sich in ihrer Dynamik beschleunigende Entwicklungen:

1. Der Anstieg der Arzneimittelausgaben 2018 betrug 7,6 Prozent pro Versicherten und hat sich damit gegenüber dem Jahr 2017, das einen Anstieg um 4,0 Prozent pro Versicherten im Vergleich zum Vorjahr aufwies, verdoppelt. 2018 wurden insgesamt 5,7 Milliarden Euro und damit 206 Millionen Euro mehr für Arzneimittel BARMER-Versicherter ausgegeben als im Vorjahr.
2. Der Anstieg der Arzneimittelausgaben ist zur Hälfte auf eine Steigerung der Anzahl verordneter Tagesdosen und zur Hälfte auf höhere Kosten der Tagesdosen, das heißt auf teurere Arzneimittel, zurückzuführen.
3. Das Durchschnittsalter der Versicherten der BARMER ist 2018 im Vergleich zu 2017 um 0,4 Jahre gestiegen. Mit 49,6 Jahren liegt der Altersdurchschnitt bei Frauen 6,1 Jahre höher als bei männlichen Versicherten der BARMER (Durchschnitt 43,5 Jahre).

Die Arzneimittelausgaben sind 2018 mit 7,6 Prozent pro Versicherten doppelt so stark gestiegen wie 2017.

Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2018

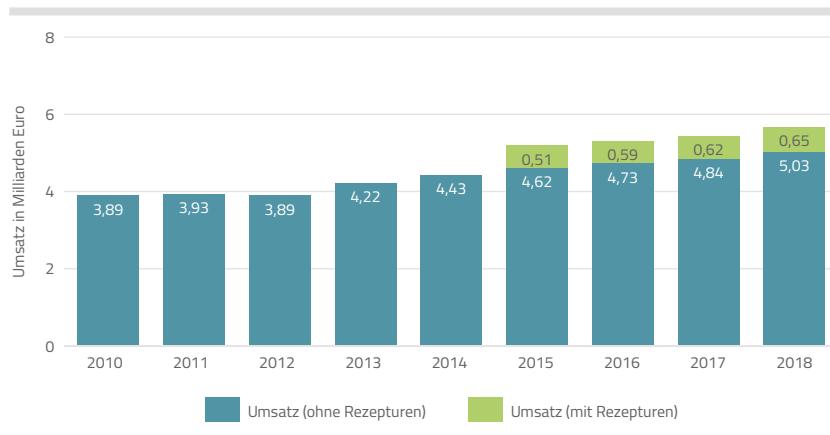
Bundesland	2018	Veränderung zum Jahr 2017	
Versichertenjahre	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	4.732.222	-155.953	-3,19
Männer	3.509.784	-143.741	-3,93
insgesamt	8.242.007	-299.694	-3,51
Durchschnittsalter	Jahre	Jahre/Tage	Prozent
Frauen	49,6	0,5/171	+0,80
Männer	43,5	0,2/82	+0,52
insgesamt	47,0	0,4/137	+0,80
≥ 65-jährige Versicherte	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	1.452.300	+2.819	+0,19
Männer	794.648	-5.780	-0,72
insgesamt	2.246.948	-2.961	-0,13
Arzneimittelausgaben (mit Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	3.327.711.589	95.620.824	+2,96
Männer	2.347.367.994	+111.104.369	+4,97
insgesamt	5.675.079.582	+206.725.194	+3,78
Arzneimittelausgaben pro Versichertenjahr (mit Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	703	+42	+6,35
Männer	669	+57	+9,27
insgesamt	689	+48	+7,55
verordnete Tagesdosen pro Versichertenjahr (mit Rezepturen)	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	646	+20	+3,13
Männer	583	+24	+4,28
insgesamt	619	+22	+3,61
durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis (mit Rezepturen)	Euro	Euro	Prozent
Frauen	1,09	+0,03	-3,03
Männer	1,15	+0,05	-4,56
insgesamt	1,11	+0,04	-3,67

Quelle: BARMER-Daten 2018

1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf

Nachfolgend werden die versichertenbezogenen Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Zeitverlauf dargestellt. Der seit dem Jahr 2012 zu beobachtende kontinuierliche Anstieg der Arzneimittelausgaben pro Versicherten hat sich 2018 nicht nur fortgesetzt, sondern beschleunigt. Die Kostensteigerung pro Versicherten ist aufgrund des Rückgangs der Anzahl BARMER-Versicherter höher, als der Anstieg der Gesamtausgaben suggeriert.

Abbildung 1.1: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel und Rezepturen
BARMER-Versicherter 2010 bis 2018



Quelle: BARMER-Daten 2018. Die Ausgaben für Rezepturarzneimittel sind aus Gründen der Verfügbarkeit detailliert auswertbarer Daten erst ab 2015 mit ausgewiesen.

Die Abbildung wie auch die nachfolgende Tabelle zeigen die Ausgaben von 2010 bis 2018 insgesamt. Die Ausgaben pro Versicherten sind von 2015 (584 Euro) bis 2018 (689 Euro) um 18 Prozent gestiegen.

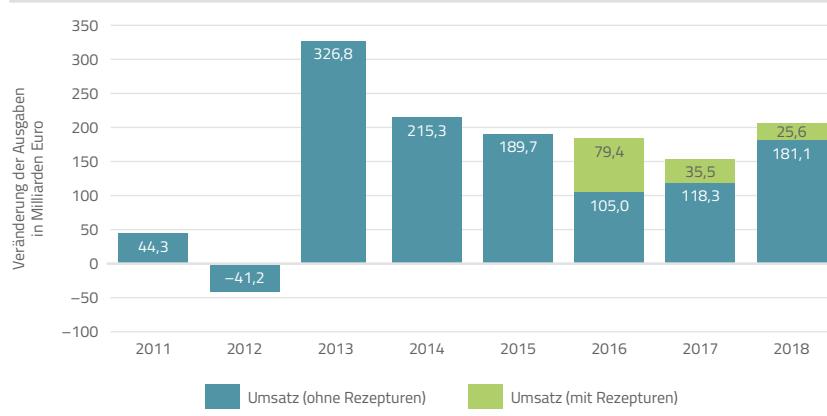
**Tabelle 1.2: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel (inklusive Rezepturen)
BARMER-Versicherter 2010 bis 2018**

Jahr	Umsatz (ohne Rezepturen) in Euro	Umsatz (mit Rezepturen) in Euro	Rezepturen in Euro
2010	3.885.734.528		
2011	3.930.023.068		
2012	3.888.836.914		
2013	4.215.639.872		
2014	4.430.940.156		
2015	4.620.637.789	5.130.088.758	509.450.969
2016	4.725.632.789	5.314.471.894	588.839.105
2017	4.843.986.210	5.468.353.941	624.367.731
2018	5.025.086.855	5.675.079.582	649.992.727

Quelle: BARMER-Daten 2018

Seit 2012 ist eine kontinuierliche Zunahme der Ausgaben für Arzneimittel für BARMER-Versicherte festzustellen, wobei die Dynamik zunimmt. Die absoluten Veränderungen der Ausgaben für Arzneimittel zeigt die Abbildung 1.2. Wie bei den Analysen zu Verordnungen nach Alter und Geschlecht später dargestellt, nimmt im Zeitvergleich die Anzahl verordneter Tagesdosen bei den Versicherten ab 80 Jahren zu. Eine Ausweitung der Indikationsstellung, wie dies beispielsweise durch aktualisierte Leitlinien für die Behandlung der arteriellen Hypertonie oder der Fettstoffwechselstörungen nahegelegt wird, trägt hierzu einen nicht näher quantifizierbaren Anteil bei. Wesentlich für die Ausgabensteigerung sind auch die immer höheren Preise neu zugelassener Arzneimittel. Insbesondere in der Onkologie liegen Behandlungskosten mit einem neuen onkologischen Arzneimittel häufig über 100.000 Euro pro Patient – ein Kostenbereich, der auch bei der medikamentösen Therapie der chronischen Hepatitis C erreicht wird. Deutlich preiswerter, aber immer noch um eine oder mehrere Zehnerpotenzen teurer als Vitamin-K-Antagonisten, sind auch die neuen Antikoagulanzien, die zunehmend bei der Verordnung präferiert werden. Die Erweiterung der zugelassenen Indikationen für neue Antikoagulanzien ist ein weiterer Faktor, der die Behandlungskosten erhöht.

Abbildung 1.2: Veränderung der Ausgaben für Fertigarzneimittel ohne Rezepturen (2010 bis 2018) und mit Rezepturen (2015 bis 2018) für BARMER-Versicherte in Euro

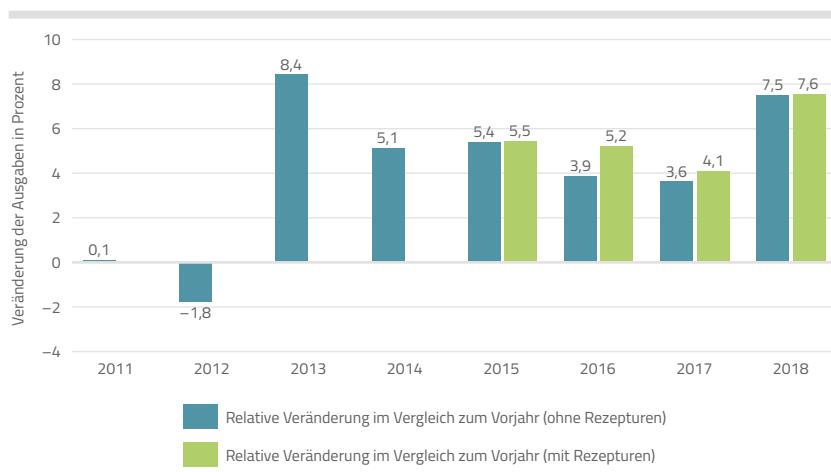


Quelle: BARMER-Daten 2018

Die folgende Abbildung zeigt die relativen Veränderungen der Ausgaben für Arzneimittel je Versicherten im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr. Sie verdeutlicht, dass die Kostenzunahme 2018 größer war als in den drei Kalenderjahren zuvor.

Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter sind 2018 um 7,6 Prozent gestiegen. Der Ausgabenanstieg für Arzneimittel liegt 2,6 Prozent über dem durchschnittlichen Anstieg 2015–2017.

Abbildung 1.3: Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten 2010 bis 2018



Quelle: BARMER-Daten 2018

1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen

Der vollständig humane TNF-Antikörper Adalimumab (Humira®) ist 2018 wie bereits 2017 und 2016 das umsatzstärkste Arzneimittel bei BARMER-Versicherten – wie auch in der gesamten GKV. Mit 146 Millionen Euro 2018 liegen die Ausgaben sechs Millionen über denen von 2017 und 18 Millionen über denen von 2015. Eingesetzt bei Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung rheumatischer Erkrankungen und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Standardtherapeutika ist Adalimumab seit 2003 auf dem Markt (Machado et al., 2013).

Humira®, das umsatzstärkste Arzneimittel, hat im Oktober 2018 seinen Patentschutz verloren und biosimilare Konkurrenz erhalten.

Am 17. Oktober 2018 ist das Patent auf Humira® abgelaufen. Erstmals waren fast zeitgleich mit dem Patentablauf mehrere Biosimilars für ein biologisches Arzneimittel verfügbar. Alle klinischen Studien zu in Deutschland zugelassenen Biosimilars – auch zu Adalimumab – haben gleiche Wirksamkeit und gleiche Verträglichkeit im Vergleich zum Original gezeigt (Zhao et al., 2018). Auch für das Umsetzen einer laufenden biologischen Therapie auf ein Biosimilar sind Sicherheit und Wirksamkeit belegt. Dies wurde für einige Biosimilars auch für mehrfachen Wechsel zwischen Biosimilar und Referenzbiologikum

demonstriert. Insofern wird es interessant sein zu beobachten, in welchem Umfang Humira® im Jahr 2019 durch die gleichwertigen, aber preiswerteren biosimilaren Alternativen ersetzt werden wird.

Das zweitumsatzstärkste Arzneimittel ist weiterhin das Antikoagulans Rivaroxaban, für das 2018 Kosten in Höhe von 97 Millionen Euro für BARMER-Versicherte entstanden sind. Dies entspricht einer Steigerung der Ausgaben um fünf Millionen Euro im Vergleich zu 2017 und um 16 Millionen Euro im Vergleich zu 2015. Rivaroxaban (Xarelto®) hemmt den Gerinnungsfaktor Xa und damit die Thrombinaktivierung. Es ist seit 2008 auf dem deutschen Markt und wird vor allem zur Behandlung des nichtvalvulären Vorhofflimmerns eingesetzt. Weitere Indikationen sind die Prophylaxe venöser Thrombosen und Embolien bei Patienten mit Hüftgelenks- oder Kniegelenkersatz, die Akut- und Langzeitbehandlung von Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien und die Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom. Basierend auf den Daten der Compass-Studie (Branch et al., 2019) hat sich die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Oktober 2018 für die Zulassung von Rivaroxaban (2,5 mg) in Kombination mit ASS zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse ausgesprochen. Die Ausweitung der Indikation lässt erwarten, dass auch 2019 die Anzahl der mit Rivaroxaban behandelten Patienten weiter steigen wird.

Etanercept, ein Biologikum, das als Fusionsprotein TNF bindet und inaktiviert, wurde vom dritten Rangplatz verdrängt und findet sich jetzt trotz eines Umsatzwachstums von einer Million Euro mit 86 Millionen Euro auf Rangposition vier.

Den dritten Platz nimmt 2018 mit fast 89 Millionen Euro Umsatz und einer Zunahme behandelter Patienten um rund 26 Prozent im Jahresvergleich ein weiteres Antikoagulans ein: Apixaban. Apixaban scheint bei vergleichbarer Wirksamkeit eine geringere Rate an gastrointestinalen Blutungen als Warfarin zu verursachen (Liu et al., 2016; Bleker et al., 2016).

Allein für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wurden 2018 38 Mio. Euro mehr als in 2017 aufgewandt.

Zusammengenommen sind die 20 umsatzstärksten Arzneimittel für 1,27 Milliarden Euro Ausgaben 2018 verantwortlich. Das sind 22 Prozent der Gesamtausgaben für Arzneimittel für BARMER-Versicherte in diesem Jahr.

Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz 2018 in Euro	Kosten pro Patient in Euro	Veränderung Patientenzahl gegenüber 2017 in Prozent
1	L04AB04	Adalimumab	145.915.445	16.958	+4,02
2	B01AF01	Rivaroxaban	97.011.995	910	+3,36
3	B01AF02	Apixaban	88.622.140	752	+25,68
4	L04AB01	Etanercept	86.105.942	13.177	+3,33
5	L01XC07	Bevacizumab	76.891.519	23.045	-1,29
6	L04AX04	Lenalidomid	75.272.252	51.403	+15,64
7	L01XC03	Trastuzumab	71.587.856	23.319	-4,15
8	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	57.627.657	20.288	+5,89
9	L01XC17	Nivolumab	53.686.181	30.481	+19,07
10	L03AB07	Interferon beta-1a	53.416.752	18.967	-11,36
11	L04AB02	Infliximab	52.352.438	16.295	+0,37
12	S01LA05	Aflibercept	51.428.986	4.844	+3,36
13	S01LA04	Ranibizumab	51.184.489	5.343	+2,25
14	A02BC02	Pantoprazol	49.975.380	48	-2,28
15	A10AE04	Insulin glargin	46.826.853	415	+4,77
16	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	45.259.067	49	-0,80
17	N02BB02	Metamizol-Natrium	43.493.314	40	+2,38
18	L04AC05	Ustekinumab	43.487.996	20.413	+24,49
19	L04AC10	Secukinumab	42.198.084	16.097	+17,65
20	L01XC18	Pembrolizumab	41.480.104	41.803	+66,57

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Nachfolgend werden die durchschnittlichen Ausgaben pro Patient für die 20 umsatzstärksten Arzneimittel dargestellt. Zwölf dieser Arzneimittel führten 2018 zu Kosten von mehr als 10.000 Euro pro behandelten Patienten.

Kostenführer ist 2018 wie bereits 2017 Lenalidomid (Revlimid®), und zwar mit 51.000 Euro pro behandelten Patienten, 2017 waren es 45.000 Euro. Die Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten hat im Jahr 2018 im Vergleich zu 2017 um 16 Prozent zugenommen (im Vorjahr um 20 Prozent), so dass das Arzneimittel auf Position 6 der umsatzstärksten Arzneimittel vorgerückt ist – mit einem Umsatzzuwachs, der mit 18 Millionen Euro in 2018 fast dem Doppelten des Umsatzzuwachses in 2017 entsprach (2017: +9,3 Millionen Euro). Lenalidomid gehört wie Thalidomid und Pomalidomid zu den immunmodulatorischen Arzneimitteln. Es wurde 2007 zunächst für die Kombinationsbehandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, 2013 für die Behandlung von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie bei myelodysplastischem Syndrom und Deletion 5q, im Juli 2016 für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Hier führt Lenalidomid zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht aber zur Verlängerung des Gesamtüberlebens (Aguiar et al., 2017).

Die 20 umsatzstärksten Arzneimittel 2018 waren für 1,27 Mrd. Euro Ausgaben – 22 Prozent der Gesamtausgaben für Arzneimittel – verantwortlich.

Tabelle 1.4: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten nach Kosten pro Versicherten mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Versicherten in Euro
1	L04AX04	Lenalidomid	51.403
2	L01XC18	Pembrolizumab	41.803
3	L01XC17	Nivolumab	30.481
4	L01XC03	Trastuzumab	23.319
5	L01XC07	Bevacizumab	23.045
6	L04AC05	Ustekinumab	20.413
7	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	20.288
8	L03AB07	Interferon beta-1a	18.967
9	L04AB04	Adalimumab	16.958
10	L04AB02	Infliximab	16.295
11	L04AC10	Secukinumab	16.097
12	L04AB01	Etanercept	13.177
13	S01LA04	Ranibizumab	5.343
14	S01LA05	Aflibercept	4.844
15	B01AF01	Rivaroxaban	910
16	B01AF02	Apixaban	752
17	A10AE04	Insulin glargin	415
18	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	49
19	A02BC02	Pantoprazol	48
20	N02BB02	Metamizol-Natrium	40

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Interessant und ergänzend betrachtet wird der kumulative Umsatz der Arzneimittel über den Neun-Jahres-Zeitraum von 2010 bis 2018. Nachfolgend wird dargestellt, welche fünf Arzneimittel von 2010 bis 2018 die umsatzstärksten in der Behandlung BARMER-Versicherter gewesen sind. Die dargestellten Kosten pro Versicherten sind die summierten Kosten über den Betrachtungszeitraum geteilt durch die Versichertenjahre.

Tabelle 1.5: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen von 2010 bis 2018 (Top 5 über alle Jahre) und durchschnittlichen Jahreskosten 2010 bis 2018 pro Versicherten (ohne Rezepturen)

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Versicherten mit Arzneimittel in Euro	Umsatz in Euro
1	L04AB04	Adalimumab	16.570	1.022.836.307
2	L03AB07	Interferon beta-1a	18.193	718.159.582
3	L04AB01	Etanercept	14.252	663.527.455
4	A02BC02	Pantoprazol	58	488.881.629
5	B01AF01	Rivaroxaban	822	478.355.001

Quelle: BARMER-Daten 2018

Allein für die Behandlung BARMER-Versicherter mit Adalimumab wurden im Betrachtungszeitraum (neun Jahre) mehr als eine Milliarde Euro aufgewendet. Für die Top 5 wurden in dieser Zeit insgesamt 3,4 Milliarden Euro aufgewendet.

1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen

Dargestellt werden nachfolgend die 20 Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten absoluten Ausgabensteigerungen von 2017 auf 2018 in der Behandlung BARMER-Versicherter.

Die nachfolgende Tabelle stellt diese Arzneimittel geordnet nach dem absoluten Umsatzwachstum von 2017 auf 2018 dar. Zur besseren Einordnung werden neben den absoluten Umsätzen die Anzahl der behandelten Patienten und die Kosten pro Versicherten angegeben.

Tabelle 1.6: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2017 bis 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut in Euro	Umsatz im Jahr 2018 in Euro	Versicherte mit Arzneimittel	Kosten pro Versicherten mit Arzneimittel in Euro
1	B01AF02	Apixaban	+20.910.964	88.622.140	117.819	752
2	L01XC18	Pembrolizumab	+18.208.226	41.480.104	992	41.803
3	L04AX04	Lenalidomid	+17.775.546	75.272.252	1.464	51.403
4	L04AA36	Ocrelizumab	+14.049.697	14.049.697	618	22.722
5	B01AF03	Edoxaban	+12.432.894	32.475.552	46.337	701
6	B02BD15	Octocog alfa	+12.267.825	14.297.070	147	97.359
7	L01XC17	Nivolumab	+11.599.879	53.686.181	1.761	30.481
8	L04AC05	Ustekinumab	+10.698.899	43.487.996	2.130	20.413
9	L01XC24	Daratumumab	+9.985.314	26.611.284	398	66.871
10	L04AA37	Baricitinib	+9.793.785	15.169.516	1.410	10.759
11	L01XX54	Niraparib	+8.572.035	8.741.640	202	43.232
12	B02BD02	Blutgerinnungsfaktor VIII	+8.089.797	9.185.726	93	98.940
13	D11AH05	Dupilumab	+8.065.128	8.174.282	548	14.906
14	L01XC32	Atezolizumab	+7.973.668	8.030.618	210	38.158
15	L02BX03	Abirateron	+7.900.235	40.232.904	1.630	24.688
16	L04AC10	Secukinumab	+7.556.400	42.198.084	2.621	16.097
17	J05AP57	Glecaprevir und Pibrentasvir	+6.808.916	14.604.425	450	32.453
18	L04AA29	Tofacitinib	+6.759.453	8.712.287	1.087	8.012
19	L01XE27	Ibrutinib	+6.758.846	33.149.916	711	46.629
20	L01XE35	Osimertinib	+6.543.897	7.463.479	173	43.126

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Die ersten acht Arzneimittel weisen jeweils Umsatzsteigerungen von mehr als zehn Millionen Euro im Jahresvergleich auf. Unter den Top 20 der Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen sind neun biologisch hergestellte Arzneimittel zu finden.

Rangposition 1: Apixaban; +20,9 Millionen Euro. Apixaban (Eliquis®) ist ein neues, direkt wirkendes orales Antikoagulans, das 2012 zur Vermeidung von Thrombembolien bei nichtvaskulärem Vorhofflimmern zugelassen wurde und seit 2014 auch zur Therapie und Sekundärprophylaxe tiefer Venenthrombose und Lungenembolien zugelassen ist. Bei gleicher Wirksamkeit zeigte Apixaban mit 0,6 Prozent gegenüber 1,8 Prozent unter Warfarin eine geringere Rate gastrointestinaler Blutungen als unerwünschte Nebenwirkung (Liu et al., 2016; Bleker et al., 2016).

Rangposition 2: Pembrolizumab; +18,2 Millionen Euro. Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein PD1-Rezeptorantikörper, zuerst zugelassen zur Monotherapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms, inzwischen zugelassen auch für weitere Indikationen, wie zur Erstlinien-Behandlung und zur Zweitlinien-Behandlung von bestimmten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Versagen autologer Stammzelltransplantation und fortgeschrittenem Urothelkarzinom nach platinbasierter Vortherapie (Grimm et al., 2019; Narayan et al., 2018).

Rangposition 3: Lenalidomid; +17,8 Millionen Euro. Lenalidomid (Revlimid®) gehört, wie zuvor bereits ausgeführt, zu den immunmodulatorischen Arzneimitteln, zugelassen zur Kombinationsbehandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplen Myelom, von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie bei myelodysplastischem Syndrom und von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Hier führt Lenalidomid zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht aber zur Verlängerung des Gesamtüberlebens (Aguiar et al., 2017).

Rangposition 4: Ocrelizumab; +14 Millionen Euro. Ocrelizumab (Ocrevus®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das B-Lymphozytenantigen CD20, der zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung und von Erwachsenen mit früher primär progredienter Verlaufsform multipler Sklerose (PPMS) eingesetzt wird. Im August 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) differenziert nach drei Patientengruppen keinen beziehungsweise nur einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ocrelizumab festgestellt.

1.3.5 ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Betrachtet man die Umsatzveränderungen der Arzneimittel nach ATC-Gruppen, zeigt sich, dass wenige ATC-Gruppen ganz entscheidend für die Steigerung der Ausgaben gegenüber 2017 verantwortlich sind. Die nachfolgende Tabelle zeigt die fünf ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten: Die Anstiege der Ausgaben im Jahresvergleich liegen zwischen 6,0 Prozent und 257,8 Prozent.

Tabelle 1.7: ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018 im Vergleich zu 2017

ATC-Gruppe	Bezeichnung	Umsatz 2018 in Millionen Euro	Veränderung Umsatz zum Jahr 2017 in Millionen Euro	Veränderung Umsatz zum Jahr 2017 in Prozent
L04	Immun-suppressiva	876,9	92,4	11,78
B02	Antihämorrhagika	71,5	51,5	257,80
L01	Antineoplastische Mittel	842,8	48,0	6,03
B01	Antithrombotische Mittel	317,8	33,8	11,91
L02	Endokrine Therapie	124,3	8,9	7,74

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Zusammen sind diese fünf ATC-Gruppen für eine Ausgabensteigerung um 235 Millionen Euro verantwortlich. Dies ist mehr als die Steigerung der Arzneimittelausgaben im Jahresvergleich, die unter der gleichzeitigen Berücksichtigung von Einsparungen von 2017 auf 2018 um 207 Millionen Euro gestiegen sind. Dies bedeutet, dass die Ausgabenreduktion in anderen ATC-Gruppen die Ausgabensteigerung durch die Top-5-ATC-Gruppen nur partiell kompensiert.

1.3.5.1 Immunsuppressiva mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen 2018

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Immunsuppressiva mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2017 auf 2018.

Tabelle 1.8: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L04 – Immunsuppressiva

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz im Jahr 2018 gegenüber 2017 in Euro
1	L04AX04	Lenalidomid	+17.775.546
2	L04AA36	Ocrelizumab	+14.049.697
3	L04AC05	Ustekinumab	+10.698.899
4	L04AA37	Baricitinib	+9.793.785
5	L04AC10	Secukinumab	+7.556.400

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Lenalidomid (Revlimid®) ist, wie bereits ausgeführt, ein immunmodulatorisches Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplen Myelom, von Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie bei myelodysplastischem Syndrom und von rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (Aguiar et al., 2017).

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist, wie zuvor bereits ausgeführt, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das B-Lymphozytenantigen CD20, der zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (RMS) oder mit früher primär progredienter Verlaufsform der MS (PPMS) (Turner et al., 2019; McCool et al., 2019; Mayer et al., 2019).

Ustekinumab (Stelara®) ist ein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper, der die Aktivität von Interleukin(IL)-12 und IL-23 hemmt. Ustekinumab wurde zuerst zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen Ultraviolet A) nicht angesprochen haben, diese nicht vertragen haben oder wegen Kontraindikationen nicht erhalten können. Später wurde die Indikation auf Patienten mit Morbus Crohn ausgeweitet (Dickson, 2017).

1.3.5.2 Antihämorrhagika mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Octocog alfa (Advate®, Kovaltry®) ist ein rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII, der aus Zellkulturen gewonnen wird. Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII ist Ursache der Hämophilie A. Studien belegen, dass die regelmäßige Substitution im Rahmen der primären Prophylaxe von Blutungen der bedarfsgesteuerten Behandlung überlegen ist und insbesondere Gelenksfunktionen besser erhält (Giangrande et al., 2014; Kavakli et al., 2015).

Blutgerinnungsfaktor VIII ist ein humaner gereinigter Gerinnungsfaktor, der aus Plasma gewonnen wird.

Efmoroctocog alfa (Elocta®) ist indiziert zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Der G-BA hat Therapiekosten für erwachsene Patienten pro Jahr mit 263.867,99 bis 1.077.961,50 Euro berechnet und keinen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate) festgestellt.

Tabelle 1.9: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe B02 – Antihämorrhagika

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz im Jahr 2018 gegenüber 2017 in Euro
1	B02BD15	Octocog alfa	+12.267.825
2	B02BD02	Blutgerinnungsfaktor VIII	+8.089.797
3	B02BD32	Efmoroctocog alfa	+3.846.689
4	B02BD06	Von-Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination	+3.664.860
5	B02BX06	Emicizumab	+3.255.358

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

1.3.5.3 Antineoplastische Mittel mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Die nachfolgende Tabelle zeigt die antineoplastischen Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2017 zu 2018. Neu in den Top 5 der onkologischen Arzneimittel mit dem größten Umsatzwachstum in der Behandlung BARMER-Versicherter sind zwei von fünf Wirkstoffen: Niraparib und Atezolizumab.

Tabelle 1.10: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L01 – antineoplastische Mittel

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz im Jahr 2018 gegenüber 2017 in Euro
1	L01XC18	Pembrolizumab	+18.208.226
2	L01XC17	Nivolumab	+11.599.879
3	L01XC24	Daratumumab	+9.985.314
4	L01XX54	Niraparib	+8.572.035
5	L01XC32	Atezolizumab	+7.973.668

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Niraparib (Zejula®) ist im Dezember 2017 für die Behandlung des rezidivierenden platin-sensiblen serösen Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder der Peritonealkarzinose eingeführt worden. Der G-BA hat den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingestuft.

Die 5 Onkologika mit den stärksten Kostensteigerungen von 2017 zu 2018 sind für 56 Millionen Euro Mehrausgaben verantwortlich.

Atezolizumab (Tecentriq®) ist im Oktober 2017 eingeführt worden, zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger plattenartiger Chemotherapie. Vom G-BA wurde ein geringer Zusatznutzen attestiert.

1.3.5.4 Antikoagulanzien mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Antikoagulanzien mit den höchsten Umsatzsteigerungen von 2017 zu 2018. Die Zunahme der Verordnung von Antikoagulation bei Vorhofflimmern durch Absenkung der Indikationsschwelle vor einigen Jahren und die Bevorzugung der neuen Antikoagulanzien gegenüber Vitamin-K-Antagonisten erklärte bereits in den vergangenen Jahren die Zunahme der Kosten in dieser Indikationsgruppe. Hinzu kommt insbesondere bei Rivaroxaban eine zunehmende Ausweitung der Zulassung auf andere Erkrankungen, wie bereits zuvor dargestellt. Dies wird vermutlich auch in den nächsten Jahren zu einer Ausweitung des Einsatzes der Antikoagulanzien, insbesondere von Rivaroxaban, führen.

Die Ausgabenzunahme für antithrombotische Mittel bleibt damit ungebrochen: Von 2017 auf 2018 stiegen die Ausgaben der Top 5 für die Behandlung BARMER-Versicherter um 40 Millionen Euro.

Tabelle 1.11: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe B01 – Antikoagulanzien

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz im Jahr 2018 gegenüber 2017 in Euro
1	B01AF02	Apixaban	+20.910.964
2	B01AF03	Edoxaban	+12.432.894
3	B01AF01	Rivaroxaban	+4.688.580
4	B01AC21	Treprostинil	+1.114.017
5	B01AC24	Ticagrelor	+475.828

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

1.3.5.5 Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im

Jahresvergleich 2018 mit 2017 in der ATC-Gruppe L02 – endokrine Therapie

Zwei Wirkstoffe, Abirateron und Enzalutamid, beide zur Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom, zeigen die höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich bei endokrinologischen Arzneimitteln.

Tabelle 1.12: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L02 – endokrine Therapie

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz im Jahr 2018 gegenüber 2017 in Euro
1	L02BX03	Abirateron	+7.900.235
2	L02BB04	Enzalutamid	+1.355.318
3	L02BA03	Fulvestrant	+584.751
4	L02AE02	Leuprorelin	+356.779
5	L02AE04	Triptorelin	+71.960

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Abirateron (Zytiga®) ist ein Androgenrezeptorantagonist zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Abirateronacetat wurde 2011 erstmals in Europa zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Erkrankungsprogredienz während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie. 2012 erfolgte eine Indikationserweiterung zur Behandlung bei symptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie. In diesen Indikationen erfolgte die frühe Nutzenbewertung, die einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat ergab. Im Jahr 2017 erfolgte die zweite Indikationserweiterung zur Behandlung des neu diagnostizierten hochrisikometastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie. Auch hier stellte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest (Oudard et al., 2017).

Enzalutamid (Xtandi®) ist ein intrazellulärer Androgenrezeptorblocker und ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2013 wurde es für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und Versagen von Docetaxel zugelassen. Es folgte die Zulassung für Patienten nach Versagen der medikamentösen Androgendeprivation, für die eine Chemotherapie noch nicht indiziert war. Auch hier konnte eine Senkung des Mortalitätsrisikos belegt werden, was die Grundlage für das Attestieren eines beträchtlichen Zusatznutzens durch den G-BA war. Die Verträglichkeit von Enzalutamid ist besser als die von Abirateron, was eine Zunahme der Verordnungen erklären kann. Aktuell erfolgt eine frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid im Vergleich zu konventioneller Androgendeprivationstherapie bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Der G-BA hat den Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft (Mai 2019).

1.3.6 Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2018

1,76 Millionen Versicherte, das heißt 21 Prozent der rund 8,2 Millionen Versicherten der BARMER, erhielten 2018 keine Verordnung eines Arzneimittels. 79 Prozent der Versicherten erhielten Verordnungen von Arzneimitteln, die zu Ausgaben in Höhe von insgesamt 5,68 Milliarden Euro führten. Pro Versicherten ergeben sich damit für 2018 durchschnittlich Ausgaben in Höhe von 689 Euro für Arzneimittel (2017 waren es 640 Euro). Bezogen nur auf Versicherte mit Verordnung von Arzneitherapie errechnen sich somit durchschnittlich 876 Euro Arzneimittelkosten in 2018 (2017 waren es 825 Euro).

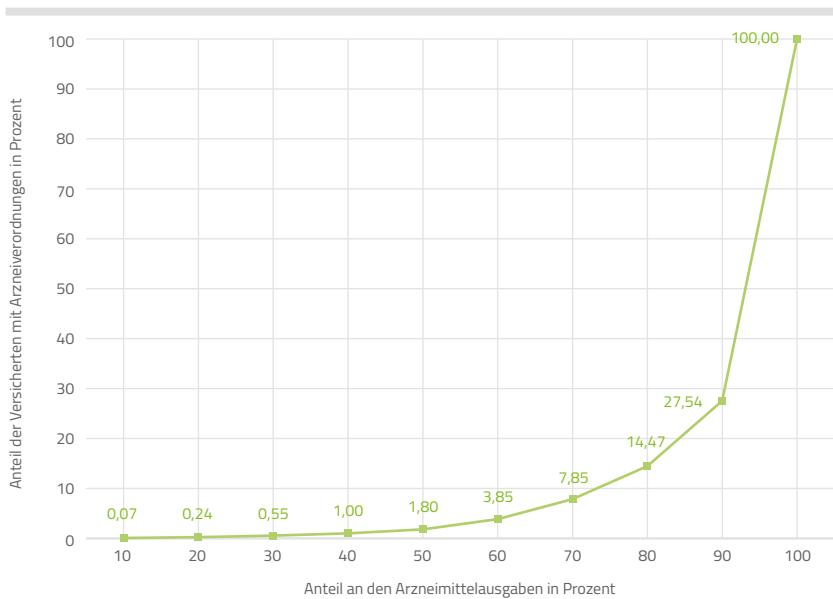
Tabelle 1.13: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2018

Versicherte	
Anzahl der Versicherten	8.242.007
Anzahl der Versicherten mit Arzneimitteltherapie	6.477.904
Anteil von Versicherten mit Arzneimitteltherapie an Gesamtversicherten in Prozent	79
Ausgaben für Arzneimittel in Euro	
ohne Rezepturen	5.025.086.855
mit Rezepturen	5.675.079.582
Ausgaben für Arzneimittel ohne Rezepturen in Euro pro Versicherten	
bezogen auf alle Versicherten	610
bezogen auf alle Versicherten mit Arzneimitteltherapie	776
Ausgaben für Arzneimittel mit Rezepturen in Euro pro Versicherten	
bezogen auf alle Versicherten	689
bezogen auf alle Versicherten mit Arzneimitteltherapie	876

Quelle: BARMER-Daten 2018

Durchschnittsangaben zeigen nicht die zunehmende Heterogenität der Kosten pro Patient, die sich durch immer teurere Therapien weiter verstärkt. Nachfolgend werden daher die versichertenbezogenen Kosten detaillierter betrachtet.

Abbildung 1.4: Anteil an den Arzneimittelausgaben mit Rezepturen
nach Anteil der BARMER-Versicherten im Jahr 2018



Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Tabelle 1.14: Anteil BARMER-Versicherter mit Arzneimittelverordnungen mit darauf entfallendem Anteil an den Arzneimittelausgaben im Jahr 2018

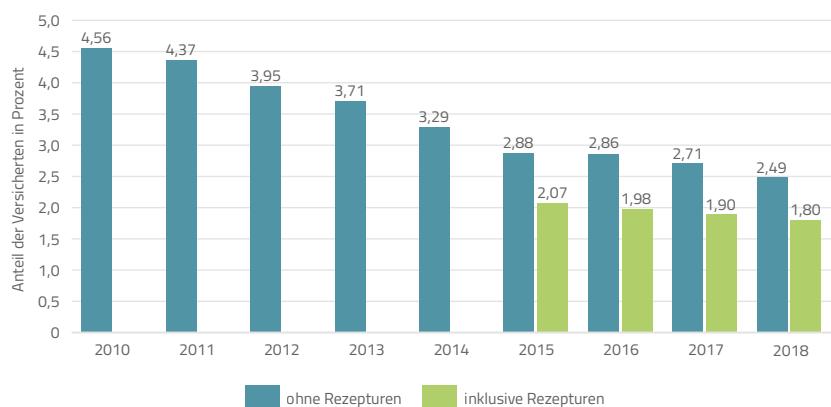
Anteil Arzneimittelausgaben 2018 in Prozent	Anteil der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen in Prozent
10	0,07
20	0,24
30	0,55
40	1,00
50	1,80
60	3,85
70	7,85
80	14,47
90	27,54
100	100,00

Für rund 1 Prozent der Versicherten werden 40 Prozent der Arzneimittelausgaben aufgewendet.

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Wie bereits im letzten Jahr zeigt sich, dass für einen sehr kleinen Teil der Versicherten ein immer größerer Teil der Arzneimittelausgaben aufgewendet werden muss. Während in 2010 die Hälfte der Arzneimittelausgaben der BARMER (ohne Rezepte) für die Behandlung von 4,6 Prozent der Versicherten aufgewendet wurde, waren es 2017 (ohne Rezepte) nur 2,7 Prozent der Versicherten und bei Berücksichtigung auch der Rezepturarzneimittel nur 1,9 Prozent der Versicherten. 2018 wurden 50 Prozent der Arzneimittelausgaben für die Behandlung von 1,8 Prozent der Versicherten verwendet.

Abbildung 1.5: Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2010 bis 2018



Quelle: BARMER-Daten 2018

Wesentliche Ursache ist der Markteintritt hochpreisiger neuer Arzneimittel, wobei Zusatznutzen und Preis nicht gut korrelieren. Im Gegensatz zu anderen Ländern wird eine Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland nur bei Impfstoffen strukturiert durchgeführt. Sie ist kein Bestandteil der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ein wichtiges Instrument, das dazu führen könnte, dass sich der Marktpreis besser als heute an dem Zusatznutzen des Arzneimittels orientiert, bleibt damit außer Acht.

1.3.7 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln

1.3.7.1 Am häufigsten verordnete Wirkstoffe nach Anzahl behandelter Patienten

Vergleicht man die Häufigkeit der Verordnung von Wirkstoffen 2018 mit den Ergebnissen von 2017, fällt auf, dass der einzige Neuzugang unter den 20 am häufigsten verordneten Wirkstoffen Atorvastatin ist. Hier ist die Verordnung im Jahresvergleich um 16 Prozent gestiegen. Herausgefallen aus der Liste ist Ciprofloxacin, was auf die öffentliche Diskussion gefährlicher Nebenwirkungen dieses Antibiotikums Ende 2017 zurückzuführen sein könnte. Im April 2019 wurde ein Rote-Hand-Brief zu Ciprofloxacin versandt, der zu einem weiteren Rückgang der Verordnungshäufigkeit führen sollte.

Ansonsten sind die Veränderungen der Rangpositionen gering. Unbefriedigend ist – wie bereits in den beiden Vorjahren – ein immer noch zunehmender Einsatz von Metamizol. Metamizol wurde aufgrund der seltenen, aber häufig tödlich verlaufenden Nebenwirkung einer Agranulozytose in vielen Ländern vom Markt genommen oder erst gar nicht eingeführt (zum Beispiel USA, Australien, Japan und den meisten Ländern der EU). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat mehrfach auf dieses Risiko und auf die in Deutschland erfolgte Einschränkung der zugelassenen Indikationen für Metamizol aufmerksam gemacht. Dennoch nimmt der Einsatz von Metamizol in Deutschland kontinuierlich zu.

Tabelle 1.15: Top 20 der am meisten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl Versicherter mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 in Prozent
1	M01AE01	Ibuprofen	1.630.035	-2,68
2	N02BB02	Metamizol-Natrium	1.074.910	+2,38
3	A02BC02	Pantoprazol	1.039.097	-2,28
4	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	916.807	-0,80
5	C09AA05	Ramipril	698.461	+0,27
6	C07AB07	Bisoprolol	652.659	+0,44
7	C07AB02	Metoprolol	552.835	-2,79
8	C10AA01	Simvastatin	538.464	-7,16
9	J01CA04	Amoxicillin	520.837	+0,59
10	C08CA01	Amlodipin	482.148	+1,27
11	M01AB05	Diclofenac	442.836	-10,06
12	R03AC02	Salbutamol	412.718	+1,04
13	J01DC02	Cefuroxim	395.514	-11,90
14	C03CA04	Torasemid	395.009	+4,35
15	H02AB06	Prednisolon	377.889	+2,70
16	C09CA06	Candesartan	373.103	+30,20
17	C10AA05	Atorvastatin	329.838	+15,92
18	A10BA02	Metformin	300.996	+0,94
19	A02BC01	Omeprazol	300.487	-10,02
20	B01AC06	Acetylsalicylsäure	290.998	-0,69

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

1.3.7.2 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Nachfolgend wird dargestellt, bei welchen Arzneimitteln die Anzahl behandelter BARMER-Versicherter am stärksten gestiegen ist. Pivmecillinam (X-Systo®) weist mit fast vierfach häufigerer Versichertenzahl einen deutlichen Anstieg auf, was die Berücksichtigung der Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung akuter unkomplizierter Cystitis Erwachsener zeigt. Das Betalaktam Antibiotikum Pivmecillinam war bis Anfang der 90er Jahre verfügbar und ist seit März 2016 wieder im Handel. Rosuvastatin und Ezetimib haben im Jahr 2018 den Patentschutz verloren. Rosuvastatin zeigt mit einer fast 13-fach höheren Einsatzhäufigkeit deutlich die Wirkung des Auslaufens des Patentschutzes und der Verfügbarkeit von Generika auf das Verordnungsverhalten der Ärzte. Die Verdopplung der Verordnungshäufigkeit von Chlortalidon ist der Verunsicherung von Ärzten und Patienten durch Berichte über Risiken der Behandlung mit Hydrochlorothiazid zuzuschreiben.

Tabelle 1.16: Top 20 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten im Jahr 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 in Prozent
1	C09CA06	Candesartan	86.543	+30,20
2	C10AA05	Atorvastatin	45.292	+15,92
3	N02BB02	Metamizol-Natrium	24.980	+2,38
4	B01AF02	Apixaban	24.077	+25,68
5	C09DA26	Candesartan und Hydrochlorothiazid	20.042	+16,46
6	J01CR02	Amoxicillin und Beta- Lactamase-Inhibitoren	17.252	+10,43
7	M01AH05	Etoricoxib	16.868	+12,73
8	C03CA04	Torasemid	16.482	+4,35
9	B01AF03	Edoxaban	15.121	+48,44
10	C10AA07	Rosuvastatin	14.135	+1.164,20
11	M03BA03	Methocarbamol	10.488	+8,48
12	H02AB06	Prednisolon	9.940	+2,70
13	C03BA04	Chlortalidon	9.172	+120,61
14	C08CA13	Lercanidipin	8.986	+7,28
15	J01CA08	Pivmecillinam	8.254	+394,31
16	J01XX01	Fosfomycin	7.874	+4,28
17	A10BK03	Empagliflozin	7.793	+32,89
18	R05DA04	Codein	7.705	+6,39
19	C10AX09	Ezetimib	7.680	+32,23
20	N02AX51	Tilidin und Naloxon	7.442	+4,00

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

1.3.7.3 Verordnungshäufigkeit und Kosten nach ausgewählten ATC-Gruppen

Nachfolgend wird die Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen einiger klinisch besonders relevanter ATC-Gruppen analysiert. Die Analyse mit Arzneimitteln behandelter Patienten nach ATC-Gruppen zeigt Verordnungstrends auf. In der nachfolgenden Tabelle werden nun die Veränderungen von Verordnungshäufigkeit, Umsatz und patientenbezogenen Kosten dargestellt.

4.2.814 mehr BARMER-Versicherte wurden 2018 im Vergleich zu 2017 mit einem neuen Antikoagulans behandelt.

Tabelle 1.17: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen im Jahr 2018

Rang	Bezeichnung	Umsatz in Euro	Versicherte mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 in Prozent
1	Antineoplastische Mittel	842.766.257	50.202	+954	+1,94
2	Kardiovaskuläre Arzneimittel	574.229.111	2.780.406	-28.356	-1,01
3	Neue Antikoagulanzien	236.164.389	278.120	+42.814	+18,20
4	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	229.974.508	864.683	-4.862	-0,56
5	Ophthalmika	180.642.132	884.115	-17.446	-1,94
6	Opioide	169.859.913	440.836	-4.363	-0,98
7	Insuline und Analoga	159.369.643	209.285	-2.199	-1,04
8	Antivirale Arzneimittel	154.697.205	112.351	+4.129	+3,82
9	Antidiabetika ohne Insuline	133.536.351	429.396	+1.960	+0,46
10	Antiepileptika	98.522.794	281.477	+3.878	+1,40
11	Dermatika	90.491.038	1.432.121	-17.943	-1,24
12	Antidepressiva	90.471.397	736.229	-11.450	-1,53
13	Antibiotika	87.324.442	2.329.983	-138.041	-5,59
14	Interferone	87.141.625	5.137	-647	-11,18
15	Antipsychotika	78.695.254	231.105	-304	-0,13
16	Protonenpumpeninhibitoren	70.604.876	1.361.509	-52.571	-3,72
17	Antiparkinsonmittel	66.766.622	104.241	-623	-0,59
18	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	56.516.140	130.803	-1.721	-1,30
19	Heparine	46.535.328	237.427	-8.742	-3,55
20	Urologika	44.583.043	292.657	-525	-0,18
21	Erythropoetine	37.245.868	15.387	+442	+2,95

Rang	Bezeichnung	Umsatz in Euro	Versicherte mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2017 in Prozent
22	Thrombozytenaggregationshemmer	25.446.718	357.590	-2.627	-0,73
23	Psychostimulanien	16.970.090	39.844	-446	-1,11
24	Antidementiva	14.658.847	49.784	-22	-0,04
25	Hypnotika und Sedativa	12.102.202	167.529	-5.782	-3,34
26	Kontrazeptiva	9.893.821	114.926	-10.648	-8,48
27	Impfstoffe	8.228.892	63.347	+3.007	+4,98
28	Anxiolytika	8.225.573	173.507	-7.544	-4,17
29	Vitamin-K-Antagonisten	5.628.829	140.727	-22.828	-13,96
30	Otologika	2.645.944	117.230	+4.900	+4,36

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

2018 wie 2017 sind
neue Antikoagulanzien
die Arzneimittelgruppe
mit der stärksten absolu-
ten und relativen
Zunahme der Anzahl
behandelter Patienten.

Nachdem 2017 bereits neue Antikoagulanzien mit einem Zuwachs von 23 Prozent die Liste der Arzneimittel mit der stärksten Zunahme der Anzahl behandelter Patienten anführten, beträgt für sie der Zuwachs behandelter Patienten im Jahr 2018 18,2 Prozent. Antikoagulanzien sind damit auch 2018 die Arzneimittelgruppe mit dem stärksten absoluten und relativen Anstieg der Anzahl behandelter Patienten.

1.3.8 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe

Nachfolgend wird dargestellt, welchen Anteil einzelne Arztgruppen an der Verordnung von Arzneimitteln und den damit verbundenen Ausgaben hatten. Einteilung und Zusammenfassungen von Arztgruppen sind im Anhang dargestellt. 37,5 Prozent der Arzneimittelausgaben gingen auch 2018 auf Verordnungen hausärztlich tätiger Ärzte zurück. An Position zwei stehen bereits die Onkologen, die 2017 für 11 Prozent der Arzneimittelausgaben verantwortlich waren und diesen Anteil 2018 auf 11,8 Prozent steigerten. Hochpreisige onkologische Arzneimittel könnten dafür sorgen, dass sich dieser Trend verstärkt. Ansonsten sind nur minimale Veränderungen im Jahresvergleich festzustellen.

Tabelle 1.18: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2014

Rang	Facharztgruppe	Ausgaben 2018 in Euro	Anteil 2018 in Prozent	Anteil 2014 in Prozent	Ausgaben pro Versicherten 2018 in Euro	Ausgaben pro Versicherten 2014 in Euro	Veränderung Ausgaben in Prozent
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	2.126.507.509	37,5	41,4	413	373	+4,4
2	Hämatologie und Onkologie	670.016.650	11,8	9,3	11.666	8.995	+47,2
3	Neurologie	400.413.406	7,1	9,0	1.016	1.091	-9,8
4	Rheumatologie	235.819.771	4,2	3,3	3.332	2.517	+43,6
5	Augenheilkunde	160.793.660	2,8	1,6	269	131	+99,1
6	Gynäkologie	151.989.976	2,7	3,1	217	190	-0,4
7	Urologie	147.180.574	2,6	2,5	450	361	+20,0
8	Dermatologie	141.548.097	2,5	1,8	204	122	+60,0
9	Pneumologie	129.534.670	2,3	1,9	575	415	+40,9
10	Gastroenterologie	127.673.442	2,2	1,8	1.719	1.223	+40,8
11	Nephrologie	106.170.094	1,9	1,8	1.783	1.611	+21,5
12	Pädiatrie	96.117.132	1,7	2,0	163	154	-2,1
13	Psychiatrie und Psychotherapie	53.706.140	0,9	1,2	338	403	-9,5
14	HNO-Heilkunde	52.724.005	0,9	0,7	125	68	+54,2
15	Orthopädie	48.209.155	0,8	0,9	88	80	+7,4
16	Kardiologie	35.876.942	0,6	0,5	248	198	+35,8
17	Endokrinologie und Diabetologie	20.583.541	0,4	0,2	892	541	+72,2

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2014 (N = 8.867.777)

Ergänzend werden die pro Patient entstehenden Arzneimittelausgaben durch Verordnung von Ärzten der verschiedenen Fachgruppen betrachtet.

Die Ausgaben pro Versicherten beim Hämatologen/Onkologen sind weiterhin am höchsten und im Vergleich zu 2017 von 11.003 Euro im Jahr 2017 um sechs Prozent auf 11.666 Euro weiter gestiegen. Auch die Behandlung durch Rheumatologen ist erneut teurer geworden. Lagen die Ausgaben im Jahr 2017 noch bei 3.102 Euro, so liegen sie in

2018 bei 3.332 Euro – dies bedeutet einen Zuwachs von 7,4 Prozent. Diese Steigerungen gehen aber nicht über die Gesamtsteigerungsrate insgesamt hinaus. Geringfügig rückläufig waren die Verordnungskosten pro Versicherten bei Neurologen. Hausärztliche Verordnungen beliefen sich 2018 im Durchschnitt auf 413 Euro pro Versicherten, während sie 2017 noch 401 Euro betragen.

Tabelle 1.19: Durchschnittliche Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes

Rang 2018	Rang 2014	Facharztgruppe	Ausgaben pro Versicherten 2018 in Euro	Ausgaben pro Versicherten 2014 in Euro	Veränderung in Euro	Veränderung in Prozent
1	1	Hämatologie und Onkologie	11.666	8.995	+2.671	+29,7
2	2	Rheumatologie	3.332	2.517	+815	+32,4
3	3	Nephrologie	1.783	1.611	+171	+10,6
4	4	Gastroenterologie	1.719	1.223	+496	+40,5
5	5	Neurologie	1.016	1.091	-75	-6,8
6	6	Endokrinologie und Diabetologie	892	541	+351	+64,8
7	7	Pneumologie	575	415	+160	+38,5
8	10	Urologie	450	361	+89	+24,7
9	9	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	413	373	+40	+10,7
10	8	Psychiatrie und Psychotherapie	338	403	-64	-16,0
11	14	Augenheilkunde	269	131	+138	+105,7
12	11	Kardiologie	248	198	+49	+25,0
13	12	Gynäkologie	217	190	+26	+13,9
14	15	Dermatologie	204	122	+83	+67,9
15	13	Pädiatrie	163	154	+9	+5,8
16	17	HNO-Heilkunde	125	68	+58	+85,2
17	16	Orthopädie	88	80	+8	+10,1

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2014 (N = 8.86.7777)

Betrachtet man nun nicht die Ausgaben, sondern die Anzahl der von der Facharztgruppe medikamentös behandelten Patienten, stellt man fest, dass 62,5 Prozent der Versicherten in 2018 von (mindestens) einem Hausarzt mit Arzneimitteln behandelt worden sind.

Die Analyse erlaubt allerdings nicht, zu beurteilen, welcher Anteil der Versicherten nur von Fachärzten behandelt wurde beziehungsweise wie viele Versicherte überhaupt keinen Arztkontakt in 2018 hatten. Auf den Positionen 2 bis 5 folgen Facharztgruppen, die jährlich zwischen 7,2 Prozent und 8,5 Prozent der Versicherten mit Arzneimitteltherapie betreuen. Damit entsprechen die Ergebnisse nahezu denen des letzten Jahres.

Tabelle 1.20: Anzahl mit verschreibungsfähigen Arzneimitteln behandelter BARMER-Versicherter nach Arztgruppe im Jahr 2018

Rang 2018	Facharztgruppe	Anzahl Versicherter mit Arzneimittel	Veränderung im Vergleich zum Jahr 2014 in Prozent	Anteil an allen Versicherten in Prozent	Anzahl verordnender Ärzte	mittlere Anzahl Versicherter mit Arzneiverordnung pro Arzt
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	5.154.936	-5,7	62,5	65.165	79
2	Gynäkologie	701.111	-12,5	8,5	12.539	56
3	Dermatologie	692.542	-4,7	8,4	4.847	143
4	Augenheilkunde	597.494	-3,2	7,2	7.226	83
5	Pädiatrie	591.296	-7,5	7,2	9.120	65
6	Orthopädie	548.694	-2,4	6,7	8.048	68
7	HNO-Heilkunde	420.554	-16,7	5,1	4.941	85
8	Neurologie	393.918	-3,2	4,8	5.212	76
9	Urologie	326.877	-3,7	4,0	3.692	89
10	Pneumologie	225.319	+1,7	2,7	1.937	116
11	Psychiatrie und Psychotherapie	158.814	+7,8	1,9	3.938	40
12	Kardiologie	144.921	+8,6	1,8	3.084	47
13	Gastroenterologie	74.284	+0,2	0,9	1.851	40
14	Rheumatologie	70.774	+8,5	0,9	1.264	56
15	Nephrologie	59.561	+9,9	0,7	2.223	27
16	Hämatologie und Onkologie	57.431	+13,5	0,7	2.307	25
17	Endokrinologie und Diabetologie	23.079	+4,5	0,3	564	41

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2014 (N = 8.867.777)

1.3.8.1 Arzneimitteltherapie durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten

Die Analyse der 20 umsatzstärksten durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe zeigt, dass Rivaroxaban bei einem Zuwachs von vier Millionen Euro mit 88 Millionen Euro wie auch 2017 die Spitzenposition hält. Auf Platz 2 folgt wie 2017 Apixaban, ein weiteres Antikoagulans. Dies unterstreicht die hohe ökonomische Bedeutung dieser Arzneimittelgruppe bei der hausärztlichen Verordnung. Allein für die durch Hausärzte verordneten Antikoagulanzien Rivaroxaban und Apixaban sind in 2018 im Vergleich zu 2017 fast 25 Millionen Euro Mehrkosten entstanden. Im Jahresvergleich wurden 2018 durch Hausärzte zusätzlich 3.446 Patienten mit Rivaroxaban und zusätzlich 23.062 Patienten mit Apixaban behandelt.

Im Vergleich zu 2017 nicht mehr in der Liste der 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel vertreten sind: Enoxaparin, Ibuprofen und Formoterol/Budesonid. Neu hinzugekommen sind Edoxaban, Candesartan und Amlodipin.

Tabelle 1.21: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Rang 2018	Rang 2017	Wirkstoff	Umsatz in Euro	Versicherte	Kosten pro Versicherten und Jahr in Euro
1	1	Rivaroxaban	88.484.358	97.899	904
2	2	Apixaban	81.986.675	111.264	737
3	3	Pantoprazol	45.023.761	912.352	49
4	5	Insulin glargin	42.936.215	105.821	406
5	4	Levothyroxin-Natrium	42.729.783	881.403	48
6	7	Metamizol-Natrium	34.448.575	825.649	42
7	6	Metoprolol	32.275.392	535.818	60
8	8	Ramipril	31.246.322	680.456	46
9	26	Edoxaban	29.532.855	43.260	683
10	11	Bisoprolol	29.059.601	631.566	46
11	12	Sitagliptin	28.158.674	80.326	351
12	9	Simvastatin	27.751.805	524.236	53
13	14	Insulin lispro	26.098.408	40.102	651
14	10	Metformin und Sitagliptin	25.541.653	67.867	376
15	21	Candesartan	23.609.805	358.863	66
16	15	Fentanyl	23.260.095	31.361	742
17	13	Pregabalin	22.777.047	77.603	294
18	16	Insulin aspart	22.213.473	37.036	600
19	20	Tilidin und Naloxon	20.409.330	149.239	137
20	23	Amlodipin	19.791.402	466.773	42

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Top-20-Arzneimittelwirkstoffe der Hausärzte nach verordneten Tagesdosen und behandelten Versicherten. Wie bereits im letzten Jahr ist festzustellen, dass das Verordnungsspektrum und die Verordnungshäufigkeit extrem stabil sind. Die acht am häufigsten verordneten Wirkstoffe 2018 waren auch die acht am häufigsten verordneten Wirkstoffe 2017. Lediglich die Rangposition hat sich bei einigen Arzneimitteln geringfügig verändert.

Die großen Unterschiede zwischen Verordnungshäufigkeit und Kostenrelevanz und die hohen patientenspezifischen Kosten neuer Antikoagulanzen werden dadurch verdeutlicht, dass die bei den Ausgaben führenden Arzneimittel nicht in der Top-20-Liste der am häufigsten verordneten Arzneimittel vertreten sind.

Tabelle 1.22: Die am häufigsten durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe nach DDD bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Rang 2018	Rang 2017	Wirkstoff	Verordnungen	verordnete DDD	Versicherte	Anteil Versicherter in Prozent	Anteil Ausgaben in Prozent*
1	1	Ramipril	2.252.715	471.564.240	680.456	13,20	1,46
2	2	Pantoprazol	2.187.620	285.123.701	912.352	17,70	2,10
3	5	Candesartan	1.088.611	190.018.361	358.863	6,96	1,10
4	3	Amlodipin	1.527.072	183.560.152	466.773	9,05	0,92
5	4	Levothyroxin-Natrium	2.847.617	166.886.357	881.403	17,10	2,00
6	6	Simvastatin	1.447.947	135.159.132	524.236	10,17	1,30
7	10	Atorvastatin	834.291	111.452.727	314.461	6,10	0,77
8	8	Metoprolol	2.026.741	101.882.242	535.818	10,39	1,51
9	7	Valsartan	596.719	101.750.531	193.241	3,75	0,64
10	9	Bisoprolol	2.142.078	97.016.720	631.566	12,25	1,36
11	11	Torasemid	1.209.418	84.614.879	377.654	7,33	0,90
12	12	Omeprazol	657.942	74.431.527	257.729	5,00	0,66
13	13	Acetylsalicylsäure	736.231	73.022.240	273.592	5,31	0,04
14	14	Metformin	957.852	63.692.170	293.808	5,70	0,70
15	16	Lercanidipin	431.562	54.086.904	126.641	2,46	0,29
16	15	Ramipril und Hydrochlorothiazid	523.062	51.522.780	172.723	3,35	0,52
17	17	Levothyroxin und Kaliumiodid	441.141	44.052.800	146.916	2,85	0,34
18	18	Enalapril	358.351	41.111.790	94.627	1,84	0,21
19	22	Candesartan und Hydrochlorothiazid	398.329	38.319.470	137.889	2,67	0,57
20	19	Ibuprofen	1.380.640	37.510.690	884.164	17,15	0,92

*Anteil der Kosten des Arzneimittelwirkstoffes an den Gesamtkosten der durch Hausärzte verordneten Arzneiwirkstoffe.

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Nachfolgend wurde untersucht, welche Wirkstoffe von den meisten Hausärzten – hier definiert als mindestens zwei Drittel – verordnet werden. Es zeigt sich, dass 2018 insgesamt 24 Wirkstoffe dieses Kriterium erfüllen. Im Vergleich dazu waren es 2017 insgesamt 27 Wirkstoffe. Das Spektrum der Wirkstoffe ist im Wesentlichen unverändert geblieben.

Tabelle 1.23: Arzneimittelwirkstoffe nach Anteil der Hausärzte mit Verordnung dieses Wirkstoffes im Jahr 2018

Rang 2018	Wirkstoff	Anteil verordnender Hausärzte in Prozent in 2018	Anteil verordnender Hausärzte in Prozent in 2017
1	Levothyroxin-Natrium	85	86
2	Pantoprazol	85	86
3	Metamizol-Natrium	85	85
4	Ramipril	84	85
5	Ibuprofen	84	85
6	Bisoprolol	83	84
7	Amlodipin	82	83
8	Metoprolol	82	83
9	Simvastatin	81	83
10	Torasemid	80	81
11	Candesartan	79	77
12	Metformin	79	79
13	Atorvastatin	77	76
14	Allopurinol	76	77
15	Diclofenac	76	78
16	Omeprazol	74	76
17	Salbutamol	74	75
18	Prednisolon	73	74
19	Hydrochlorothiazid	72	72
20	Ramipril und Hydrochlorothiazid	71	73
21	Acetylsalicylsäure	71	71
22	Tilidin und Naloxon	69	69
23	Valsartan	68	70
24	Levothyroxin und Kaliumiodid	68	69

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

Eine ergänzende Perspektive ist die Analyse der Anzahl mit einem Arzneimittel behandelter Patienten. Dies zeigt die nachfolgende Tabelle 1.24. Auch hier wird wieder eine hohe Konstanz im Zeitverlauf deutlich. Nur Metoprolol und Simvastatin haben die Rangplätze getauscht, ansonsten sind die Positionen identisch besetzt. Interessant ist, dass sich der Anteil mit dem jeweiligen Wirkstoff behandelter Versicherter jeweils absolut um weniger als ein Prozent geändert hat.

Erstaunlich und problematisch dabei ist, dass das auch für diejenigen Substanzen gilt, bei denen immer wieder – auch im letztjährigen Arzneimittelreport der BARMER – auf vermeidbare Risiken hingewiesen worden ist. So kann beispielsweise Ibuprofen gastrointestinale Blutungen verursachen (Castellsague et al., 2012; Chang et al., 2011; Pellicano, 2014) und gefährliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen hervorrufen. Die Hemmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von ASS durch Ibuprofen bei Dauertherapie (Awa et al., 2012; Gengo et al., 2008) sowie die Verursachung eines akuten Nierenversagens bei Kombination von Ibuprofen oder anderen NSAR mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit einem Diuretikum (Seelig et al., 1990) stellen relevante Risiken dar. Auch die wiederholten Berichte über das Risiko der Agranulozytose durch Metamizol und die häufig nicht indizierte Behandlung mit Schilddrüsenhormonen sollten eigentlich zur Veränderung der Verordnungshäufigkeit dieser Arzneimittel führen.

Tabelle 1.24: Durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordnete Arzneimittelwirkstoffe bei BARMER-Versicherten nach Anzahl Versicherter mit diesen Arzneimitteln im Jahr 2018

Rang 2018	Rang 2017	Wirkstoff	Versicherte mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zum Jahr 2017	Anteil Versicherter mit Arzneimittel an allen von Hausärzten versorgten Versicherten mit Arzneimittel in Prozent	Veränderung Anteil Versicherter mit Arzneimittel an allen von Hausärzten versorgten Versicherten mit AM zum Jahr 2017 absolut in Prozent
1	1	Pantoprazol	912.352	-23.414	17,70	-0,09
2	2	Ibuprofen	884.164	-24.073	17,15	-0,11
3	3	Levothyroxin-Natrium	881.403	-4.485	17,10	+0,26
4	4	Metamizol-Natrium	825.649	+22.683	16,02	+0,75
5	5	Ramipril	680.456	+2.965	13,20	+0,32
6	6	Bisoprolol	631.566	+3.511	12,25	+0,31
7	8	Metoprolol	535.818	-14.446	10,39	-0,07
8	7	Simvastatin	524.236	-39.192	10,17	-0,54
9	9	Amlodipin	466.773	+6.509	9,05	+0,30
10	10	Torasemid	377.654	+16.260	7,33	+0,46

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

1.3.9 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Eine weitere im Rahmen des Arzneimittelreports routinemäßig erfolgende Analyse ist die Untersuchung der Anzahl parallel verordnender Ärzte pro Versicherten. Fast erübrigt sich der Abdruck der Tabelle 1.25, da die Ergebnisse praktisch mit denen von 2017 und 2016 identisch sind. Jeder fünfte Versicherte erhält Verordnungen von Arzneimitteln durch vier oder mehr Ärzte. Nur jeder dritte Versicherte erhält seine Arzneimittelverordnungen ausschließlich durch einen Arzt.

Jeder fünfte mit Arzneimitteln behandelte BARMER-Versicherte wird gleichzeitig während des Betrachtungsjahres durch vier oder mehr Ärzte medikamentös behandelt.

Offensichtlich ist die Behandlung durch mehrere Ärzte bei zunehmender Multimorbidität der Patienten und zunehmender Subspezialisierung der Medizin ein festes Merkmal der heutigen Behandlungsprozesse. Hinzu kommt, dass neben der ambulanten Behandlung

die stationäre Krankenhausbehandlung die kommunikativen und koordinativen Herausforderungen erhöht. Die intrasektorale wie auch die intersektorale Abstimmung der Arzneimitteltherapie muss daher ein festes Element einer qualitativ hochwertigen Behandlungsorganisation werden, auch um Sicherheit und Kosteneffizienz der Arzneitherapie zu gewährleisten. Die heute (noch) übliche Organisation des Behandlungsprozesses, die unzureichende IT-Unterstützung und die den Abstimmungs- und Prüfungsbedarf nur unzureichend abbildenden Regeln für die Entlohnung ärztlicher Leistung haben mit diesen Entwicklungen nicht Schritt gehalten. Auch dies ist ein wesentlicher Grund für vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie für Patienten, wie im Schwerpunktthema des letztjährigen Arzneimittelreports der BARMER dargestellt.

Tabelle 1.25: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte 2018

Anzahl verordnender Ärzte	Versicherte mit Arzneimitteln	Anteil Versicherter mit Arzneimitteln in Prozent	Anteil in Prozent (kumulativ)
1	2.255.862	34,82	34,82
2	1.801.430	27,81	62,63
3	1.133.858	17,50	80,14
4	632.809	9,77	89,90
5 und mehr	653.945	10,10	100,00

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Auch in diesem Jahr wurde wieder untersucht, wie häufig Versicherte der BARMER im Betrachtungsjahr von mehreren Ärzten derselben Fachrichtung behandelt worden sind. Abwesenheitsvertretung des eigentlich behandelnden Arztes kann hierfür ein Grund sein, aber auch die Parallelbehandlung durch mehrere Ärzte gleicher Fachrichtung – mit oder ohne deren Kenntnis. Ein weiterer Grund kann sein, dass es auch innerhalb einer Facharztgruppe Spezialisierungen gibt, die eine Parallelbehandlung medizinisch sinnvoll machen. Auch hier sind die Ergebnisse im Zeitverlauf stabil, das heißt, sie verändern sich fast immer um weniger als einen Prozentpunkt.

Bei Hausärzten wird jeder dritte Patient durch mindestens zwei Ärzte medikamentös behandelt, jeder zehnte Patient durch mehr als zwei Ärzte. Die Ergebnisse zeigen, dass mindestens 10,4 Prozent der Patienten von mehr als zwei Hausärzten betreut werden.

Tabelle 1.26: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2018

Facharztgruppe	Versicherte mit Arzneimittel	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe in Prozent	Veränderung Anteil Versicherter mit Arzneimittel zum Jahr 2017 in Prozentpunkten durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe in Prozent
Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	5.154.936	1.929.954	37,44	0,79	539.214	10,46
Augenheilkunde	597.494	135.954	22,75	0,76	30.187	5,05
Dermatologie	692.542	66.154	9,55	0,12	7.751	1,12
Endokrinologie und Diabetologie	23.079	1.112	4,82	0,25	69	0,30
Gastroenterologie	74.284	5.505	7,41	0,69	712	0,96
Gynäkologie	701.111	105.535	15,05	0,47	14.732	2,10
HNO-Heilkunde	420.554	38.983	9,27	0,11	4.351	1,03
Hämatologie und Onkologie	57.431	11.984	20,87	1,22	2.777	4,84
Kardiologie	144.921	11.507	7,94	0,15	1.603	1,11
Nephrologie	59.561	17.043	28,61	0,86	7.084	11,89
Neurologie	393.918	52.781	13,40	0,20	8.314	2,11
Orthopädie	548.694	56.196	10,24	0,36	6.462	1,18
Pneumologie	225.319	22.088	9,80	0,06	2.018	0,90
Psychiatrie und Psychotherapie	158.814	10.769	6,78	0,44	945	0,59
Pädiatrie	591.296	208.666	35,29	0,02	59.897	10,13
Rheumatologie	70.774	5.416	7,65	0,59	559	0,79
Urologie	326.877	42.959	13,14	0,33	5.419	1,66

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2017 (N = 8.541.701)

1.3.10 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen der Arzneimitteltherapie

Die Anzahl der Verordnungen von Arzneimitteln steigt mit dem Alter an. Dies spiegelt sich natürlich auch in den Ausgaben für Arzneimittel wider: Einer Verdoppelung der Kosten in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen im Vergleich zu den 20- bis 64-Jährigen folgt ein weiterer Kostenanstieg um 21 Prozent nach dem 74. Lebensjahr bei männlichen Versicherten, während der Anstieg mit 16 Prozent bei Frauen geringer ausfällt. Dies entspricht im Wesentlichen der Kostenstruktur des Vorjahres. Die durchschnittlichen Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten betragen 669 Euro bei Männern und 703 Euro bei Frauen. Ab dem 65. Lebensjahr liegen die Durchschnittswerte der jährlichen Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten zwischen 1.000 und 1.600 Euro.

Tabelle 1.27: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht 2018

Altersgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimitteln in Prozent		Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versicherten		Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten in Euro	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	79	71	166	126	151	174
20 bis 64	78	65	388	373	581	528
65 bis 74	91	90	1.067	1.316	1.069	1.298
älter als 74	96	96	1.523	1.675	1.238	1.577
insgesamt	83	73	646	583	703	669

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Die oben stehende Tabelle beruht auf Daten aus dem Jahr 2018, die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der gleichen Untersuchungen für das Jahr 2014. Der Vergleich zeigt, dass die Anzahl verordneter DDDs pro Versicherten bei Frauen um zehn Prozent und bei Männern um elf Prozent gestiegen ist. Diese Werte liegen geringfügig über den im letzten Jahr ermittelten, was durch das etwas höhere durchschnittliche Lebensalter erklärt sein könnte.

Die durchschnittlichen Ausgaben für Arzneimittel bei Frauen aller Altersgruppen lagen 2018 23 Prozent höher als 2014, bei Männern betrug die Kostensteigerung sogar 27 Prozent. Dies ist ein Beleg dafür, dass höhere durchschnittliche Preise von Arzneimitteln einen relevanten Beitrag zur Kostensteigerung leisten.

Tabelle 1.28: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht 2014

Altersgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimitteln in Prozent		Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versicherten		Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten in Euro	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
jünger als 20	80	72	176	130	145	144
20 bis 64	77	64	363	344	487	433
65 bis 74	92	90	1.056	1.254	914	1.073
älter als 74	96	95	1.481	1.598	1.029	1.269
insgesamt	82	72	586	524	573	528

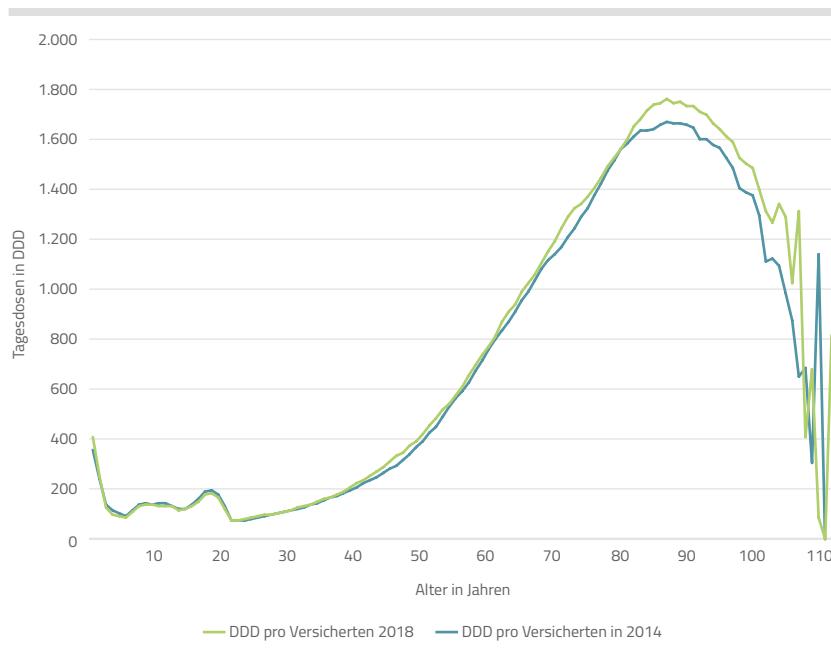
Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2014 (N = 8.867.777)

Bei den 65- bis 74-Jährigen lagen die Ausgaben pro Versicherten in 2014 bei Männern 17 Prozent höher als bei Frauen, in 2018 um 21 Prozent, bei den älter als 74-Jährigen betrug der Unterschied sogar 23 Prozent in 2014 und 27 Prozent in 2018. Ob dies auf unterschiedliche Morbidität oder Unterschiede in der Behandlung zurückzuführen ist, können die vorliegenden Analysen nicht klären.

Patienten ab dem
65. Lebensjahr haben
etwa doppelt so hohe
Arzneimittelkosten
je Versicherten wie
Versicherte zwischen
20 und 64 Jahren.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Anzahl verordneter Tagesdosen und die Arzneimittelausgaben nach Lebensalter in Jahren für 2018 im Vergleich zu 2014.

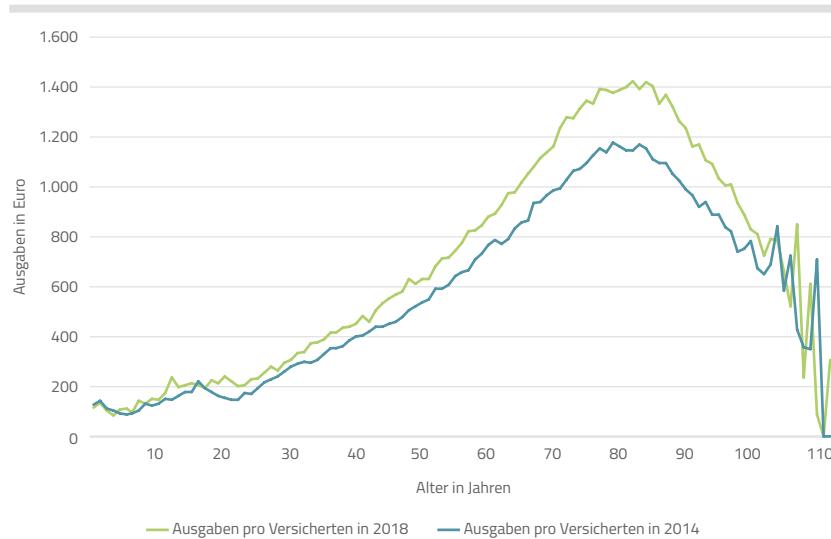
Abbildung 1.6: Anzahl verordneter Tagesdosen pro Jahr nach Lebensalter in Jahren für BARMER-Versicherte in 2018 im Vergleich zu 2014



Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007),
2014 (N = 8.867.777)

Es zeigen sich deutliche Trends: Vom 40. bis zum 89. Lebensjahr nimmt die Anzahl verordneter Tagesdosen kontinuierlich zu, um danach ebenso kontinuierlich abzufallen. 2018 liegt die Anzahl verordneter Tagesdosen ab dem 80. Lebensjahr deutlich über den Werten für 2014.

Abbildung 1.7: Kosten verordneter Arzneimittel pro Jahr nach Lebensalter in Jahren für BARMER-Versicherte in 2018 im Vergleich zu 2014 in Euro



Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), 2014 (N = 8.867.777)

Bei den Kosten hingegen sieht man, dass die Ausgaben in allen Lebensjahren in 2018 über denen in 2014 liegen. Dies unterstreicht die Bedeutung steigender Arzneimittelpreise für die Kostenentwicklung.

1.3.11 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie nach KV-Region

Die Indikationsstellung zum Einsatz und die Auswahl von Arzneimitteln können regional variieren. Kassenärztliche Vereinigungen haben einerseits durch die von ihnen veranstalteten Fortbildungen und die regelmäßige Information ihrer Ärzte zu rationaler Arzneimitteltherapie, andererseits auch durch ihre Beratungs- und Prüfungsfunktion einen wichtigen Einfluss auf die Qualität und Kosteneffizienz der Arzneimitteltherapie in ihrer Region. Nachfolgend wird die Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter daher auf regionale Unterschiede nach KV-Regionen untersucht.

Die Altersstruktur der Versicherten der BARMER in den unterschiedlichen KV-Regionen muss berücksichtigt werden. Während im Saarland das Durchschnittsalter der BARMER-Versicherten bei 46,5 Jahren liegt, beträgt es in Sachsen 52,1 Jahre. Drei KV-Regionen – Sachsen, Thüringen und Sachsen-Anhalt – weisen einen Anteil von mehr als 30 Prozent für Versicherte im Alter von 65 Jahren oder älter auf, in zwei Regionen liegt dieser Anteil unter 25 Prozent. In fünf Regionen liegt der Anteil der unter 18-Jährigen über 15 Prozent.

Tabelle 1.29: Altersverteilung BARMER-Versicherter nach KV-Region im Jahr 2018

Rang 2018	KV-Region	Durchschnitts- alter gesamt	Durchschnitts- alter Frauen	Durchschnitts- alter Männer	Anteil Versicherter ≥ 65 Jahre in Pro- zent gesamt	Anteil Versicherter ≤ 18 Jahre in Pro- zent gesamt
1	Hamburg	45,1	47,2	42,5	24,01	14,00
2	Saarland	46,5	48,5	44,0	24,15	13,89
3	Westfalen-Lippe	46,3	49,1	42,5	25,01	15,12
4	Baden- Württemberg	45,8	48,2	42,7	25,29	15,07
5	Bremen	46,1	48,2	43,5	25,56	13,58
6	Bayern	46,1	48,7	42,4	25,83	14,73
7	Hessen	46,3	48,9	43,1	25,94	14,81
8	Berlin	46,2	48,8	42,8	26,49	14,05
9	Rheinland-Pfalz	47,0	49,5	43,5	26,53	14,33
10	Brandenburg	46,9	49,1	44,0	26,65	16,38
11	Niedersachsen	47,0	49,5	43,5	27,15	14,85
12	Schleswig- Holstein	47,0	49,5	43,8	27,36	15,08
13	Nordrhein	47,8	50,7	43,7	28,00	13,63
14	Mecklenburg- Vorpommern	47,2	49,6	44,0	28,02	15,79
15	Sachsen-Anhalt	49,4	52,0	45,8	32,36	14,06
16	Thüringen	50,3	52,8	47,0	34,68	13,76
17	Sachsen	52,1	54,8	48,4	39,34	12,43

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007), Rangliste nach Anteil Versicherter ≥ 65 Jahre

Die unterschiedliche Altersverteilung kann ein guter Grund dafür sein, dass auch der Anteil von Versicherten mit Verordnung von Arzneimitteln regional variiert. Auffällig ist

allerdings, dass im Saarland, also der Region mit dem geringsten Anteil von Versicherten ab 65 Jahren, knapp 82 Prozent der Versicherten eine Arzneimitteltherapie erhält. Nur in Sachsen-Anhalt werden geringfügig mehr Versicherte medikamentös behandelt.

Tabelle 1.30: Anteil BARMER-Versicherter mit Verordnung von Arzneimitteln nach KV-Region im Jahr 2018

Rang	KV-Region	Anteil Versicherter mit Arzneimitteltherapie in Prozent Gesamt
1	Berlin	74,31
2	Hamburg	74,42
3	Bremen	75,77
4	Baden-Württemberg	76,38
5	Bayern	76,86
6	Hessen	77,51
7	Schleswig-Holstein	78,10
8	Brandenburg	79,11
9	Nordrhein	79,40
10	Niedersachsen	79,42
11	Sachsen	80,05
12	Rheinland-Pfalz	80,36
13	Westfalen-Lippe	80,43
14	Thüringen	80,49
15	Mecklenburg-Vorpommern	80,69
16	Saarland	81,71
17	Sachsen-Anhalt	82,68

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2018 (N = 8.242.007)

Betrachtet man nun die Anzahl verordneter Tagesdosen sowie die Ausgaben für Arzneimitteltherapie, so zeigen sich deutliche regionale Unterschiede:

Die Anzahl der einem Versicherten mit Arzneitherapie durchschnittlich verordneten Tagesdosen variiert von 531 in Bremen bis zu 786 in Sachsen. Das ist ein Unterschied von fast 50 Prozent, der durch unterschiedliche Morbidität sicher nicht zu erklären ist.

Die Gesamtausgaben pro Versicherten ergeben sich aus kombinierter Betrachtung von Kosten pro DDD und Anzahl verordneter Tagesdosen pro Versicherten. Dass pro Versicherten in Sachsen 73 Prozent mehr für Arzneimittel ausgegeben wird als in Bremen, ist durch Alters- und Geschlechtsunterschiede nicht zu erklären.

Tabelle 1.31: Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten nach KV-Region im Jahr 2018

Rang	KV-Region	Ausgaben pro Versicherten in Euro	DDD pro Versicherten	Kosten in Euro pro DDD
1	Bremen	510	531	0,96
2	Baden-Württemberg	607	532	1,14
3	Bayern	620	546	1,13
4	Westfalen-Lippe	650	629	1,03
5	Hessen	654	571	1,15
6	Rheinland-Pfalz	672	619	1,09
7	Niedersachsen	679	619	1,10
8	Saarland	696	629	1,11
9	Schleswig-Holstein	699	616	1,14
10	Hamburg	700	519	1,35
11	Nordrhein	702	637	1,10
12	Berlin	717	586	1,22
13	Brandenburg	738	669	1,10
14	Mecklenburg-Vorpommern	781	722	1,08
15	Thüringen	803	784	1,02
16	Sachsen-Anhalt	870	777	1,12
17	Sachsen	881	786	1,12

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2018 (N = 8.242.007)

Was aber ergibt sich für ein Bild, wenn die zuvor dargestellten Ergebnisse der regionalen Analysen für Alters- und Geschlechtsunterschiede korrigiert und damit direkt vergleichbar gemacht werden? Dies zeigt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 1.32: Alters- und geschlechtskorrigierte Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten im Jahr 2018 nach KV-Region

Rang	KV-Region	Kosten pro Versicherten standardisiert	relative Kosten pro Versicherten bezogen auf die KV-Region mit den geringsten Kosten pro Versicherten in Prozent	DDD pro Versicherten mit Arzneimitteln standardisiert
1	Bremen	484	100	489
2	Baden-Württemberg	572	118	488
3	Bayern	585	121	500
4	Westfalen-Lippe	611	126	577
5	Hessen	613	127	517
6	Rheinland-Pfalz	616	127	550
7	Niedersachsen	624	129	548
8	Nordrhein	636	131	552
9	Schleswig-Holstein	639	132	544
10	Saarland	650	134	580
11	Thüringen	656	135	605
12	Brandenburg	667	138	591
13	Berlin	684	141	537
14	Hamburg	687	142	499
15	Sachsen	689	142	566
16	Mecklenburg-Vorpommern	700	145	628
17	Sachsen-Anhalt	745	154	627

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Hier zeigt sich, dass die alters- und geschlechtskorrigierten Arzneimittelausgaben in Sachsen-Anhalt 54 Prozent über den Ausgaben pro Versicherten in Bremen liegen. Mittelwert und Median liegen etwa bei 640 Euro pro Versicherten. Die Analyse zeigt, dass regionale Unterschiede von Alter und Geschlecht der Versicherten einen geringeren Einfluss auf die Kosten haben als Unterschiede des Verordnungsverhaltens. Während die Alters- und die Geschlechtsstruktur nicht veränderbar sind, sollte das auf das Verordnungsverhalten nicht zutreffen.

1.3.12 Biosimilarquoten als Indikator für verantwortliches wirtschaftliches Handeln

1.3.12.1 Verfügbare Biosimilars in Deutschland

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das eine Version des Wirkstoffs eines im Europäischen Wirtschaftsraum bereits zugelassenen biologischen Arzneimittels (Referenzarzneimittels) enthält. Die Ähnlichkeit zum Referenzarzneimittel in Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit wird für jedes Biosimilar durch einen umfangreichen direkten Vergleich sichergestellt. Ein Biosimilar ist dem Referenzarzneimittel strukturell und funktionell so ähnlich, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede in Sicherheit und Wirksamkeit gibt (European Medicines Agency, 2014; European Medicines Agency, 2005).

Aktuell sind die in der nachfolgenden Tabelle genannten biologischen Wirkstoffe in Deutschland als Biosimilar verfügbar. Im Oktober 2018 hat Humira®, das umsatzstärkste Arzneimittel mit dem Wirkstoff Adalimumab, im deutschen Markt seinen Patentschutz verloren. Erstmalig waren zum Tag des Patentablaufs bereits Biosimilars verfügbar, mit denen – nach heutigem Stand – ein Einsparpotenzial von bis zu 40 Prozent im Vergleich zu den Preisen von Humira® vor Patentablauf realisiert werden kann. Mit Trastuzumab hat 2018 ein weiteres umsatzstarkes biologisches Arzneimittel seinen Patentschutz verloren. Auch für Trastuzumab sind bereits Biosimilars verfügbar.

Tabelle 1.33: Im März 2019 in Deutschland zugelassene und verfügbare biosimilare Wirkstoffe

Wirkstoff	ATC-Code	Referenzprodukt
Adalimumab	L04AB04	Humira
Enoxaparin- Natrium	B01AB05	Clexane
Epoetin	B03XA01	Erypo
Etanercept	L04AB01	Enbrel
Filgrastim	L03AA02	Neupogen
Follitropin alfa	G03GA05	GONAL-f
Infliximab	L04AB02	Remicade
Insulin Glargin	A10AE04	Lantus
Insulin lispro	A10AB04	Humalog
Pegfilgrastim	L03AA13	Neulasta
Rituximab	L01XC02	MabThera
Somatropin	H01AC01	Genotropin
Trastuzumab	L01XC03	Herceptin

Quelle: Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars (probiosimilars, 2019)

Biosimilars sind bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit deutlich preiswerter als die Originalarzneimittel. Daher möchte die Politik mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV), das am 6. Juni 2019 vom deutschen Bundestag beschlossen wurde, den Einsatz von Biosimilars unterstützen. Da dieses Gesetz die Zustimmung des Bundesrates benötigt und Konkretisierungen vom gemeinsamen Bundesausschuss zu erarbeiten sind, bleiben endgültige Details und Auswirkungen noch unklar.

1.3.12.2 Untersuchungen zu mehrfacher Umstellung biologischer Arzneimittel

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als der für alle Fragen zur Arzneimitteltherapie zuständige Fachausschuss der Bundesärztekammer führt in ihrem Leitfaden zu Biosimilars aus (AkdÄ, 2017):

1. Therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Biosimilars sind identisch mit Wirksamkeit und Sicherheit des Referenzarzneimittels. Biosimilars können daher wie die Referenzarzneimittel eingesetzt werden.

2. Auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung einer laufenden biologischen Therapie gilt die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel.
3. Alle Studien zum Wechsel von Referenzarzneimittel auf Biosimilar (aufgelistet und beschrieben im Leitfaden der AkdÄ) bestätigen die therapeutische Gleichwertigkeit von Biosimilar und Referenzarzneimittel und die Sicherheit eines Wechsels.

Bei den im Leitfaden zitierten fast 70 Studien, in denen die Umstellung vom Original auf das Biosimilar untersucht worden ist, handelte es sich überwiegend um einen einmaligen Wechsel zwischen Biosimilar und Original. Keine dieser Studien zeigte einen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen Original und Biosimilar und in keiner Studie war der Wechsel für den Patienten mit einem Risiko verbunden. Die Sicherheit des einmaligen Wechsels wird daher zunehmend akzeptiert, für die Beurteilung der Sicherheit des mehrfachen Wechsels fehlten allerdings kontrollierte klinische Studien.

Da Biosimilars sich nicht stärker vom Original unterscheiden als die einzelnen Chargen des Originals voneinander, erfolgen mehrfache Wechsel zwischen sehr ähnlichen, aber nicht gleichen biologischen Wirkstoffen schon lange in der Routineversorgung. Im letzten und im vorletzten Jahr wurden nun Studien publiziert, die systematisch den mehrfachen Wechsel zwischen Original und Biosimilar untersuchten. Nicht unerwartet zeigten alle diese Studien, dass auch mehrfache Wechsel keinen Einfluss auf Wirksamkeit und Sicherheit der biologischen Therapie haben. Untersuchungen liegen unter anderem vor zu Etanercept (Gerdes et al., 2018), Adalimumab (Blauvelt et al., 2018) und Filgrastim (Blackwell et al., 2018).

1.3.12.3 Nicht genutztes Einsparpotential durch Verordnung von Referenzarzneimitteln in 2018

Nachstehend werden die bisher nicht genutzten Einsparmöglichkeiten aufgezeigt, die resultieren würden, wenn das Referenzprodukt vollständig durch das Biosimilar ersetzt würde. Die verschiedenen Wirkstoffe unterscheiden sich im berechneten Einsparpotential erheblich, zum einen aufgrund der Unterschiede im Preis zwischen dem Referenzprodukt und dem Biosimilar, zum anderen jedoch auch durch die Anzahl an verordneten Tagesdosen insgesamt.

Die Wirkstoffe Adalimumab, Pegfilgrastim, Insulin lispro und Trastuzumab sind im Jahr 2018 neu als Biosimilar auf den Markt gekommen. Diese Wirkstoffe wurden erst ab Markteintritt berücksichtigt, das heißt, Verordnungen von Adalimumab wurden ab November 2018, Pegfilgrastim ab Dezember 2018, Insulin lispro ab Januar 2018 (das gesamte Jahr 2018 wurde ausgewertet) und Trastuzumab ab Mai 2018 ausgewertet.

Tabelle 1.34: Nicht genutzte Einsparungsmöglichkeiten durch Verzicht auf Biosimilarverordnung im Jahr 2018

Wirkstoff	Verordnete Tagesdosen 2018	Biosimilar-Anteil 2018 in Prozent	Biosimilar-Anteil 2017 in Prozent	Veränderung 2018 zu 2017 absolut in Prozent	Kosten Biosimilar im Vergleich zum Originator in Prozent	Zusätzliche Einsparung bei 100 Prozent Biosimilarverordnung in Euro
Adalimumab*	410.138	16,4	0,0	16,4	-35,2	7.735.306
Erythropoietin	2.990.247	83,5	81,4	2,0	-12,1	471.126
Etanercept	1.560.233	50,5	32,4	18,1	-19,0	9.000.798
Enoxaparin	11.376.109	16,0	0,9	15,2	-17,3	4.387.427
Filgrastim	48.201	79,2	75,2	4,0	-27,6	508.024
Pegfilgrastim*	15.040	4,5	0,0	4,5	-7,9	96.606
Follitropin	47.197	30,9	24,0	7,0	-21,3	225.812
Infliximab	1.974.224	59,3	47,9	11,4	-12,3	2.953.268
Insulin glargin	24.007.393	9,2	6,5	2,7	-11,8	5.075.502
Insulin lispro	17.833.497	1,3	0,0	1,3	-11,1	3.247.199
Rituximab	353.497	55,9	13,1	42,8	-13,8	3.062.322
Somatropin	591.022	19,3	17,8	1,5	-21,8	4.152.035
Trastuzumab*	426.617	26,9	0,0	26,9	-5,2	1.935.011
Gesamt						42.850.436

*Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018, Pegfilgrastim ab 12/2018, Trastuzumab ab 05/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Insgesamt hätten in 2018 42,8 Millionen Euro eingespart werden können, wenn durchgehend bei BARMER-Versicherten statt des biologischen Originals die qualitativ gleichwertige wirtschaftliche Alternative des Biosimilars verordnet worden wäre. Die Analyse zeigt auch, dass unverständlichlicherweise selbst bei besonders gut untersuchten Biosimilars wie Infliximab der Anteil von Biosimilarverordnungen nur von 48 Prozent auf

59 Prozent gestiegen ist. Inhaltlich ist dies nicht begründbar. Auf der anderen Seite fällt auf, dass neu in den Markt eintretende Biosimilars wie Trastuzumab und Rituximab rasch an Akzeptanz gewinnen. Eine Erklärung hierfür könnte auch sein, dass neue Biosimilars aufgrund der Indikation immer häufiger von Arztgruppen angewendet werden, die bereits mit anderen biologischen Arzneimitteln, die biosimilar verfügbar sind, Erfahrung gesammelt haben.

1.3.12.4 Regionale Analysen zum Einsatz von Biosimilars bei BARMER-Versicherten in 2018

Regionale Biosimilarquoten unterscheiden sich von anderen regionalen Analysen, da es keine alters-, geschlechts- oder morbiditätsbedingten Verzerrungen gibt, die Unterschiede begründen könnten. Betrachtet werden allein Versicherte, deren Erkrankung so schwerwiegend ist, dass sich der behandelnde Arzt zum Einsatz eines Biologikums entschieden hat. Für diese Versicherten der BARMER wird analysiert, ob sich die Präferenz für Biosimilar beziehungsweise Referenzarzneimittel zwischen den 17 Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV-Regionen) unterscheidet. Dies zeigt, in welchem Ausmaß die wissenschaftliche Evidenz zu Biosimilars bekannt ist und sich in der Verordnungsentscheidung niederschlägt. Auch lässt sich berechnen, welches Einsparpotential bisher nicht genutzt wird beziehungsweise welche regionalen Mehrkosten ohne medizinischen Mehrwert durch die Verordnung des teureren Referenzarzneimittels entstehen. Der Verzicht auf die Verordnung eines preiswerteren Biosimilars führt zu zusätzlichen Mehrausgaben, deren einziger Effekt die Erhöhung des Gewinns der pharmazeutischen Industrie ist, ohne dass hier ein Mehrwert für den Patienten entsteht.

Die nachstehende Tabelle zeigt nach KV-Regionen für die verschiedenen Biologika, welcher Anteil der Verordnungen in 2018 auf biosimilare Arzneimittel entfiel.

Tabelle 1.35: Relative Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel nach KV-Regionen im Jahr 2018

KV-Region	Biosimilarquote in Prozent												
	Adalimumab*	Erythropoetin	Etanercept	Enoxaparin	Filgrastim	Pegfilgrastim*	Follitropin	Infliximab	Insulin glargin	Insulin lispro	Rituximab	Somatropin	Trastuzumab*
Schleswig-Holstein	19,7	91,1	51,0	15,8	79,0	0,0	23,8	74,1	7,7	0,6	71,4	28,4	18,9
Hamburg	20,1	94,2	48,1	14,7	79,4	20,6	10,4	59,3	9,8	0,4	51,8	5,3	19,1
Bremen	11,9	100	65,2	23,0	100,0	40,0	36,4	100,0	8,1	0,0	52,1	5,1	0,0
Niedersachsen	26,8	88,8	69,8	20,0	86,1	9,8	20,6	82,3	13,3	4,9	59,8	24,6	27,2
Westfalen-Lippe	23,4	86,0	72,9	24,9	78,7	6,4	20,8	79,4	19,6	4,6	72,7	32,5	40,6
Nordrhein	19,6	82,4	63,9	20,0	67,3	4,1	18,9	55,4	8,0	0,5	66,2	15,7	28,0
Hessen	15,2	76,4	38,6	14,8	74,0	2,0	29,5	49,2	11,7	0,7	44,0	11,6	19,9
Rheinland-Pfalz	14,9	87,0	51,8	18,4	79,0	2,0	44,0	45,6	8,6	0,6	55,7	14,9	29,5
Baden-Württemberg	11,4	58,7	37,2	9,9	77,6	4,0	36,0	42,7	5,8	0,5	52,1	19,9	24,7
Bayern	18,8	92,0	60,2	13,4	84,4	6,4	57,2	70,3	5,4	0,5	68,5	21,5	34,0
Berlin	9,2	86,2	34,2	15,8	76,4	2,7	34,6	29,8	9,5	0,3	40,5	17,4	21,2
Saarland	8,0	75,5	36,3	14,6	71,7	0,0	27,4	41,2	6,8	0,5	30,2	12,8	10,6
Mecklenburg-Vorpommern	11,1	87,2	35,4	14,2	73,3	6,6	81,0	46,3	3,6	0,3	39,9	0,0	8,0
Brandenburg	8,9	76,3	27,8	13,8	78,5	6,4	43,4	40,2	9,7	0,2	31,1	10,2	23,6
Sachsen-Anhalt	11,4	86,2	46,8	10,9	85,7	0,0	41,5	36,6	7,1	0,5	38,2	9,8	12,2
Thüringen	15,9	88,2	32,5	12,5	76,7	2,0	63,8	45,4	8,6	0,3	41,9	20,4	19,5
Sachsen	7,1	77,0	38,1	9,7	93,0	5,4	11,1	32,4	4,9	0,4	54,8	23,0	33,5
Alle KV-Regionen	16,4	83,5	50,5	16,0	79,2	4,5	30,9	59,3	9,2	1,3	55,9	19,3	26,9

*Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018, Pegfilgrastim ab 12/2018, Trastuzumab ab 05/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Wie bereits im letzten Jahr zeigen auch die regionalen Analysen in 2018 eine große Heterogenität sowohl zwischen den einzelnen Bundesländern als auch zwischen den verschiedenen biosimilaren Wirkstoffen. Weder die einen noch die anderen Unterschiede sind medizinisch begründbar. Offensichtlich bestehen weiterhin große Akzeptanzunterschiede bei den Ärzten bezüglich der Bereitschaft, Biosimilars zu verordnen. Ein in 2019

publizierter systematischer Review von Studien, welcher die Kenntnisse und die Akzeptanz von Biosimilars bei Ärzten in verschiedenen Ländern untersuchte, hilft die Befunde zu interpretieren: Alle 20 eingeschlossenen Studien zeigten, dass bei Ärzten erhebliche Wissensdefizite zu Biosimilars, insbesondere zu Wirksamkeit und Sicherheit sowie der uneingeschränkten Gleichwertigkeit zu biologischen Originalarzneimitteln, bestehen. Diese Wissensdefizite korrelieren, so die Publikation, mit der Zurückhaltung beim Einsatz von Biosimilars. Aufklärung und unabhängige Information von Ärzten haben daher eine zentrale Bedeutung für die Verbesserung der Akzeptanz von Biosimilars.

Tabelle 1.36: Spannweite der Biosimilarquoten nach KV-Regionen insgesamt in den Jahren 2017 und 2018

Wirkstoff	2017		2018	
	niedrigste Biosimilarquote	höchste Biosimilarquote	niedrigste Biosimilarquote	höchste Biosimilarquote
Adalimumab*	0,0	0,0	7,1	26,8
Erythropoietin	55,0	100,0	58,7	100,0
Etanercept	15,5	60,3	27,8	72,9
Enoxaparin	0,4	1,3	9,7	24,9
Filgrastim	64,9	94,5	67,3	100,0
Pegfilgrastim*	0,0	0,0	0,0	40,0
Follitropin	2,7	59,8	10,4	81,0
Infliximab	25,3	82,5	29,8	100,0
Insulin glargin	3,0	12,7	3,6	19,6
Insulin lispro	0,0	0,1	0,0	4,9
Rituximab	0,0	18,0	30,2	72,7
Somatropin	6,0	31,4	0,0	32,5
Trastuzumab*	0,0	0,0	0,0	40,6

*Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018, Pegfilgrastim ab 12/2018, Trastuzumab ab 05/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Die oben stehende Tabelle vergleicht die Spannweite der Verordnungsquoten für biosimilare Wirkstoffe in den Jahren 2018 und 2017. Dass Infliximab in dem Bundesland mit der niedrigsten Verordnungsquote nur 25 Prozent Verordnungsanteil hat, in dem Bundesland mit der höchsten Verordnungsquote aber über 80 Prozent Verordnungsanteil

aufweist, unterstreicht die hohe Bedeutung, die kassenärztliche Vereinigungen durch Information und Aufklärung der Ärzte, aber auch durch den Einsatz von Steuerungsmechanismen an dieser Stelle haben.

Der Vergleich der Rangpositionen der Regionen für alle biosimilaren Wirkstoffe in der nachfolgenden Tabelle zeigt, dass es offensichtlich auch zwischen den Arztgruppen einer Region erhebliche Unterschiede bei der Akzeptanz von Biosimilars gibt. Nur so ist zu erklären, dass die Region mit der schlechtesten Gesamtquote, Mecklenburg-Vorpommern, bei Follitropin die höchste Akzeptanz für Biosimilars im Bundesvergleich aufweist.

Tabelle 1.37: Übersicht der Rangpositionen der Biosimilarquoten der KV-Regionen

Rang gesamt	KV-Region	Adalimumab*	Erythro- poetin	Etanercept	Enoxaparin	Filgrastim	Pegfil- grastim*	Follitropin	Infliximab	Insulin glargin	Insulin lispro	Rituximab	Somatropin	Trastu- zumab*
1	Westfalen-Lippe	2	11	1	1	9	6	13	3	1	2	1	1	1
2	Niedersachsen	1	5	2	3	3	3	14	2	2	1	5	3	6
3	Bremen	10	1	3	2	1	1	7	1	9	17	8	16	17
4	Schleswig-Holstein	4	4	7	7	7	16	12	4	11	4	2	2	13
5	Hamburg	3	2	8	9	6	2	17	6	4	12	10	15	12
6	Nordrhein	5	12	4	4	17	9	15	7	10	7	4	9	5
7	Bayern	6	3	5	13	5	7	3	5	15	6	3	5	2
8	Rheinland-Pfalz	9	8	6	5	8	12	4	10	8	5	6	10	4
9	Hessen	8	14	10	8	14	13	10	8	3	3	11	12	10
10	Berlin	14	10	15	6	13	11	9	17	6	13	13	8	9
11	Thüringen	7	6	16	14	12	14	2	11	7	14	12	6	11
12	Brandenburg	15	15	17	12	10	5	5	14	5	16	16	13	8
13	Sachsen-Anhalt	12	9	9	15	4	17	6	15	12	9	15	14	14
14	Saarland	16	16	13	10	16	15	11	13	13	8	17	11	15
15	Baden-Württemberg	11	17	12	16	11	10	8	12	14	10	9	7	7
16	Sachsen	17	13	11	17	2	8	16	16	16	11	7	4	3
17	Mecklenburg-Vorpommern	13	7	14	11	15	4	1	9	17	15	14	17	16

*Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018, Pegfilgrastim ab 12/2018, Trastuzumab ab 05/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Aus den oben dargestellten Unterschieden bei der Verordnung von Biosimilars ergibt sich in Abhängigkeit von Landesgröße und Verordnungshäufigkeit biologischer Arzneimittel das unten dargestellte Einsparpotenzial, dargestellt nach biosimilarem Wirkstoff und nach Region.

**Tabelle 1.38: Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenz-
arzneimittel statt Biosimilar nach Wirkstoff und KV-Region im Jahr 2018**

KV-Region	Adalimumab*	Erythropoietin	Etanercept	Enoxaparin	Filgrastim	Pegfilgrastim*
Baden-Württemberg	666.244	60.160	772.353	531.882	44.726	10.994
Bayern	782.721	34.692	702.574	522.051	40.204	4.374
Berlin	422.186	25.075	547.301	147.073	20.645	5.121
Brandenburg	590.397	37.200	1.025.099	207.947	11.420	8.250
Bremen	17.914	0	13.815	15.899	0	200
Hamburg	205.593	1.674	190.632	57.635	14.740	1.354
Hessen	628.224	60.117	832.339	363.589	75.241	10.151
Mecklenburg-Vorpommern	329.615	2.895	586.921	154.376	12.686	2.030
Niedersachsen	637.595	31.659	560.130	284.783	35.593	3.386
Nordrhein	955.957	38.319	610.499	649.725	81.878	19.561
Rheinland-Pfalz	397.820	32.933	360.962	248.441	19.530	4.446
Saarland	122.566	2.212	147.030	68.554	5.028	0
Sachsen	388.398	12.896	807.452	229.767	7.791	2.518
Sachsen-Anhalt	339.184	37.245	468.717	174.039	11.514	0
Schleswig-Holstein	402.002	8.063	515.662	134.673	27.351	0
Thüringen	270.152	18.445	343.939	199.757	15.098	5.275
Westfalen-Lippe	578.145	49.320	545.156	381.957	82.716	6.378
Alle KV-Regionen	7.735.306	471.126	9.000.798	4.387.427	508.024	96.606

*Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018, Pegfilgrastim ab 12/2018, Trastuzumab ab 05/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Folitropin	Infliximab	Insulin glargin	Insulin lispro	Rituximab	Somatropin	Trastuzumab*	Einsparpotenzial gesamt
17.957	144.081	362.708	198.376	160.022	500.166	20.804	3.490.473
28.697	518.541	540.773	275.995	211.108	554.827	224.510	4.441.066
14.807	193.312	230.558	152.525	136.619	124.466	-626	2.019.061
13.155	183.409	381.341	177.710	559.573	160.315	34.934	3.390.748
2.267	0	11.227	0	18.534	26.128	0	105.985
22.907	141.189	69.357	61.696	54.289	106.795	98.402	1.026.261
2.142	273.487	375.782	264.791	212.348	531.658	142.179	3.772.048
1.110	12.142	290.587	110.208	-84.440	0	41.070	1.459.201
17.114	91.205	410.389	257.906	353.999	311.445	160.295	3.155.497
6.065	281.547	532.761	356.468	451.781	482.662	521.550	4.988.772
-3.307	162.931	292.531	178.800	90.616	171.502	230.297	2.187.503
3.248	93.877	87.212	43.400	8.052	131.807	27.198	740.184
1.257	48.561	345.418	248.685	103.957	146.394	-37.743	2.305.351
3.168	52.092	271.334	136.112	193.437	187.325	113.694	1.987.859
40.491	416.002	219.288	124.973	183.047	121.534	-361.060	1.832.026
2.236	89.018	197.399	100.735	22.544	58.121	111.826	1.434.545
32.276	53.258	422.681	351.402	186.582	477.141	222.582	3.389.594
225.812	2.953.268	5.075.502	3.247.199	3.062.322	4.152.035	1.935.011	42.850.436

Allein bei Adalimumab hätte in 2018 trotz der erst unterjährig erfolgten Zulassung und Verfügbarkeit von Biosimilars bei den BARMER-Versicherten bereits ein Betrag von mehr als sieben Millionen Euro eingespart werden können. Insgesamt beträgt das Einsparpotential für Adalimumab Biosimilars für die GKV fast 600 Millionen Euro pro Jahr.

1.3.12.5 Veränderung der Biosimilarquoten im Jahresvergleich nach Regionen

Interessant ist natürlich die Frage, ob sich die Länder mit den schlechtesten Quoten im Jahr 2017 bei der Verordnung von Biosimilars in 2018 deutlich verbessern konnten. Die unten stehende Tabelle zeigt, dass das Gegenteil der Fall ist: Gerade Länder mit bereits guter Verordnungsquote zeichnen sich durch überdurchschnittliche Zunahme der Verordnung von Biosimilars aus. Die zuvor bereits schlechteren Regionen fallen damit weiter zurück und die Differenz zwischen den Regionen wird größer statt kleiner.

Tabelle 1.39: Vergleich der relativen Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel im Jahr 2018 mit 2017 nach KV-Regionen

Rang Biosimila- rquote	KV-Region	Biosimilar- quote 2018 in Prozent	Biosimilar- quote 2017 in Prozent	Veränderung in Prozentpunkten
1	Westfalen-Lippe	23,1	12,8	10,4
2	Niedersachsen	20,8	10,7	10,1
3	Bremen	18,7	10,3	8,4
4	Schleswig-Holstein	18,2	10,4	7,8
5	Hamburg	17,3	9,2	8,2
6	Nordrhein	16,3	8,9	7,4
7	Bayern	15,8	9,1	6,7
8	Rheinland-Pfalz	14,2	7,7	6,5
9	Hessen	14,1	8,5	5,6
10	Berlin	12,2	7,3	4,9
11	Thüringen	11,7	6,5	5,2
12	Brandenburg	11,3	6,9	4,4
13	Sachsen-Anhalt	10,8	6,4	4,4
14	Saarland	10,5	6,2	4,3
15	Baden-Württemberg	10,1	5,7	4,5
16	Sachsen	9,3	5,0	4,3
17	Mecklenburg-Vorpommern	9,0	4,9	4,2
	Alle KV-Regionen	14,9	8,3	6,6

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Die detaillierte Analyse für die Verordnung biosimilaren Infliximabs zeigt, dass in Bremen jetzt eine 100-Prozent-Quote für Biosimilars erreicht wird, während Berlin weiterhin knapp unter 30 Prozent liegt. Berlin ist damit Schlusslicht bei der Verordnung biosimilaren Infliximabs.

Tabelle 1.40: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Infliximabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen

Rang Biosimi-larquote	KV-Region	Infliximab Biosimilar- quote 2018 in Prozent	Infliximab Biosimilar- quote 2017 in Prozent	Veränderung in Prozentpunkten
1	Bremen	100,0	82,5	17,5
2	Niedersachsen	82,3	72,8	9,5
3	Westfalen-Lippe	79,4	70,1	9,3
4	Schleswig-Holstein	74,1	51,4	22,7
5	Bayern	70,3	54,9	15,3
6	Hamburg	59,3	39,3	20,0
7	Nordrhein	55,4	45,8	9,6
8	Hessen	49,2	42,5	6,6
9	Mecklenburg-Vorpommern	46,3	28,2	18,1
10	Rheinland-Pfalz	45,6	36,6	9,0
11	Thüringen	45,4	35,3	10,1
12	Baden-Württemberg	42,7	29,5	13,3
13	Saarland	41,2	42,2	-1,0
14	Brandenburg	40,2	29,9	10,3
15	Sachsen-Anhalt	36,6	38,3	-1,7
16	Sachsen	32,4	27,5	4,9
17	Berlin	29,8	25,3	4,5
	Alle KV-Regionen	59,3	47,9	11,4

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen die Verordnungsquoten von Adalimumab und Rituximab im Jahresvergleich 2018 mit 2017. Bei beiden Arzneimitteln zeigen sich die bereits diskutierten großen regionalen Unterschiede, bei beiden zeigt sich aber auch, dass die Akzeptanz neu in den Markt eintretender Biosimilars rascher erfolgt – vielleicht tatsächlich, weil potenziell verordnende Ärzte bereits Erfahrungen mit anderen Biosimilars gesammelt haben.

Tabelle 1.41: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Adalimumabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen

Rang Biosimillarquote	KV-Region	Adalimumab* Biosimilärquote 2018 in Prozent	Adalimumab* Biosimilärquote 2017 in Prozent	Veränderung in Prozentpunkten
1	Niedersachsen	26,8	0,0	26,8
2	Westfalen-Lippe	23,4	0,0	23,4
3	Hamburg	20,1	0,0	20,1
4	Schleswig-Holstein	19,7	0,0	19,7
5	Nordrhein	19,6	0,0	19,6
6	Bayern	18,8	0,0	18,8
7	Thüringen	15,9	0,0	15,9
8	Hessen	15,2	0,0	15,2
9	Rheinland-Pfalz	14,9	0,0	14,9
10	Bremen	11,9	0,0	11,9
11	Baden-Württemberg	11,4	0,0	11,4
12	Sachsen-Anhalt	11,4	0,0	11,4
13	Mecklenburg-Vorpommern	11,1	0,0	11,1
14	Berlin	9,2	0,0	9,2
15	Brandenburg	8,9	0,0	8,9
16	Saarland	8,0	0,0	8,0
17	Sachsen	7,1	0,0	7,1
	Alle KV-Regionen	16,4	0,0	16,4

*Berücksichtigung des Wirkstoffs erst ab Markteintritt: Adalimumab ab 11/2018. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Tabelle 1.42: Vergleich der Verordnungshäufigkeit biosimilaren Rituximabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen

Rang Biosimilarnquote	KV-Region	Rituximab Biosimilar-quote 2018 in Prozent	Rituximab Biosimilar-quote 2017 in Prozent	Veränderung in Prozentpunkten
1	Westfalen-Lippe	72,7	18,0	54,6
2	Schleswig-Holstein	71,4	17,9	53,5
3	Bayern	68,5	16,0	52,5
4	Nordrhein	66,2	16,6	49,6
5	Niedersachsen	59,8	13,6	46,2
6	Rheinland-Pfalz	55,7	15,5	40,2
7	Sachsen	54,8	10,4	44,4
8	Bremen	52,1	6,0	46,1
9	Baden-Württemberg	52,1	7,9	44,3
10	Hamburg	51,8	6,3	45,5
11	Hessen	44,0	8,8	35,2
12	Thüringen	41,9	14,9	27,0
13	Berlin	40,5	11,6	29,0
14	Mecklenburg-Vorpommern	39,9	7,5	32,4
15	Sachsen-Anhalt	38,2	10,8	27,3
16	Brandenburg	31,1	12,0	19,1
17	Saarland	30,2	0,0	30,2
	Alle KV-Regionen	55,9	13,1	42,8

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.507.217), 2018 (N = 8.242.007); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen D2017

Zusammenfassend zeigen die Analysen, dass es wichtig ist, effektive Steuerungsmechanismen auf regionaler Ebene zu etablieren. Regionen, in denen sich kassenärztliche Vereinigungen besonders darum bemühen, die Verordnung von Biosimilars zu stärken, weisen die höchsten Verordnungsquoten von Biosimilars im Bundesvergleich auf. Regionen, in denen die kassenärztliche Vereinigung darauf keinen Wert legt beziehungsweise dies nicht aktiv anstrebt, zeichnen sich durch besonders unwirtschaftliche Verordnungen aus.

1.3.13 Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie

Nachdem medikamentöse Tumortherapie Schwerpunktthema des BARMER-Arzneimittelreports 2017 war, werden nachfolgend ausgesuchte Analysen zum Thema aktualisiert und kommentiert. Die Ergebnisse unterstreichen den zentralen Befund der damaligen Analysen: Die Behandlungskosten pro Patient steigen überproportional, getrieben durch die exorbitant hohen Preise neuer onkologischer Arzneimittel sowie den Trend zur kombinierten und zur sequenziellen oder langfristigen medikamentösen onkologischen Therapie. Die Expertenbeiträge von Prof. Wolf-Dieter Ludwig zu dem häufig nur marginalen Zusatznutzen und von Dr. Sabine Vogler zu den weit überdurchschnittlich hohen Preisen onkologischer Arzneimittel in Deutschland aus dem damaligen Report sind unverändert aktuell und online verfügbar (<https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/ärzneimittelreporte>).

Im Jahr 2018 wurde für Versicherte der BARMER fast eine Milliarde Euro für onkologische Arzneimittel (ATC-Kode-Gruppen L01 und L02) ausgegeben, 57 Millionen Euro mehr als im Jahr 2017. Wichtiger Treiber der Kostensteigerung war auch hier der Anstieg der Ausgaben pro behandelten Patienten, mit einem Anstieg um 5,0 Prozent, von 8.157 Euro in 2017 auf 8.564 Euro in 2018. Der Anstieg der Gesamtausgaben für onkologische Arzneimittel in 2018 betrug 6,3 Prozent, wurde also wesentlich durch die Kostensteigerung pro Patient bewirkt, weniger durch Veränderung der Anzahl behandelter Patienten.

Tabelle 1.43: Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor

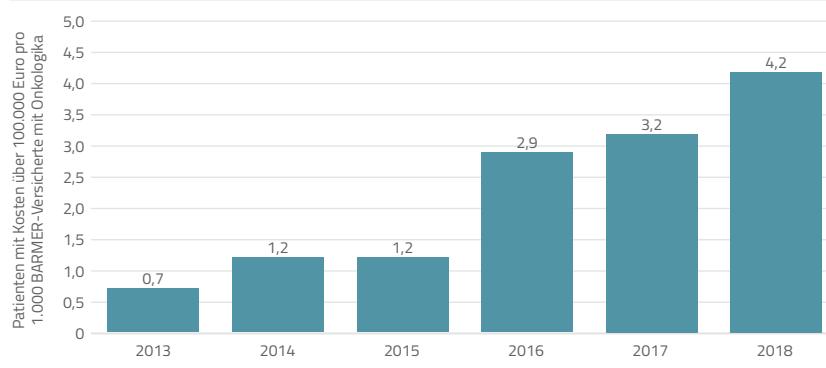
Parameter	2014	2015	2016	2017	2018	2014–2018*
Patienten mit Onkologikum	106.016	107.099	108.633	111.585	112.929	6,5
Prävalenz (Prozent)	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	14,6
Durchschnittsalter	68,0	68,2	68,5	68,7	69,0	1,5
Anteil Frauen (Prozent)	67,4	67,4	67,4	67,2	67,3	-0,1
DDD gesamt in Millionen	30,1	30,4	31,2	32,0	32,6	8,3
DDD pro Empfänger	284,0	284,2	286,8	286,9	288,7	1,7
Kosten gesamt in Millionen Euro	687,9	733,3	835,4	910,2	967,1	40,6
Anstieg Kosten gesamt im Vergleich zum Vorjahr (Prozent)	5,6	6,6	13,9	9,5	6,3	-
Kosten pro Empfänger in Euro	6.488	6.846	7.689	8.157	8.564	32,0
Anstieg Kosten pro Empfänger im Vergleich zum Vorjahr (Prozent)	4,4	5,5	12,3	6,1	5,0	-
Patienten mit Kosten über 100.000 Euro	123	132	310	353	477	287,8
Anteil Patienten mit Kosten über 100.000 Euro (pro 1.000 Empfänger)	1,2	1,2	2,9	3,2	4,2	264,1

*Veränderungsrate in Prozent. Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2014 (N = 8.867.777), 2015 (N = 8.773.029), 2016 (N = 8.636.505), 2017 (N = 8.541.701), 2018 (N = 8.242.007), Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Anteil von Patienten mit Kosten über 100.000 Euro im betrachteten Jahr

Der Anteil der Patienten, deren Therapiekosten im betrachteten Jahr die Schwelle von 100.000 Euro überschritten, ist ein guter Indikator für die Kostenentwicklung der onkologischen Therapie. Der Jahresvergleich zeigt hier, dass der Anteil dieser Patienten kontinuierlich zunimmt. Während 2013 nur sieben von 10.000 mit onkologischen Arzneimitteln behandelten Patienten diese Kostenschwelle überschritten, waren es 2017 bereits 32 von 10.000 und im Jahr 2018 schon 42 von 10.000 Behandelten.

Abbildung 1.8: Anteil Patienten mit Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie über 100.000 Euro pro 1.000 BARMER-Versicherte mit onkologischer Arzneimitteltherapie



Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2013 (N = 8.868.121), 2014 (N = 8.867.777), 2015 (N = 8.773.029), 2016 (N = 8.636.505), 2017 (N = 8.541.701), 2018 (N = 8.242.007), Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Onkologische Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Patient in 2018

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Top 20 der onkologischen Arzneimittel, bezogen auf die Ausgaben pro Patient in 2018. Auf den Positionen 1 und 2 finden sich erstmals Arzneimittel, deren Kosten pro Empfänger über 100.000 Euro lagen. Während in 2017 bei zwölf Arzneimitteln die Kosten pro Patient mehr als 40.000 Euro betrugen, lagen im Folgejahr 2018 bereits 15 Arzneimittel oberhalb von 40.000 Euro pro Patient. Dies zeigt die Dynamik, mit der der Trend zu immer höheren Behandlungskosten des einzelnen Patienten anhält.

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) hat mit 160.000 Euro pro Patient die höchsten Behandlungskosten. Inotuzumab Ozogamicin ist ein CD22-Antikörper-Konjugat, das zur Behandlung von Erwachsenen mit bestimmten Formen rezidivierter oder refraktärer CD22 positiver akuter lymphatischer Leukämie zugelassen ist. Dieses Arzneimittel erreicht bei 81 Prozent der Patienten – im Vergleich zu 30 Prozent bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie – eine komplette Remission, verlängert das Gesamtüberleben allerdings nur um einen Monat (Kantarjian et al., 2016).

Tabelle 1.44: Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfänger bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger in Euro
1	L01XC26	Inotuzumab Ozogamicin	160.074
2	L01XC19	Blinatumomab	124.689
3	L01XE39	Midostaurin	92.840
4	L01XC24	Daratumumab	66.871
5	L01XC11	Ipilimumab	59.491
6	L01XE36	Alectinib	57.587
7	L01XC12	Brentuximab Vedotin	54.709
8	L01XC31	Avelumab	53.516
9	L01XE27	Ibrutinib	46.629
10	L01XC14	Trastuzumab Emtansin	45.904
11	L01XX54	Niraparib	43.232
12	L01XE35	Osimertinib	43.126
13	L01XC18	Pembrolizumab	41.803
14	L01XE06	Dasatinib	41.737
15	L01XC27	Olaratumab	40.081
16	L01XE24	Ponatinib	39.925
17	L01XX27	Arsentrioxid	39.598
18	L01XE23	Dabrafenib	39.190
19	L01XC32	Atezolizumab	38.158
20	L01XE08	Nilotinib	37.444

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Die Betrachtung der Kosten des einzelnen Wirkstoffes bildet den Trend zur Steigerung der individuellen Behandlungskosten nur unzureichend ab, da die kombinierte Anwendung neuer Onkologika nicht erfasst wird. So werden zum Beispiel die oral anwendbaren Tyrosinkinase-Inhibitoren Encorafenib (Braftovi®) und Binimetinib (Mektovi®) zusammen bei einem nichtresezierbaren oder metastasierten Melanom eingesetzt, sofern eine BRAF-V600-Mutation vorliegt.

Der Einsatz des Tyrosinkinase-Hemmers Imatinib bei chronisch-myeloischer Leukämie (CML) trägt ebenfalls zur Kostensteigerung bei. Das „Philadelphia-Chromosom“, beziehungsweise das durch Translokation entstehende BCR-ABL-Fusionsgen, ist für das unkontrollierte Zellwachstum bei CML verantwortlich. Imatinib induziert den Zelltod der diese Mutation tragenden Leukämiezellen und ermöglicht langfristige Kontrolle und zum Teil auch Heilung der CML. Nach zehnjähriger Therapie lagen Überlebensraten und Anteil der Patienten mit zytogenetischer Remission über 80 Prozent (Hochhaus et al., 2016). Für Patienten mit Unverträglichkeit von oder sich entwickelnder Resistenz gegen Imatinib stehen heute vier weitere Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Die Beispiele verdeutlichen typische Merkmale personalisierter Medizin im Bereich der Onkologie: Der Anteil von Patienten, bei denen die Therapie eingesetzt wird, nimmt nach Zulassung weiter zu. Die Therapie erfolgt häufig nicht mehr wie früher über einen begrenzten Zeitraum, sondern langfristig, und zielgerichtete Therapien werden häufig sequenziell oder gleichzeitig in Kombination eingesetzt.

Große Beachtung findet wegen spektakulärer Erfolge bei pädiatrischen Patienten mit akuter B-Zell-Leukämie aktuell die Behandlung mit CAR-T-Zellen. Mithilfe viraler Gentransfektoren werden patienteneigene T-Zellen außerhalb des Körpers mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) ausgestattet und dem mit lymphodepletierender Chemotherapie konditionierten Patienten retransfundiert. Die veränderten eigenen vermehrungsfähigen T-Zellen sind in der Lage, den Tumor zu bekämpfen (Pehlivan et al., 2018). Unter dem Handelsnamen Kymriah® erfolgte kürzlich in den USA die Marktzulassung der CD19-CAR-T-Zell-Therapie. Im Oktober 2018 erfolgte die Zulassung von Kymriah® in der EU für die Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei Patienten bis 25 Jahren und mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei Erwachsenen. Die Therapie ist mit Kosten von mehr als 300.000 Euro pro Patient verbunden. Prospektiv randomisierte

Studien zur Behandlung mit CAR-T-Zellen liegen nicht vor (The Lancet, 2018), und die Behandlung ist regelhaft mit schweren Nebenwirkungen, einem sogenannten „Zytokin-sturm“, verbunden (Jin et al., 2018). Die Entwicklungen zeigen, dass der Trend zu immer höheren Therapiekosten des einzelnen Patienten sich fortsetzen wird.

Umsatzstärkste onkologische Arzneimittel

Die nachfolgende Tabelle zeigt die 20 onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Gesamtkosten für die Behandlung von BARMER-Versicherten im Jahr 2018. Bei Pembrolizumab ist im Vergleich zum Vorjahr eine Ausgabensteigerung um fast 80 Prozent zu beobachten.

Ursächlich ist eine deutliche Indikationsausweitung von Pembrolizumab. Zunächst war Pembrolizumab nur für die Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Es folgte die Zulassung zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, das spezifische Kriterien erfüllt. Aber auch beim Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und beim metastasierten Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie kann das Arzneimittel nun eingesetzt werden.

Tabelle 1.45: Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten in 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten im Jahr 2018 in Euro		Anzahl behandelter Patienten	Veränderung der Kosten in Prozent im Vergleich von 2017 zu 2018	
			Gesamt	pro Versicherten mit Arzneimittel		Gesamt	pro Versicherten mit Arzneimittel
1	L01XC07	Bevacizumab	76.891.519	23.045	3.337	-8,5	-7,3
2	L01XC03	Trastuzumab	71.587.856	23.319	3.070	-4,5	-0,4
3	L01XC17	Nivolumab	53.686.181	30.481	1.761	27,6	7,1
4	L01XC18	Pembrolizumab	41.480.104	41.803	992	78,2	7,0
5	L01XC02	Rituximab	40.769.023	9.967	4.090	-12,9	-11,3
6	L02BX03	Abirateron	40.232.904	24.688	1.630	24,4	6,4
7	L01XE33	Palbociclib	37.413.517	21.619	1.731	-5,0	-29,3
8	L01XE27	Ibrutinib	33.149.916	46.629	711	25,6	2,6
9	L02BB04	Enzalutamid	33.048.313	24.184	1.367	4,3	-1,6
10	L01XC13	Pertuzumab	32.943.394	23.721	1.389	20,5	13,0
11	L01XE18	Ruxolitinib	32.463.732	32.496	999	19,6	3,2
12	L01XC24	Daratumumab	26.611.284	66.871	398	60,1	-7,4
13	L01CD01	Paclitaxel	21.319.174	3.253	6.554	-13,5	-13,8
14	L01XE01	Imatinib	19.124.469	18.106	1.056	-26,8	-22,8
15	L02AE02	Leuprorelin	18.586.551	1.408	13.197	2,0	0,0
16	L01XX32	Bortezomib	17.056.784	17.507	974	-3,8	3,1
17	L01XE08	Nilotinib	13.908.231	37.444	371	-6,3	-0,3
18	L02BA03	Fulvestrant	13.389.319	6.886	1.945	4,6	-0,7
19	L01BA04	Pemetrexed	12.763.744	19.860	643	-11,4	-12,6
20	L01XE06	Dasatinib	12.191.826	41.737	292	16,9	4,5

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.541.701), 2018 (N = 8.242.007)

Bei vier der 20 umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel liegen die durchschnittlichen Ausgaben pro behandelten Patient in 2018 bei mehr als 40.000 Euro.

Tabelle 1.46: Umsatzstärkste onkologische Arzneimittel mit mehr als 40.000 Euro Kosten pro Empfänger

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger in Euro
1	L01XC24	Daratumumab	66.871
2	L01XE27	Ibrutinib	46.584
3	L01XC18	Pembrolizumab	41.747
4	L01XE06	Dasatinib	41.737

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2018 (N = 8.242.007)

Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung

Betrachtet man nun die absolute Steigerung der Ausgaben pro Arzneimittel im Jahresvergleich, führt Pembrolizumab die Rangliste mit einer Ausgabensteigerung von 18 Millionen Euro an. Zwei weitere Arzneimittel, Nivolumab und Daratumumab, haben ebenfalls zur Ausgabensteigerung in Höhe von jeweils mehr als zehn Millionen Euro geführt.

Tabelle 1.47: Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten in 2018

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten				Kosten je Empfänger			
			in Euro		Veränderung 2017 bis 2018		in Euro		Veränderung 2017 bis 2018	
			2017	2018	absolut Euro	in Prozent	2017	2018	absolut Euro	in Prozent
1	L01XC18	Pembrolizumab	23.271.878	41.480.104	18.208.226	78,2	39.067	41.803	2.736	7,0
2	L01XC17	Nivolumab	42.086.302	53.686.181	11.599.879	27,6	28.452	30.481	2.029	7,1
3	L01XC24	Daratumumab	16.625.971	26.611.284	9.985.314	60,1	72.221	66.871	-5.351	-7,4
4	L01XX54	Niraparib	169.604	8.741.640	8.572.035	5.054,1	9.977	43.232	33.255	333,3
5	L01XC32	Atezolizumab	56.950	8.030.618	7.973.668	14.001,2	19.265	38.158	18.894	98,1
6	L02BX03	Abirateron	32.332.669	40.232.904	7.900.235	24,4	23.193	24.688	1.495	6,4
7	L01XE27	Ibrutinib	26.391.070	33.149.916	6.758.846	25,6	45.443	46.629	1.186	2,6
8	L01XE35	Osimertinib	919.582	7.463.479	6.543.897	711,6	17.140	43.126	25.986	151,6
9	L01XC13	Pertuzumab	27.343.899	32.943.394	5.599.495	20,5	20.999	23.721	2.722	13,0
10	L01XE18	Ruxolitinib	27.150.686	32.463.732	5.313.046	19,6	31.481	32.496	1.015	3,2
11	L01XE42	Ribociclib	425.252	5.619.064	5.193.812	1.221,3	11.191	28.301	17.110	152,9
12	L01XE36	Alectinib	1.431.290	4.769.286	3.337.996	233,2	38.842	57.587	18.745	48,3
13	L01XC11	Ipilimumab	6.417.784	9.133.749	2.715.965	42,3	54.280	59.491	5.211	9,6
14	L01XE39	Midostaurin	172.559	2.104.547	1.931.988	1.119,6	29.432	92.840	63.408	215,4
15	L01XE06	Dasatinib	10.432.798	12.191.826	1.759.028	16,9	39.954	41.737	1.784	4,5
16	L01XE26	Cabozantinib	3.318.042	5.062.657	1.744.615	52,6	40.245	30.553	-9.691	-24,1
17	L01XX46	Olaparib	5.593.757	7.299.979	1.706.222	30,5	46.492	36.091	-10.400	-22,4
18	L01XC15	Obinutuzumab	2.605.313	4.310.140	1.704.827	65,4	19.935	22.447	2.512	12,6
19	L02BB04	Enzalutamid	31.692.995	33.048.313	1.355.318	4,3	24.582	24.184	-398	-1,6
20	L01XX52	Venetoclax	1.522.525	2.770.368	1.247.843	82,0	35.266	29.958	-5.308	-15,1

Quelle: BARMER-Daten 2018; BARMER-Versicherte 2017 (N = 8.541.701), 2018 (N = 8.242.007)

Regionaler Vergleich der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient

Nachfolgend werden die regionalen Unterschiede bei den Arzneimittelkosten pro Patient mit onkologischer Arzneimitteltherapie in 2018 – analysiert nach dem Wohnort der Patienten – betrachtet. Zum Ausgleich von Alters- und Geschlechtsunterschieden zwischen den verschiedenen Bundesländern sind die Daten auf die Bevölkerung Deutschlands 2017 standardisiert. Es zeigt sich eine große Spannweite mit den geringsten Kosten onkologischer Therapie pro Patient von 7.653 Euro in Bremen bis hin zu den höchsten mit 10.439 Euro pro Patient in Hamburg. Die Region, in der die Patienten mit den höchsten, und die Region, in der die Patienten mit den niedrigsten onkologischen Therapiekosten pro Patient wohnen, liegen geografisch so dicht beieinander, dass die regionalen Unterschiede in Hinblick auf die Morbidität eher gering sein dürften. Ob unterschiedliche Behandlungsangebote und gegebenenfalls auch die überregionale Behandlung von ausgesuchten Patientengruppen oder aber unterschiedliche Behandlungskonzepte bei vergleichbaren Erkrankungen ursächlich sind, bleibt offen.

Abbildung 1.9: Regionale Unterschiede der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient bei mit Onkologika behandelten BARMER-Versicherten in 2018



Quelle: BARMER-Daten 2018; Anmerkung: Die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2017 standardisiert. BARMER-Versicherte 2018 (N= 8.221.360); Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Kapitel 2

Impfungen bei Kindern und Jugendlichen

2 Impfungen bei Kindern und Jugendlichen

2.1 Bedeutung von Impfungen für den Einzelnen und die Gemeinschaft

Impfungen gehören zu den effektivsten und sichersten Maßnahmen, um Menschen vor Infektionskrankheiten zu schützen. Die Impfung gegen Pocken, beschrieben im Jahr 1798, und die mit dieser Impfung gelungene Ausrottung der Erkrankung verdeutlichen die enorme Bedeutung. Das Beispiel macht aber gleichzeitig klar, dass Erkrankungen, vor denen Impfungen schützen, gerade aufgrund der guten Wirksamkeit der Impfungen, häufig nicht mehr zur Alltagsfahrung der Menschen gehören. Dies kann dazu führen, dass die Akzeptanz von Impfungen sinkt und weitgehend zurückgedrängte Infektionskrankheiten wiederkehren.

Impfungen dienen dem eigenen und dem Schutz der Bevölkerung.

Impfungen haben einerseits das Ziel, im Sinne der individuellen Gesundheitsvorsorge Geimpfte vor gefährlichen und beeinträchtigenden Erkrankungen zu schützen, andererseits haben sie aber auch das Ziel, die Auftretenswahrscheinlichkeit von Erkrankungen insgesamt zu minimieren oder Erkrankungen vollständig auszurotten – und damit die Bevölkerung vor diesen Infektionserkrankungen zu bewahren. Dies schützt auch Menschen, die aus medizinischen Gründen nicht oder noch nicht geimpft werden können. Man spricht hier von „Herdenschutz“. Dafür muss bei den meisten Erkrankungen eine Impfrate von mehr als 95 Prozent erreicht werden. Die Entscheidung zur Impfung erfolgt somit aus Gründen des eigenen Schutzes, aber auch aus Verantwortung gegenüber Schutzbedürftigen in der Gesellschaft.

Nachfolgend werden Impfungen bei BARMER-versicherten Kindern und Jugendlichen analysiert. Die Betrachtung beschränkt sich dabei auf aktive Immunisierungen, deren Ziel es ist, dass die Geimpften Abwehrstoffe gegen den Erreger produzieren und damit einen körpereigenen Schutz vor der Erkrankung aufbauen. Daten werden zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen für Kinder und Jugendliche präsentiert.

2.2 Wie werden Entscheidungen zur Empfehlung von Impfungen getroffen?

In Deutschland ist im Infektionsschutzgesetz festgelegt, dass die STIKO-Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen und zur Durchführung weiterer Maßnahmen zur Prophylaxe übertragbarer Erkrankungen erarbeitet. Der gemeinsame Bundesauschuss (G-BA) entscheidet auf Basis der STIKO-Empfehlungen, ob eine Impfung in die Schutzimpfungsrichtlinie aufgenommen wird, was eine Erstattungsfähigkeit durch gesetzliche Krankenkassen impliziert. Verantwortlich für die Impfempfehlungen sind die Bundesländer.

Die Empfehlung von Impfungen sind evidenzbasiert und transparent und werden regelmäßig aktualisiert.

Mitglieder der STIKO werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) auf Zeit berufen und müssen Interessenkonflikte offenlegen. In einem strukturierten Prozess wird die wissenschaftliche Evidenz zu Impfungen analysiert und nach der GRADE-Methodik (Freiburg GRADE Center, 2017) bewertet. Empfehlungen, tragende Gründe und getroffene Abwägungsentscheidungen werden im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) und im Internet transparent gemacht (Robert Koch-Institut, 2018a). Getroffene Entscheidungen werden regelmäßig überprüft, gegebenenfalls ergänzt oder angepasst.

Deutschland verfügt damit über einen qualitativ hochwertigen evidenzbasierten und transparenten Prozess zur Entwicklung und Aktualisierung von Impfempfehlungen, bei dem individueller Schutz und gesamtgesellschaftliche Aspekte des Gesundheitsschutzes ausgewogen berücksichtigt werden. Auch eine Kosten-Nutzen-Betrachtung erfolgt im Rahmen des Entscheidungsprozesses (Harder et al., 2019).

2.3 Von der STIKO empfohlene Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder und Jugendliche

In den ersten zwei Lebensjahren sieht der Impfkalender der STIKO vor, Kinder gegen 13 Krankheiten zu immunisieren.

Vier Impfungen zur Grundimmunisierung gegen:

Kinder sollten in den ersten beiden Lebensjahren gegen 13 Erkrankungen geimpft werden.

- Tetanus,
- Diphtherie,
- Pertussis,
- Hib (Haemophilus influenzae Typ b),
- Poliomyelitis,
- Hepatitis B.

Drei Impfungen zur Grundimmunisierung gegen:

- Pneumokokken.¹

Zwei Impfungen zur Grundimmunisierung gegen:

- Rotaviren (STIKO-Empfehlung August 2013, seit 20. Dezember 2013 Kassenleistung),
- Masern,
- Mumps,
- Röteln,
- Varizellen.

¹ Die STIKO änderte im September 2015 die Pneumokokken-Impfempfehlung für reifgeborene Säuglinge von vier Impfdosen, die im Alter von 2, 3, 4 und 11 bis 14 Monaten gegeben werden sollen (3+1-Impfschema), in drei Dosen, die im Alter von 2, 4 und 11 bis 14 Monaten verabreicht werden sollen (2+1-Impfschema). Dabei soll zwischen der zweiten und dritten Dosis ein Mindestabstand von sechs Monaten eingehalten werden (Robert Koch-Institut [RKI], 2015). In der vorliegenden Auswertung wurden drei Impfungen unabhängig vom zeitlichen Abstand auch retrospektiv als vollständig gewertet.

Eine Impfung zur Grundimmunisierung gegen:

- Meningokokken C.

Zusätzlich im Alter von 9 bis 14 Jahren empfohlen für Jugendliche beiderlei Geschlechts, nachdem im Juni 2018 die Impfempfehlung auf Jungen ausgeweitet wurde:

Impfalter, Anzahl und
Abstand der Impfungen
werden von der STIKO
empfohlen.

Zwei Impfungen zur Grundimmunisierung gegen:

- HPV.

Erfolgt die HPV-Impfung erst im Alter von 15 oder mehr Jahren, sind zur Grundimmunisierung drei Impfungen erforderlich. Drei Impfungen sind auch erforderlich, wenn der Abstand zwischen erster und zweiter Impfung weniger als fünf Monate beträgt.

Der STIKO-Impfkalender

Der Impfkalender für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene ist Teil der Empfehlungen der Ständigen Impfkommission. Die Empfehlungen der STIKO werden in der Regel einmal jährlich im Epidemiologischen Bulletin des RKI und auf den Internetseiten des RKI veröffentlicht. Der Impfkalender – der in 20 Sprachen verfügbar ist – gibt einen raschen Überblick zu den empfohlenen Impfungen (Robert Koch-Institut, 2019).

Tabelle 2.1: STIKO-Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder und Jugendliche*

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten					Alter in Jahren					
		6	2	3	4	11–14	15–23	2–4	5–6	9–14	15–16	17
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1		A2		N
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1		A2		N
Pertussis		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N	A1		A2		N
Hib (H. influenzae Typ b)		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N					
Poliomyelitis		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N			A1		N
Hepatitis B		G1	G2 ^c	G3	G4	N				N		
Pneumokokken ^a		G1		G2	G3	N						
Rotaviren	G1 ^b	G2	(G3)									
Meningokokken C						G1 (ab 12 Monaten)				N		
Masern					G1	G2				N		
Mumps, Röteln					G1	G2				N		
Varizellen					G1	G2				N		
Influenza												
HPV (humane Papillomaviren)								G1 ^d	G2 ^d		N ^d	

*Anmerkung: Impfempfehlungen ab 18 Jahre (Erwachsene) hier nicht wiedergegeben.

G Grundimmunisierung (in bis zu vier Teiliimpfungen G1–G4)

A Auffrischimpfung

N Nachholimpfung (Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften beziehungsweise Komplettierung einer unvollständigen Impfserie)

a. Frühgeborene erhalten eine zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von drei Monaten, das heißt insgesamt vier Impfstoffdosen.

b. Die erste Impfung sollte bereits ab dem Alter von sechs Wochen erfolgen, je nach verwendetem Impfstoff sind zwei beziehungsweise drei Impfstoffdosen im Abstand von mindestens vier Wochen erforderlich.

c. Bei Anwendung eines monovalenten Impfstoffes kann diese Dosis entfallen.

d. Standardimpfung für Mädchen und Jungen im Alter von 9–14 Jahren mit zwei Impfstoffdosen im Abstand von mindestens fünf Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter von mehr als 14 Jahren oder bei einem Impfabstand von weniger als fünf Monaten zwischen der ersten und zweiten Dosis ist eine dritte Dosis erforderlich (Fachinformation beachten).

Quelle: Robert Koch-Institut, 2018c

Impfempfehlungen in Deutschland fallen unter die Zuständigkeit der Bundesländer. In den meisten Bundesländern Deutschlands richten sich die länderspezifischen Impfempfehlungen nach den öffentlichen Angaben der STIKO-Kommission des RKI. Länderspezifische Unterschiede zeigen sich hauptsächlich durch teilweise altersunabhängige Influenza-Impfempfehlungen oder die zusätzliche Aufnahme von Meningokokken-Impfungen der Serumgruppen B, A, W und Y neben der von der STIKO bereits empfohlenen Meningokokken-C-Impfung. Am deutlichsten sind die Abweichungen beim Bundesland Sachsen, das sich hinsichtlich der Impfzeitpunkte und der Aufnahme von Influenza-, Hepatitis-A- und weiterer Meningokokken-Impfungen ins Impfschema unterscheidet. Relevant für die vorliegenden Analysen ist die sächsische Empfehlung, die zweite Masern-, Mumps- und Röteln-Impfung erst später – und zwar zur Früherkennungsuntersuchung U9 (60.–64. Lebensmonat) und seit 01. Januar 2017 frühestens zur U8 (46.–48. Lebensmonat) bis spätestens oder zur Schulaufnahmeuntersuchung – zu verabreichen.

Für die Impfempfehlung sind die Bundesländer zuständig, so dass Empfehlungen, wie beispielsweise in Sachsen, abweichen können.

2.4 Nutzung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung

Für die Impfungen gegen Pneumokokken, Rotaviren und Meningokokken sind nur Einzelimpfstoffe verfügbar. Bei der Meningokokken-Impfung stehen Impfstoffe gegen verschiedene Serotypen zur Verfügung. Zur Impfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B ist ein Sechsach-Impfstoff beziehungsweise ein Fünffach-Impfstoff ohne Hepatitis B verfügbar. Die STIKO empfiehlt seit September 2011, bei der ersten Impfung gegen Varizellen nicht den Kombinationsimpfstoff mit den weiteren Impfstoffen gegen Masern, Mumps und Röteln zu verwenden, da es Hinweise für ein häufigeres Auftreten von Fieberkrämpfen bei der kombinierten Impfung gibt. Die zweite Impfung kann mit dem Vierfach-Kombinationsimpfstoff erfolgen (Oberle et al., 2019).

Kombinationsimpfstoffe reduzieren die Anzahl notwendiger Injektionen.

Es wurde auf der Basis der BARMER-Daten untersucht, ob die jeweiligen Impfungen mit einem Einzelimpfstoff oder einem Mehrfach-Impfstoff erfolgten. Es zeigte sich, dass bei Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B zu einem sehr hohen Anteil (95,3 bis 99,4 Prozent) der Sechsfach-Impfstoff verabreicht wurde. Bei den in 2010 geborenen Kindern lag dieser Anteil noch bei circa 90 Prozent. Die Impfung gegen Varizellen erfolgte bei einem Drittel als Einzelimpfung und bei etwa zwei Dritteln als Kombinationsimpfung.

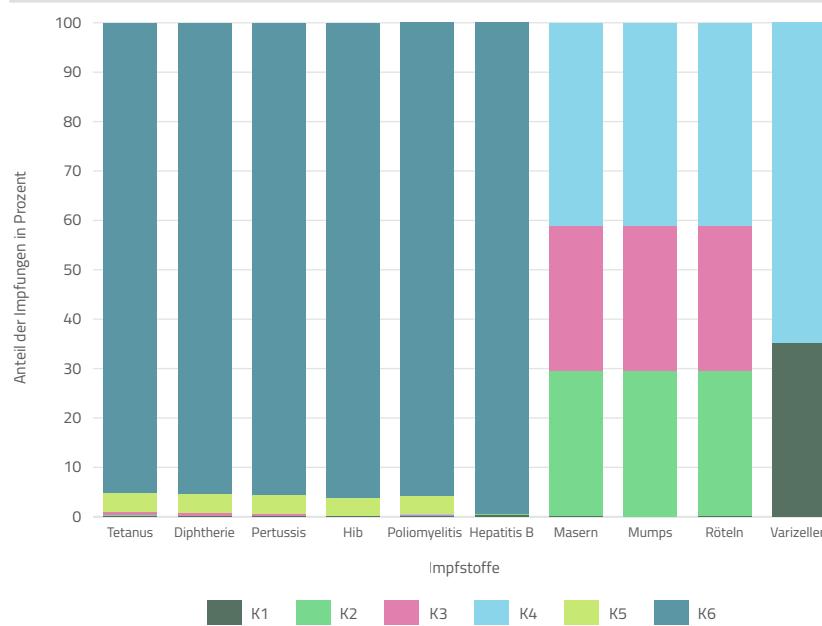
Die Impfung gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B erfolgt in über 95 Prozent als Kombinationsimpfstoff.

Tabelle 2.2: Verwendung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren

Anzahl der Impfstoffe in Kombination	Verwendung von Kombinationsimpfstoffen in Prozent											
	Tetanus	Diphtherie	Pertussis	Hib	Poliomyelitis	Hepatitis B	Pneumokokken	Rotaviren	Meningokokken C	Masern	Mumps	Röteln
1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	35,2
2	0,0	0,0		0,0		0,2						
3	0,6	0,6	0,4		0,2					39,4	39,4	39,4
4	0,1	0,1	0,1		0,1					60,6	60,6	60,6
5	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8							
6	95,3	95,5	95,7	96,1	95,8	99,4						

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen der 2015 geborenen Kinder (Geburtskohorte 2015, N = 56.228) im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt

Abbildung 2.1: Verwendung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren



Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen der 2015 geborenen Kinder (Geburtskohorte 2015, N = 56.228) im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt. K1, K2, K3, K4, K5, K6 = Impfstoff als Ein-, Zwei-, Drei-, Vier-, Fünf- oder Sechsach-Kombinationsimpfstoff verabreicht

Die Nutzung und hohe Akzeptanz von Kombinationsimpfstoffen hat Vorteile für die Praktikabilität der Impfung und die Impfrate. Im Ergebnis sind daher aber auch einige Impfungen nur noch im Rahmen von Kombinationsimpfstoffen verfügbar, so zum Beispiel die Impfung gegen Masern. Bei der aktuell geführten Diskussion um die Einführung einer Impfpflicht gegen Masern ist daher zu berücksichtigen, dass ein Impfstoff allein gegen Masern in Deutschland nicht verfügbar ist. Die STIKO empfiehlt jedoch auch bei nicht oder unvollständig geimpften nach 1970 geborenen Erwachsenen eine kombinierte Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR), weil die Impflücken auch bei Röteln und Mumps groß sind.

Impfstoff gegen Masern
nur als Kombinations-
impfstoff verfügbar

Die Verträglichkeit von
Impfungen wird konti-
nuierlich überwacht.

2.5 Impfkomplikationen und Impfüberwachung

Unter Impfkomplikationen versteht man über das übliche Maß einer Immunreaktion hinausgehende unerwünschte Nebenwirkungen einer Impfung. Impfreaktionen sind im Gegensatz dazu die kurzzeitig auftretenden lokalen oder Allgemeinreaktionen nach einer Impfung, die Ausdruck der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff sind. Nach Infektionsschutzgesetz ist der Arzt verpflichtet, Impfkomplikationen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden. Dieses wertet jeden gemeldeten Einzelfall systematisch aus und leitet notwendige Konsequenzen ein, wenn Risikosignale dies notwendig erscheinen lassen (Oberle et al., 2019). So hat zum Beispiel das zweifach erhöhte Risiko für Fieberkrämpfe bei erster Dosis des Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Kombinationsimpfstoffes im Vergleich zur gleichzeitigen, aber getrennten Impfung gegen Varizellen zur Änderung der Empfehlung geführt (Jacobsen et al., 2009). Die erste Immunisierung wird seit 2011 in Form von zwei gleichzeitigen, aber getrennten Impfungen mit einem Masern-Mumps-Röteln-Dreifach-Impfstoff und einem monovalenten Varizellen-Impfstoff empfohlen (Oberle et al., 2019). Ein anderes Beispiel: Schulterverletzungen nach Impfung in den Musculus deltoideus (Deltamuskel über dem Schultergelenk) haben zur Empfehlung einer veränderten Injektionstechnik mit geringerem Risiko für Komplikationen geführt (Cross et al., 2016). Insgesamt hat das PEI in 2016 3.673 Einzelfallmeldungen zu Verdachtsfällen auf Impfkomplikationen ausgewertet. Sofern ein Verdacht auf ein Risiko durch eine Impfung besteht, führt das PEI systematische Analysen durch oder veranlasst diesbezügliche Studien. Entgegen der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz bestehen aber in Teilen der Bevölkerung Bedenken hinsichtlich potenzieller Risiken von Impfungen. Beispielhaft werden nachfolgend einige widerlegte Hypothesen zu potenziell unerwünschten Nebenwirkungen von Impfungen aufgeführt.

Plötzlicher Kindstod durch Impfung?

Untersuchungen aus den USA zeigen, dass zwischen 1975 und 2009 die Häufigkeit von Impfungen erheblich zunahm, die Inzidenz des plötzlichen Kindstodes im selben Zeitraum aber deutlich rückläufig war (Muller-Nordhorn et al., 2015). Untersuchungen in Deutschland bestätigen dies (Glanz et al., 2018).

Schwächung des Immunsystems durch Impfung?

Untersuchungen zeigen, dass die Impfung in den ersten beiden Lebensjahren keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von Erkrankungen bis zum Ende des vierten Lebensjahres hat (Mina et al., 2015). Im Gegensatz dazu ist belegt, dass eine Maserninfektion – neben anderen Risiken – für mindestens zwei Jahre das Immunsystem schwächt (Ludlow et al., 2015; Iqbal et al., 2013).

Entwicklungsverzögerung durch Impfung?

Neuropsychologische Tests beweisen, dass die Anzahl der Impfungen keinerlei Einfluss auf kognitive Fähigkeiten der Kinder hat (Iqbal et al., 2013).

Autismus durch Masern-Mumps-Röteln-Impfung?

Eine 1998 publizierte, später zurückgezogene Studie wollte einen Zusammenhang zwischen der Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und dem Auftreten von Autismus gefunden haben. Dies führte zu einem dramatischen Rückgang der Akzeptanz der Impfung insbesondere in Großbritannien. Eine vom PEI im Frühjahr 2017 durchgeföhrte systematische Analyse aller publizierten Studien zu diesem Thema ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang. Dies bestätigt das Ergebnis eines Cochrane-Reviews zu dieser Fragestellung (Descamps et al., 2009).

Die Befürchtung, dass die MMR-Impfung Autismus verursacht, ist widerlegt.

Autoimmunerkrankung durch Impfung?

Zu dieser Fragestellung gibt es umfangreiche Untersuchungen mit mehr als einer Million eingeschlossenen Patienten. Eine gepoolte Analyse von elf großen Studien zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Autoimmunerkrankung und einer Impfung (Descamps et al., 2009).

Aluminiumtoxizität durch Impfung?

Im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminiumverbindungen mit der Nahrung ist der Beitrag aller Impfungen, die Aluminiumsalze enthalten, so gering, dass eine schädigende Wirkung auszuschließen ist. Aluminiumsalze dienen als Bestandteil einiger Impfstoffe der Verstärkung der Immunantwort und damit der Verbesserung der Wirksamkeit der Impfung. Die lebenslange Gesamtbelastung mit Aluminium beträgt etwa 35 mg, der Beitrag von 20 Impfungen mit Aluminiumgehalt summiert sich auf 0,5 mg (Priest, 2004).

Die Risiken von Impfungen werden häufig überschätzt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Nutzen von Impfungen häufig unterschätzt und ihre Risiken überschätzt werden. Das Risiko der durch Impfung zu vermeidenden Erkrankung übersteigt das Risiko der Impfungen um ein Vielfaches, schwerwiegende Nebenwirkungen empfohlener Impfungen sind eine Rarität.

2.6 Anteil von Kindern mit vollständiger Grundimmunisierung

Auf der Basis der Abrechnungsdaten der BARMER wird im Folgenden analysiert, wie hoch der Anteil der Kinder ist, der eine der Empfehlung der STIKO entsprechende vollständige Grundimmunisierung in den ersten zwei, vier und sechs Lebensjahren erhalten hat. Hierbei werden Kinder unterschiedlicher Geburtsjahre verglichen, um die zeitliche Veränderung der Akzeptanz der Impfungen und die Vollständigkeit der Impfungen bei älteren Kindern zu untersuchen.

2.6.1 Vollständigkeit der Grundimmunisierung, analysiert nach Lebensalter

Laut dem STIKO-Impfkalender soll die Grundimmunisierung in den ersten beiden Lebensjahren abgeschlossen werden. Dann sind noch Nachimpfungen möglich. Bei Tetanus, Diphtherie und Pertussis ist ab dem fünften Geburtstag die erste Auffrischungsimpfung vorgesehen. Bei den in der Regel als Kombinationsimpfung verabreichten Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Hib wurde bei knapp 80 Prozent der Kinder die Grundimmunisierung in den ersten beiden Lebensjahren vollständig abgeschlossen. Durch Nachimpfung erreichen in den folgenden beiden Lebensjahren weitere 5 Prozent der Kinder eine vollständige Grundimmunisierung. Die Impfraten sind über die Jahre nahezu unverändert. Gegen Hepatitis B wird nicht immer durch Verwendung eines Sechsfach-Impfstoffes mitgeimpft, so dass hier etwas niedrigere Impfraten erreicht werden.

Die Impfung gegen Rotaviren wird erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen, so dass nur die 2015 geborenen Kinder die Grundimmunisierung vollständig erhalten haben können. Es wurden nur 63 Prozent der Kinder vollständig immunisiert.

Bei den Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln stieg die Impfquote um gut 4 Prozent, überstieg aber nur dann die 80-Prozent-Marke, wenn für sächsische Kinder lediglich eine Impfdosis entsprechend den sächsischen Empfehlungen und nicht zwei Impfdosen gemäß STIKO gefordert wurden.

Jedes fünfte Kind wird in den ersten beiden Lebensjahren nicht gegen Masern geimpft.

Bei der Impfung gegen Varizellen ist über die Jahre der Anteil vollständig immunisierter Kinder gestiegen, aber er erreicht nach zwei Jahren nur 74 Prozent und nach vier Jahren nur 80 Prozent.

Tabelle 2.3: Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten beiden Lebensjahren geimpfte Kinder nach Geburtsjahr

Impfung	Vollständig in den ersten beiden Lebensjahren geimpfte Kinder geboren im Jahr ...											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	Anteil in Prozent						Anzahl					
Tetanus	79,7	79,8	80,0	79,8	79,7	79,9	46.417	45.828	46.579	46.873	46.810	44.945
Diphtherie	79,7	79,8	80,0	79,7	79,7	79,9	46.406	45.817	46.575	46.864	46.806	44.940
Pertussis	79,6	79,7	80,0	79,7	79,7	79,9	46.380	45.794	46.562	46.850	46.774	44.927
Hib	79,0	79,2	79,4	79,3	79,3	79,6	46.052	45.473	46.243	46.595	46.554	44.746
Poliomyelitis	79,2	79,3	79,7	79,4	79,5	79,7	46.154	45.577	46.372	46.680	46.660	44.803
Hepatitis B	72,6	73,3	74,0	74,2	74,8	76,8	42.283	42.097	43.053	43.630	43.895	43.184
Pneumokokken	84,0	84,6	85,4	86,0	85,6	80,9	48.950	48.597	49.709	50.513	50.278	45.472
Rotavirus	—	—	—	—	54,3	63,4	—	—	—	—	31.852	35.644
Meningokokken C	79,0	81,1	81,4	82,4	82,4	83,3	46.026	46.611	47.369	48.443	48.391	46.859
Masern	73,8	74,9	75,0	78,3	78,1	78,9	42.999	43.026	43.683	45.995	45.853	44.342
Masern, Sachsen*	76,5	77,6	77,9	80,5	80,3	80,7	44.556	44.601	45.356	47.326	47.152	45.350
Mumps	73,7	74,8	75,0	78,2	78,1	78,8	42.965	42.994	43.642	45.955	45.830	44.333
Mumps, Sachsen*	76,4	77,6	77,8	80,4	80,3	80,6	44.516	44.564	45.310	47.278	47.123	45.339
Röteln	73,8	74,9	75,0	78,2	78,1	78,9	42.970	43.004	43.651	45.963	45.841	44.344
Röteln, Sachsen*	76,4	77,6	77,8	80,5	80,3	80,7	44.521	44.574	45.318	47.286	47.134	45.350
Varizellen	67,5	67,1	68,4	72,0	72,6	74,2	39.307	38.543	39.844	42.297	42.602	41.726

Quelle: BARMER-Daten 2017; *Bei dieser Auswertung wurde für sächsische Kinder nur eine Impfdosis entsprechend den sächsischen Empfehlungen gefordert, für alle anderen Bundesländer zwei Impfdosen gemäß STIKO. Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt; in diesem Zeitraum durchgängig versicherte Kinder, geboren in den Jahren 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228); Anmerkung: Die Impfung gegen Rotaviren ist erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

Tabelle 2.4: Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten vier Lebensjahren geimpfte Kinder nach Geburtsjahr

Impfung	Vollständig in den ersten vier Lebensjahren geimpfte Kinder geboren im Jahr ...							
	2010	2011	2012	2013	2010	2011	2012	2013
	Anteil in Prozent				Anzahl			
Tetanus	84,5	84,9	85,0	84,8	44.004	43.253	43.240	43.645
Diphtherie	84,4	84,9	85,0	84,8	43.965	43.234	43.223	43.615
Pertussis	84,3	84,8	84,9	84,7	43.934	43.191	43.199	43.583
Hib	83,3	83,6	83,8	83,8	43.384	42.588	42.628	43.098
Poliomyelitis	83,8	84,3	84,4	84,3	43.667	42.908	42.960	43.360
Hepatitis B	76,1	77,1	77,8	78,2	39.663	39.270	39.572	40.261
Pneumokokken	84,1	84,7	85,5	86,2	43.786	43.128	43.515	44.330
Meningokokken C	84,7	86,8	86,9	87,5	44.140	44.217	44.191	44.999
Masern	84,0	85,9	86,3	87,4	43.749	43.740	43.913	44.992
Mumps	83,9	85,8	86,2	87,3	43.692	43.677	43.854	44.941
Röteln	83,9	85,8	86,2	87,4	43.697	43.687	43.863	44.952
Varizellen	76,4	77,2	78,9	80,2	39.778	39.293	40.138	41.278

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des vierten Kalenderjahres nach Geburt; in diesem Zeitraum durchgängig versicherte Kinder, geboren in den Jahren 2010 (N = 52.094), 2011 (N = 50.928), 2012 (N = 50.877), 2013 (N = 51.455); Anmerkung: ohne Impfung gegen Rotaviren, da diese erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist

Für die 2011 geborenen Kinder lässt sich die Grundimmunisierung über einen Zeitraum von sechs Jahren verfolgen. Man sieht, dass bis zur Einschulung teilweise Impfraten an die 90 Prozent erreicht werden und bei mehreren Impfungen durch Nachimpfungen die Impfrate am Ende des sechsten Lebensjahres im Vergleich zum Ende des zweiten Lebensjahrs um die zehn Prozentpunkte zugenommen hat. Der Vergleich mit späteren Geburtskohorten zeigt, dass diese schon nach zwei beziehungsweise vier Jahren vollständiger geimpft sind. Diese Entwicklung ist positiv zu werten, da die Kinder damit möglichst früh vor Erkrankung geschützt sind. Ob bei diesen Geburtskohorten durch Nachimpfung bis zum Schulalter die Impfquote noch weiter steigt, können erst zukünftige Untersuchungen zeigen.

Durch Nachimpfungen nimmt die Impfrate 6-Jähriger im Vergleich zu 2-Jährigen um 10 Prozentpunkte zu.

Tabelle 2.5: Im Jahr 2011 geborene Kinder mit vollständigem Impfstatus nach STIKO-Empfehlung nach zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren

Impfung	Anteil in Prozent vollständig geimpft			Anzahl vollständig geimpft		
	in den ersten ... Lebensjahren			in den ersten ... Lebensjahren		
	2	4	6	2	4	6
Tetanus	79,7	84,9	88,0	36.493	38.864	40.305
Diphtherie	79,7	84,9	88,0	36.486	38.846	40.264
Pertussis	79,7	84,8	87,8	36.471	38.809	40.203
Hib	79,1	83,6	83,9	36.216	38.278	38.398
Poliomyelitis	79,3	84,2	85,0	36.294	38.558	38.934
Hepatitis B	73,3	77,1	77,5	33.565	35.319	35.481
Pneumokokken	84,4	84,7	84,7	38.627	38.762	38.774
Meningokokken C	80,9	86,7	88,2	37.036	39.693	40.359
Masern	75,3	85,9	88,8	34.490	39.342	40.669
Mumps	75,3	85,8	88,7	34.466	39.286	40.604
Röteln	75,3	85,8	88,7	34.475	39.295	40.613
Varizellen	67,4	77,2	80,2	30.874	35.347	36.734

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2011 geborener Kinder (N = 45.780); ohne Impfung gegen Rotaviren, da diese erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist

2.6.2 Vollständigkeit der Grundimmunisierung, analysiert nach Geschlecht

Betrachtet man die Grundimmunisierung 2015 geborener Kinder in den ersten beiden Lebensjahren, gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen.

Tabelle 2.6: Vollständig nach Empfehlungen der STIKO in den ersten beiden Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2015 nach Geschlecht

Impfung	Vollständige Grundimmunisierung		Unterschied Jungen zu Mädchen	
	Jungen	Mädchen	absolut	relative Änderung in
	Anteil in Prozent		Prozentpunkte	Prozent
Tetanus	79,8	80,1	-0,3	-0,4
Diphtherie	79,8	80,1	-0,3	-0,4
Pertussis	79,8	80,1	-0,3	-0,4
Hib	79,4	79,7	-0,3	-0,4
Poliomyelitis	79,5	79,9	-0,3	-0,4
Hepatitis B	76,7	76,9	-0,2	-0,2
Pneumokokken	80,8	80,9	-0,1	-0,1
Rotavirus	63,3	63,5	-0,3	-0,4
Meningokokken C	83,4	83,2	0,2	0,3
Masern	78,9	78,9	0,0	0,0
Mumps	78,9	78,8	0,0	0,0
Röteln	78,9	78,9	0,0	0,0
Varizellen	74,2	74,2	0,0	0,0

Keine relevanten Unterschiede bei Impfungen zwischen Jungen und Mädchen

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2015 geborener Kinder, Jungen (N = 28.833), Mädchen (N = 27.395)

Tabelle 2.7: Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten vier Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2013 nach Geschlecht

Impfung	Vollständige Grundimmunisierung		Unterschied Jungen zu Mädchen	
	Jungen	Mädchen	absolut	relativ
	Anteil in Prozent		Prozentpunkte	Prozent
Tetanus	84,7	84,9	-0,2	-0,2
Diphtherie	84,7	84,9	-0,2	-0,2
Pertussis	84,6	84,8	-0,2	-0,3
Hib	83,6	83,9	-0,3	-0,3
Poliomyelitis	84,2	84,4	-0,2	-0,3
Hepatitis B	78,3	78,2	0,0	0,0
Pneumokokken	86,3	86,0	0,2	0,3
Meningokokken C	87,4	87,5	-0,1	-0,1
Masern	87,3	87,6	-0,4	-0,4
Mumps	87,2	87,5	-0,3	-0,4
Röteln	87,2	87,5	-0,3	-0,3
Varizellen	80,1	80,4	-0,3	-0,4

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des vierten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2013 geborener Kinder, Jungen N = 26.319, Mädchen N = 25.136; Anmerkung: ohne Impfung gegen Rotaviren, da diese erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist

Tabelle 2.8: Vollständig nach Empfehlungen der STIKO in den ersten sechs Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2011 nach Geschlecht

Impfung	Vollständige Grundimmunisierung		Unterschied Jungen zu Mädchen	
	Jungen	Mädchen	absolut	relativ
	Anteil in Prozent		Prozentpunkte	Prozent
Tetanus	88,2	87,9	0,3	0,4
Diphtherie	88,1	87,8	0,3	0,4
Pertussis	88,0	87,6	0,3	0,4
Hib	83,9	83,8	0,1	0,1
Poliomyelitis	85,2	84,9	0,3	0,4
Hepatitis B	77,6	77,4	0,3	0,4
Pneumokokken	84,7	84,7	0,0	0,0
Meningokokken C	88,2	88,1	0,1	0,2
Masern	88,7	89,0	-0,3	-0,3
Mumps	88,6	88,8	-0,2	-0,2
Röteln	88,6	88,8	-0,2	-0,2
Varizellen	80,2	80,3	-0,1	-0,1

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2011 geborener Kinder, Jungen
N = 23.372, Mädchen N = 22.408; Anmerkung: ohne Impfung gegen Rotaviren, da diese erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung ist

2.6.3 Regionale Variabilität der Vollständigkeit der Grundimmunisierung

Für die Inanspruchnahme verschiedenster medizinischer Leistungen sind regionale Unterschiede bekannt. Es wurde daher auch untersucht, inwieweit regionale Unterschiede für die Akzeptanz und Durchführung von Impfungen bestehen. Die nachstehenden Tabellen zeigen die Vollständigkeit der Grundimmunisierung in den verschiedenen Bundesländern. Es ist die relative Abweichung vom Wert aller Bundesländer angegeben.

Tabelle 2.9: Vollständige Grundimmunisierung nach Empfehlung der STIKO bei Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland

Bundesland	Tetanus		Diphtherie		Pertussis		Hib		Polio		Hepatitis B	
	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.
	in Prozent											
Baden-Württemberg	77,4	-3,2	77,3	-3,3	77,2	-3,4	77,0	-3,2	77,1	-3,2	71,7	-6,7
Bayern	75,4	-5,6	75,4	-5,6	75,4	-5,6	75,0	-5,8	75,1	-5,7	70,2	-8,6
Berlin	80,4	0,5	80,5	0,7	80,3	0,5	79,9	0,4	80,0	0,4	77,6	1,0
Brandenburg	82,5	3,3	82,6	3,3	82,6	3,4	81,9	2,9	82,0	2,9	80,4	4,7
Bremen	77,3	-3,2	77,3	-3,2	77,3	-3,2	77,3	-2,8	77,3	-2,9	74,6	-2,9
Hamburg	82,1	2,7	82,0	2,6	81,9	2,5	81,8	2,7	81,9	2,8	78,9	2,7
Hessen	82,0	2,6	82,0	2,6	82,0	2,6	81,8	2,7	81,9	2,8	79,4	3,3
Mecklenburg-Vorpommern	79,7	-0,3	79,7	-0,3	79,7	-0,3	79,6	0,0	79,6	-0,1	78,4	2,1
Niedersachsen	82,0	2,6	82,0	2,6	82,0	2,6	81,7	2,7	81,7	2,5	79,9	4,0
Nordrhein-Westfalen	81,5	1,9	81,5	1,9	81,5	1,9	81,2	2,0	81,3	2,0	79,1	3,0
Rheinland-Pfalz	82,8	3,6	82,8	3,6	82,8	3,6	82,5	3,6	82,5	3,6	81,0	5,4
Saarland	80,2	0,3	80,2	0,3	80,1	0,2	79,9	0,4	80,2	0,6	76,3	-0,6
Sachsen*	72,8	-9,0	72,8	-9,0	72,8	-8,9	71,8	-9,8	72,0	-9,6	66,0	-14,1
Sachsen-Anhalt	80,0	0,1	80,0	0,1	80,0	0,1	79,9	0,4	80,0	0,4	78,9	2,7
Schleswig-Holstein	81,6	2,1	81,6	2,1	81,6	2,1	81,4	2,3	81,5	2,3	80,0	4,2
Thüringen	76,0	-4,9	76,0	-4,9	76,0	-4,9	75,8	-4,8	75,8	-4,9	74,3	-3,2
Alle Bundesländer	79,9	0,0	79,9	0,0	79,9	0,0	79,6	0,0	79,7	0,0	76,8	0,0

*Sachsen aufgrund der zeitlich abweichenden Impfempfehlung nicht direkt vergleichbar; relative Abweichungen vom Bundesdurchschnitt von 3 Prozent und mehr nach oben grün und nach unten rot markiert. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2015 geborener Kinder mit Angabe zum Bundesland (N = 55.989)

Tabelle 2.10: Vollständige Grundimmunisierung nach Empfehlungen der STIKO bei Pneumokokken, Rotaviren, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland

Bundesland	Pneumo- kokken		Rotaviren		Meningo- kokken C		Masern		Mumps		Röteln		Varizellen	
	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.	Anteil	rel. Abw.
	in Prozent													
Baden-Württemberg	78,4	-3,1	55,4	-12,6	81,0	-2,8	77,8	-1,3	77,8	-1,3	77,8	-1,4	69,8	-5,9
Bayern	74,3	-8,2	50,9	-19,7	76,6	-8,0	76,0	-3,6	76,0	-3,6	76,0	-3,6	66,1	-11,0
Berlin	81,3	0,5	70,2	10,8	84,0	0,8	80,7	2,3	80,7	2,3	81,0	2,7	74,6	0,5
Brandenburg	85,2	5,4	82,9	30,8	84,9	1,8	80,8	2,5	80,8	2,5	80,8	2,5	77,7	4,8
Bremen	74,2	-8,2	50,0	-21,1	77,0	-7,7	77,7	-1,4	77,7	-1,4	77,7	-1,4	66,4	-10,5
Hamburg	84,3	4,3	59,2	-6,7	85,5	2,5	83,8	6,3	83,8	6,3	83,8	6,3	79,1	6,5
Hessen	82,5	2,0	50,5	-20,4	85,9	3,1	83,4	5,7	83,4	5,7	83,4	5,7	79,4	6,9
Mecklenburg-Vorpommern	84,7	4,8	82,9	30,8	85,5	2,5	76,4	-3,2	76,4	-3,1	76,4	-3,2	73,9	-0,4
Niedersachsen	81,5	0,8	63,6	0,4	84,6	1,5	81,6	3,5	81,6	3,5	81,6	3,5	77,8	4,8
Nordrhein-Westfalen	83,2	2,8	66,4	4,7	86,7	4,0	83,3	5,7	83,3	5,7	83,3	5,6	78,6	5,9
Rheinland-Pfalz	82,8	2,4	65,5	3,3	81,4	-2,3	80,9	2,6	80,9	2,6	80,9	2,6	77,8	4,8
Saarland	82,3	1,7	65,3	3,1	82,7	-0,8	76,8	-2,7	76,8	-2,7	76,8	-2,7	74,0	-0,3
Sachsen*	71,2	-11,9	67,8	6,9	77,7	-6,7	27,5	-65,2	27,5	-65,1	27,5	-65,2	44,4	-40,2
Sachsen-Anhalt	84,7	4,7	81,7	28,9	82,7	-0,8	78,9	0,1	78,9	0,1	78,9	0,1	76,1	2,6
Schleswig-Holstein	82,7	2,3	64,7	2,1	86,9	4,3	83,4	5,8	83,4	5,8	83,4	5,8	80,5	8,5
Thüringen	77,4	-4,3	70,3	10,9	79,9	-4,1	71,9	-8,8	71,9	-8,8	71,9	-8,8	67,2	-9,4
Alle Bundesländer	80,9	0,0	63,4	0,0	83,3	0,0	78,9	0,0	78,8	0,0	78,9	0,0	74,2	0,0

*Sachsen aufgrund der bei Masern, Mumps und Röteln abweichenden Impfempfehlung nicht direkt vergleichbar; relative Abweichungen vom Bundesdurchschnitt von 3 Prozent und mehr nach oben grün und nach unten rot markiert. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2015 geborener Kinder mit Angabe zum Bundesland (N = 55.989)

Bayern, Thüringen, Baden-Württemberg und Bremen sind Bundesländer mit unterdurchschnittlicher Impfrate.

Wie anhand der Zahlen ersichtlich ist, sind Bayern, Thüringen, Baden-Württemberg und Bremen Bundesländer mit unterdurchschnittlicher Akzeptanz und Umsetzung von Impfungen. Rheinland-Pfalz, Brandenburg, Nordrhein-Westfalen, Hessen und Schleswig-Holstein hingegen sind Bundesländer mit überdurchschnittlicher Akzeptanz von Impfungen. Bei der Impfung gegen Rotaviren werden in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen-Anhalt 82 bis 83 Prozent der Kinder geimpft und damit deutlich mehr als im Bundesdurchschnitt (63,4 Prozent).

In Sachsen haben 86 Prozent der Kinder im Alter von zwei Jahren eine MMR-Impfung, aber nur 27,5 Prozent zwei Impfungen.

Die Daten für Sachsen sind wegen zum Teil abweichender Impfempfehlungen nicht direkt mit den übrigen Bundesländern vergleichbar. Die STIKO empfiehlt bei den in Tabelle 2.9 aufgeführten Impfungen die vierte Impfdosis im Alter von 11 bis 14 Monaten, die sächsische Impfkommission im Alter von 13 bis 24 Monaten. Die Auswertung umfasst zwar die ersten beiden Lebensjahre, aber in Sachsen könnte aufgrund dieser Empfehlung die vierte Impfdosis zum Teil erst nach dem zweiten Geburtstag verabreicht worden sein. Die deutliche Unterschreitung der bundesdurchschnittlichen Häufigkeit in Sachsen bei der Masern-, Mumps- und Röteln-Impfung sowie bei der Varizellen-Impfung, die häufig in einer Vierfachkombination geimpft werden, ist darauf zurückzuführen, dass abweichend von der STIKO-Empfehlung Ärzte in Sachsen die zweite Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR) bei Kindern erst ab dem vierten Lebensjahr vornehmen. Das empfiehlt die Sächsische Impfkommission nach Angaben des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales und Verbraucherschutz. Die Impfung wird zur Früherkennungsuntersuchung U9 (60.–64. Lebensmonat) und seit 1. Januar 2017 frühestens zur U8 (46.–48. Lebensmonat) bis spätestens oder zur Schulaufnahmehuntersuchung empfohlen. Die Analysen zeigen, dass dies – nicht unerwartet – zu einer deutlich schlechteren Protektion von Kindern im Alter von zwei Jahren führt. In Sachsen haben 86 Prozent der Kinder im Alter von zwei Jahren eine MMR-Impfung, aber nur 27,5 Prozent zwei Impfungen.

2.6.4 Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Grundimmunisierung

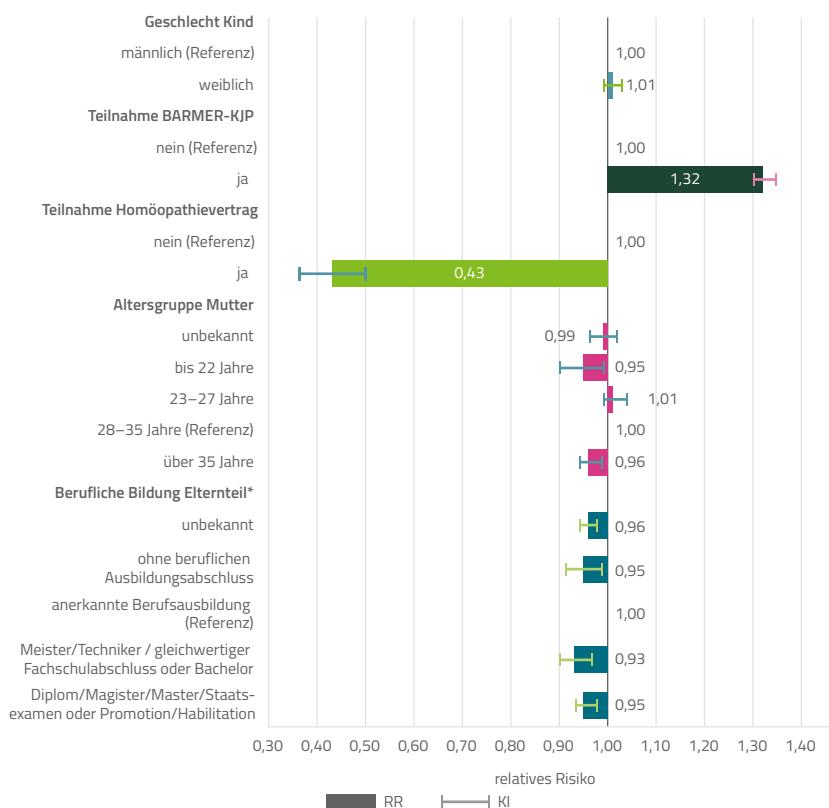
Untersucht wurde auch, ob Einflussfaktoren identifiziert werden können, die mit einer besseren oder schlechteren Grundimmunisierung korrelieren. Es wurden das Geschlecht des Kindes, Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm, Teilnahme am BARMER Homöopathievertrag, Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes und berufliche Bildung der Mutter (wenn Angabe nicht vorhanden: berufliche Bildung des Vaters) als Einflussfaktoren einbezogen. Beim Alter der Mutter wurde als Referenzgruppe die Altersgruppe gewählt, in der die Entbindungen üblicherweise stattfanden (Interquartilsabstand des Alters bei Entbindung). Bei der Berufsausbildung wurde die am stärksten besetzte Gruppe (Personen mit anerkannter Berufsausbildung) als Referenz gewählt. Das relative Risiko (RR) gibt die Wahrscheinlichkeit, vollständig geimpft zu sein, für die Einflussvariable im Vergleich zur jeweiligen Referenzgruppe an, adjustiert für die anderen Variablen im log-binomialen Regressionsmodell. Zahlen über eins bedeuten ein erhöhtes, Zahlen unter eins ein verringertes Risiko. Bei einem RR von 1,32 besteht beispielsweise eine 32 Prozent höhere Wahrscheinlichkeit, geimpft zu sein, bei einem RR von 0,43 eine 57 Prozent geringere Wahrscheinlichkeit.

Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm ist mit höherer Impfrate assoziiert

Folgende zentrale Ergebnisse wurden erhoben:

- Das Geschlecht des Kindes hatte, wie schon die univariate Analyse zeigte, keinen Einfluss auf die Vollständigkeit der Grundimmunisierung.
- Bei Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm war die Wahrscheinlichkeit, geimpft zu werden, höher.
- Bei Teilnahme der Eltern oder des Kindes am Homöopathievertrag war die Wahrscheinlichkeit, geimpft zu werden, geringer.
- Die Kinder der bei Entbindung besonders jungen und der älteren Mütter hatten eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit, nicht vollständig geimpft zu sein.
- Kinder mit Eltern ohne anerkannte Berufsausbildung hatten eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit, in den ersten beiden Lebensjahren nicht vollständig geimpft zu sein.

Abbildung 2.2: Einflussfaktoren auf die vollständige Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren



Quelle: BARMER-Daten 2017; Schätzungen von Einflüssen kindlicher und elterlicher Merkmale auf die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Grundimmunisierung des Kindes. Dargestellt werden relative Risiken (RR) mit 95-Prozent-Konfidenzintervallen (KI) aus dem log-binomialen Regressionsmodell, adjustiert auf alle aufgeführten Variablen. Werte über 1,00 entsprechen einer höheren, Werte unter 1,00 einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Grundimmunisierung. Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2015 geborener Kinder (N = 56.228 berücksichtigt). *Bildung Mutter, wenn diese unbekannt, Bildung Vater.

Tabelle 2.11: Einflussfaktoren auf die vollständige Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren

Einflussvariable	Grundimmunisierung nach STIKO		RR*	95-Prozent-KI
	vollständig	keine oder unvollständig		
Gesamtanzahl	26.556	29.672		
Geschlecht Kind (Referenzkategorie: männlich)				
weiblich (Prozent)	48,9	48,6	1,01	0,99–1,03
Teilnahme BARMER-KJP (Referenzkategorie: Teilnahme nein)				
ja (Prozent)	59,2	46,1	1,32	1,30–1,35**
Teilnahme Homöopathievertrag (Referenzkategorie: Teilnahme nein)				
ja (Prozent)	0,4	1,5	0,43	0,36–0,50**
Altersgruppe Mutter (Referenzkategorie: 28–35 Jahre)				
unbekannt (Prozent)	10,2	10,4	0,99	0,96–1,02
bis 22 Jahre (Prozent)	3,2	3,6	0,95	0,90–0,999**
23–27 Jahre (Prozent)	15,9	15,1	1,01	0,99–1,04
über 35 Jahre (Prozent)	18,4	19,8	0,96	0,94–0,99**
berufliche Bildung Elternteil*** (Referenzkategorie: anerkannte Berufsausbildung)				
unbekannt (Prozent)	33,4	34,5	0,96	0,94–0,98**
ohne beruflichen Ausbildungsabschluss (Prozent)	4,6	4,8	0,95	0,91–0,99**
Meister/Techniker/gleichwertiger Fachschulabschluss oder Bachelor (Prozent)	5,8	6,2	0,93	0,90–0,97**
Diplom/Magister/Master/Staatsexamen oder Promotion/Habilitation (Prozent)	15,1	16,1	0,95	0,93–0,98**

*RR aus dem log-binomialen Regressionsmodell adjustiert auf alle aufgeführten Variablen (Zahlen über 1,00 bedeuten, dass eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Grundimmunisierung besteht). **Signifikant ($\alpha = 0,05$). ***Bildung Mutter, wenn diese unbekannt, Bildung Vater.

Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter, 2015 geborener Kinder ($N = 56.228$). Quelle: BARMER-Daten 2017; 95-Prozent-KI = 95-Prozent-Konfidenzintervall.

2.7 Kinder ohne jegliche Impfung

Obwohl die Sicherheit und die Wirksamkeit von Impfungen wissenschaftlich unstrittig belegt sind und die Ausrottung von Infektionskrankheiten wie der Pocken durch Impfungen zu den großen Erfolgen der Medizin gezählt werden, gibt es noch immer Impfgegner, die aus unterschiedlichen Gründen Impfungen für sich und ihre Kinder ablehnen. Häufig wird das Risiko von Erkrankungen, vor denen Impfungen sicher schützen, unterschätzt, gleichzeitig aber werden die Nebenwirkungen von Impfungen dramatisch überschätzt. Damit Impfungen nicht nur das geimpfte Individuum, sondern im Sinne von „Herdenschutz“ auch nicht geimpfte Menschen schützen, müssen mindestens 95 Prozent der Menschen die hierzu empfohlenen Schutzimpfungen erhalten. Impfgegner wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf die Liste der größten globalen Bedrohungen der Gesundheit aufgenommen.

Vor diesem Hintergrund ist es sehr wichtig zu untersuchen, welcher Anteil der Kinder überhaupt keine Impfung erhält. Dies ist nur in den seltensten Fällen mit medizinischen Kontraindikationen zu erklären. Es ist anzunehmen, dass in den allermeisten Fällen eine generelle Ablehnung von Impfungen zugrunde liegt.

2.7.1 Anteil überhaupt nicht geimpfter Kinder

Um den Anteil von Menschen, die Impfungen generell ablehnen und daher ihre Kinder auch nicht impfen lassen, abzuschätzen, wurde untersucht, welcher Anteil von BARMER-versicherten Kindern keine der empfohlenen Impfungen erhalten hat.

Es zeigt sich, dass von den in 2015 geborenen Kindern im untersuchten Kollektiv 3,3 Prozent in den ersten beiden Lebensjahren keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten haben. Hochgerechnet auf die Bevölkerung Deutschlands haben 25.900 Kinder des Geburtsjahrgangs 2015 in den ersten beiden Lebensjahren keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten. Auch hierbei gibt es regionale Unterschiede: Je nach Bundesland variiert der Anteil Nichtgeimpfter zwischen 2,2 Prozent (Brandenburg) und 5,3 Prozent (Bayern). Im dritten und vierten Lebensjahr reduziert sich dieser Anteil nur geringfügig: So haben von den 2013 geborenen Kindern im Alter von vier Jahren noch immer 2,8 Prozent keine Impfung erhalten. Im Alter von sechs Lebensjahren bei 2011 geborenen Kindern sind es im Durchschnitt 2,3 Prozent. In der nachstehenden Tabelle wird zusätzlich noch die Abweichung vom Bundesdurchschnitt (BARMER-Versicherte) angegeben. Negative Werte bedeuten, dass im Verhältnis zum Bundesdurchschnitt der Anteil nicht geimpfter Kinder geringer ist, positive Werte bedeuten, dass in diesem Bundesland der Anteil nicht geimpfter Kinder höher als der Bundesdurchschnitt liegt.

3,3 Prozent der 2-Jährigen haben überhaupt keine Impfung erhalten.

5,3 Prozent der 2-Jährigen in Bayern sind ohne jeglichen Impfschutz.

Abbildung 2.3: In 2015 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland



Quelle: BARMER-Daten 2017; keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 bei 2015 geborenen, in diesem Zeitraum durchgängig versicherten Kindern mit Angabe zum Bundesland (N = 55.989)

Abbildung 2.4: In 2013 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten vier Lebensjahren nach Bundesland



Quelle: BARMER-Daten 2017; keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 bei 2013 geborenen, in diesem Zeitraum durchgängig versicherten Kindern mit Angabe zum Bundesland (N = 51.206)

Abbildung 2.5: In 2011 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten sechs Lebensjahren nach Bundesland



Quelle: BARMER-Daten 2017; keine der 13 von der STIKO empfohlenen Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 bei 2011 geborenen, in diesem Zeitraum durchgängig versicherten Kindern mit Angabe zum Bundesland (N = 45.471)

2.7.2 Bedeutung der generellen Ablehnung von Impfungen für das Erreichen der nationalen Impfziele und Ausrottung von Erkrankungen

Die vorliegende Analyse unterscheidet sich von vielen anderen Analysen zum Impfstatus von Kindern und Jugendlichen in Deutschland dadurch, dass sie nicht nur die Impfquote für einzelne Impfungen betrachtet, sondern den vollständigen Impfstatus von Versicherten untersucht. Dadurch werden auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die überhaupt keine Impfung erhalten. Die Nutzung von Routinedaten hat zudem den Vorteil, dass eine Vollerfassung der Versicherten erfolgt.

Häufig wird die KiGGS-Studie zitiert, um die flächendeckende Wirksamkeit von Impfungen zu beurteilen. In dieser Studie ist für einen Anteil von 0,7 Prozent (95-Prozent-Konfidenzintervall 0,5–0,9) der Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der KiGGS-Erhebung keinerlei Impfung dokumentiert (Poethko-Müller et al., 2019; Neuhauser et al., 2014; Schmitz et al., 2011). Die Zahl überhaupt nicht geimpfter Kinder und Jugendlicher ist in der vorliegenden Analyse um den Faktor 5 höher. Ursächlich kann sein, dass die Teilnahme an der KiGGS-Erhebung auf Freiwilligkeit beruhte. Die Responderquote der Angesprochenen in der KiGGS-Studie lag bei 66,6 Prozent, ein Drittel der Angesprochenen hat also die Teilnahme verweigert. Die Aussage, dass 99,3 Prozent der in der KiGGS-Erhebung Untersuchten mindestens eine Impfung erhalten hatten (95-Prozent-Konfidenzintervall 99,1–99,5), ist daher nur für die untersuchte Studienpopulation korrekt, nicht aber auf die Gesamtbevölkerung extrapoliert. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Impfgegner nicht bereit waren, an der Studie teilzunehmen und damit unterrepräsentiert waren.

Die KiGGS-Studie über-
schätzt die Impfquoten
deutlich.

Die Gesundheitsberichterstattung der Länder weist ebenfalls Impfquoten auf der Basis von Schuleingangsuntersuchungen und Untersuchungen in der zehnten Klasse aus. In die Untersuchungen werden nur Kinder und Jugendliche eingeschlossen, bei denen ein Impfpass vorliegt. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass dieser nicht immer vorliegt – zum Beispiel war dies in Brandenburg in 2016 nur bei rund 92 Prozent der eingeschulten Kinder der Fall (Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie [MASGF], 2017). Die Impfquoten werden folglich überschätzt. Insbesondere fehlte bei Kindern mit Migrationshintergrund häufiger der Impfpass (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 2017).

Auswertung von Impf-
pässen ist ungeeignet,
um Impfgegner zu erfas-
sen

Impfgegner behindern
das Erreichen von
Herdenschutz.

Bei einer grundsätzlichen Ablehnung von Impfungen durch 3,3 Prozent der Zielgruppe und regionalen Spitzen der Ablehnung von Impfungen in Bayern mit mehr als fünf Prozent Impfgegnern ist es nicht möglich, allein durch intensivere Ansprache und Aktivierung der grundsätzlich Impfwilligen (inklusive der Impfskeptiker) eine für einen Herdenschutz oder eine Ausrottung einzelner Erkrankungen ausreichende Durchimpfungsrate zu erreichen.

2.8 Impfstatus, differenziert nach Impfung

2.8.1 Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B

Für die Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis zeigt sich ein nahezu identisches Impfmuster, da diese Impfungen in Kombinationsimpfstoffen verabreicht werden. Bis zum Alter von vier Jahren wird in der Regel der Sechsfach-Impfstoff mit den weiteren Bestandteilen Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B eingesetzt, so dass sich bis zu diesem Alter auch die Impfmuster dieser Impfungen gleichen. Da auch ein Fünffach-Impfstoff ohne Hepatitis B verfügbar ist, liegen die Impfquoten bei Hepatitis B geringfügig niedriger.

Tabelle 2.12: Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren

Impfung	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent						Anzahl mit ... Impfung(en)					
	0	1	2	3*	3 (2+1)*	4**	0	1	2	3*	3 (2+1)*	4**
Tetanus	3,6	1,4	2,6	6,7	5,8	79,9	2.040	760	1.445	3.757	3.281	44.945
Diphtherie	3,9	1,3	2,5	6,6	5,8	79,9	2.176	743	1.397	3.737	3.235	44.940
Pertussis	4,2	1,3	2,3	6,6	5,6	79,9	2.370	730	1.319	3.726	3.156	44.927
Hib	4,6	1,3	2,3	6,6	5,6	79,6	2.605	739	1.299	3.683	3.156	44.746
Poliomyelitis	4,1	1,3	2,5	6,6	5,8	79,7	2.329	738	1.406	3.714	3.238	44.803
Hepatitis B	7,4	1,6	2,4	6,2	5,5	76,8	4.181	927	1.361	3.471	3.104	43.184

*Bei drei Impfungen wurde unterschieden nach drei Impfungen unabhängig vom zeitlichen Abstand der Impfungen und drei Impfungen mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten zwischen der zweiten und dritten Impfung, was dem 2+1-Impfschema entspricht. **Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen ab Geburt bis Ende 2017 bei 2015 geborenen, in diesem Zeitraum durchgängig versicherten Kindern (N = 56.228)

Nur 3,9 Prozent beziehungsweise 3,6 Prozent der untersuchten 2015 geborenen Kinder haben überhaupt keine Diphtherie-, Tetanus- oder Pertussis-Impfung (4,2 Prozent) erhalten. Ein größeres Problem ist die Vervollständigung der Grundimmunisierung insbesondere, wenn hierzu die Notwendigkeit von vier Impfungen besteht. Bei den zur Sechsfach- beziehungsweise Fünffach-Impfung zugelassenen Impfstoffen ist laut Fachinformation auch ein sogenanntes „2+1-Impfschema“ möglich, bei dem drei Impfdosen gegeben werden, wobei zwischen der zweiten und dritten Impfdosis mindestens sechs Monate Abstand eingehalten werden müssen. Knapp die Hälfte der Kinder (fast sechs Prozent), die drei Impfdosen erhalten hatten, waren nach diesem Schema vollständig geimpft. In den Jahren 2010 bis 2014 lag der Anteil bei etwa fünf Prozent.

Die Vervollständigung der Grundimmunisierung ist ein Problem.

Dass die durch Impfungen zu vermeidenden Erkrankungen weiterhin ein Risiko darstellen, zeigt die Untersuchung kodierter Keuchhustenerkrankungen BARMER-versicherter Kinder und Jugendlicher in den Jahren 2010 bis 2017. Es ist bisher nicht gelungen, die Erkrankungshäufigkeit stabil unter 50 Erkrankungsfälle pro 100.000 versicherte Kinder und Jugendliche zu reduzieren.

Tabelle 2.13: Häufigkeit kodierter Keuchhustenerkrankungen (Pertussiserkrankungen) BARMER-versicherter Kinder und Jugendlicher in den Jahren 2010 bis 2017

Jahr	Versicherte bis 18 Jahre	Keuchhustenfälle bei bis 18-Jährigen	
		Anzahl	pro 100.000
2010	1.388.317	1.471	106,0
2011	1.382.897	1.656	119,7
2012	1.375.386	1.912	139,0
2013	1.361.652	1.077	79,1
2014	1.351.250	882	65,2
2015	1.320.708	652	49,4
2016	1.280.702	972	75,9
2017	1.253.730	1.134	90,5

Quelle: BARMER-Daten 2017; kodierte Keuchhustenerkrankung (ICD-10-Kode A37): mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose und/oder eine stationäre Hauptdiagnose

Auffrischungsimpfungen
im Erwachsenenalter
erfolgen zu selten.

Ein weiteres hier nicht analysiertes Problem ist die unzureichende Rate an Auffrischungsimpfungen im Erwachsenenalter: In der bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) in den Jahren 2008 bis 2011 hatten nur knapp über die Hälfte der Erwachsenen trotz STIKO-Empfehlung in den letzten zehn Jahren eine Auffrischungsimpfung gegen Diphtherie erhalten. Der Prozentsatz unterschied sich dabei nicht wesentlich für die verschiedenen untersuchten Altersgruppen zwischen 18 und 79 Jahren. Die Erwachsenen sind damit auf die hohen Impfraten der Kinder und den dadurch bewirkten Herdenschutz angewiesen. Bei Auslandreisen entfällt dieser Schutz, so dass der Impfschutz zumindest vor Reisen in eines der zahlreichen Endemiegebiete impfpräventiver Erkrankungen aktualisiert werden sollte. Das RKI weist darauf hin, dass die Diphtherie in vielen Ländern Afrikas, Asiens, des Südpazifiks und Osteuropas weiterhin endemisch ist.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen den Anteil der Kinder beziehungsweise Jugendlichen nach Lebensalter, die im Jahr 2010 beziehungsweise im Jahr 2017 mindestens eine Impfung erhalten haben. Es wird ersichtlich, in welchem Lebensalter Grundimmunisierung, Nachhol- und Auffrischungsimpfungen erfolgten. Bei Tetanus, Diphtherie und Pertussis sind die beiden im Alter von fünf bis sechs Jahren und im Alter von 9 bis 17 Jahren empfohlenen Auffrischungsimpfungen in den Abbildungen erkennbar. Bei Haemophilus influenzae ist keine Auffrischimpfung erforderlich, lediglich Nachholimpfungen werden empfohlen. Bei Poliomyelitis wird nur eine Auffrischungsimpfung im Alter von 9 bis 17 Jahren empfohlen, die offensichtlich gemeinsam mit der zweiten Auffrischung von Tetanus, Diphtherie und Pertussis erfolgt. Es steht hierfür ein entsprechender Vierfach-Impfstoff zur Verfügung. Das Impfverhalten hat sich im Vergleich zu 2010 nur wenig verändert.

Abbildung 2.6: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Tetanus-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Abbildung 2.7: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Diphtherie-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Abbildung 2.8: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Pertussis-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



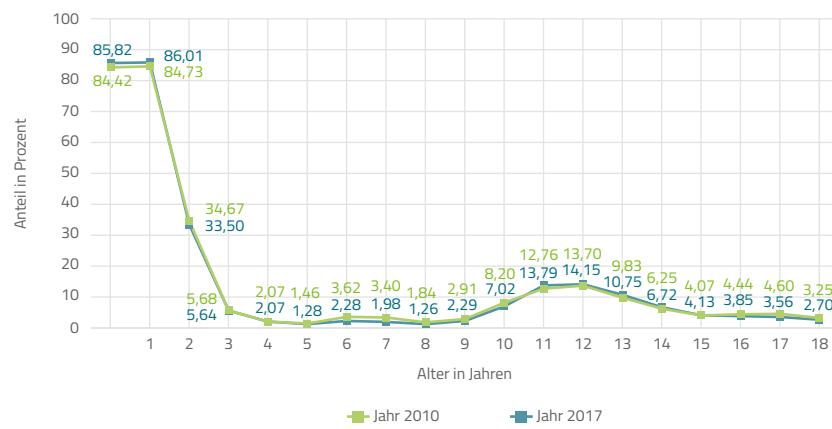
Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Abbildung 2.9: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Hib-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



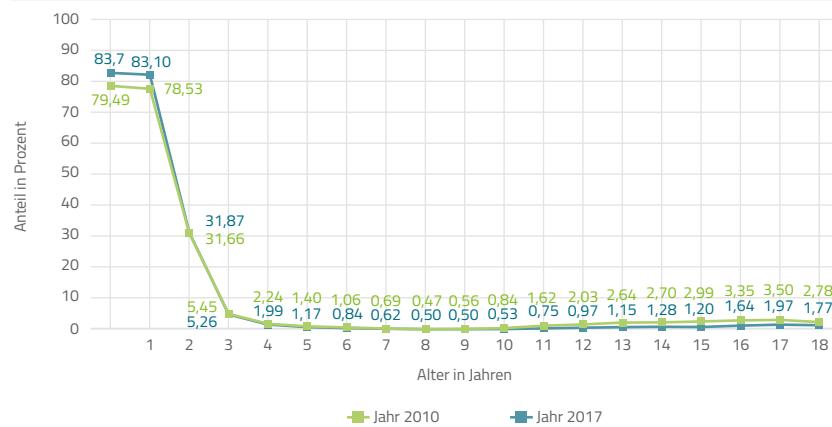
Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Abbildung 2.10: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Poliomyelitis-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Abbildung 2.11: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Hepatitis-B-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

2.8.2 Pneumokokken

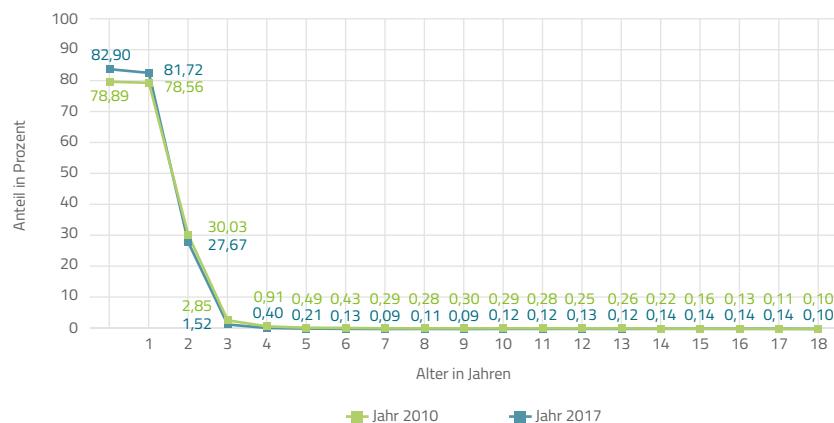
Pneumokokken zählen zu den häufigsten Ursachen für schwer verlaufende bakterielle Infektionen und werden von Mensch zu Mensch per Tröpfcheninfektion übertragen (BZgA 2018a). Vor allem bei Personen mit schwachem Immunsystem kommt es zu schweren bis hin zu tödlich endenden Krankheitsverläufen, die durch Hirnhaut-, Lungen- oder Mittelohrentzündungen verursacht werden (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [BZgA], 2018a). Säuglinge und Kleinkinder stellen durch ein unzureichend entwickeltes Immunsystem eine Risikogruppe dar. Pneumokokken sind grampositive Bakterien, die sich, einer englischen Studie zufolge, vor Einführung der Impfung im Nasenrachenraum jedes zweiten Kindes bis zum Alter von vier Jahren nachweisen ließen (Hussain et al., 2005). Die Besiedlung verursacht keine Symptome, kann allerdings zu invasiven Pneumokokken-Erkrankungen führen. Hierbei ist insbesondere die Pneumokokken-Meningitis gefürchtet, da sie mit einer Letalität von zehn Prozent verbunden ist. 15 Prozent der Kinder mit Pneumokokken-Meningitis entwickeln neurologische Folgeschäden, acht Prozent dauerhafte Hörstörungen. Ein erhöhtes Risiko für invasive Pneumokokken-Erkrankungen besteht vor allem in den ersten beiden Lebensjahren. Vor Einführung der Impfung betrug die durchschnittliche jährliche Inzidenz der Pneumokokken-Meningitis 4,6 Fälle pro 100.000 Kinder bis zu einem Alter von einem Jahr (RKI, Epidemiologisches Bulletin Nr. 36/2015).

In den ersten zwei Lebensjahren sieht der Impfkalender der STIKO vor, Kinder durch drei Impfungen gegen Pneumokokken zu immunisieren. Die Ständige Impfkommission hat ihre Impfempfehlungen für die Pneumokokken-Impfung im Säuglings- und Kleinkindalter 2015 geändert: Säuglinge sollen seitdem drei statt bis dahin vier Impfstoffdosen eines Pneumokokken-Konjugat-Impfstoffes erhalten, und zwar im Alter von zwei, vier und elf bis 14 Monaten (sogenanntes „2+1-Impfschema“, zwei Grundimmunisierungen plus eine Auffrischung) (Robert Koch-Institut [RKI], 2015). Dabei soll zwischen der zweiten und dritten Dosis ein Mindestabstand von sechs Monaten eingehalten werden.

Für Frühgeborene (Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche) wird unverändert das „3+1-Schema“ im Alter von zwei, drei, vier und elf bis 14 Monaten empfohlen, da in der Impfstoff-Zulassung die Anwendung des kürzeren Impfschemas bislang auf Reifgeborene beschränkt ist.

Die Pneumokokken-Meningitis hat eine Letalität von 10 Prozent.

Abbildung 2.12: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Pneumokokken-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 bzw. 2017

Aufgrund der besonderen Gefährdung in den ersten beiden Lebensjahren sollte die Pneumokokken-Impfung bis zum 14. Lebensmonat abgeschlossen sein. Damit übereinstimmend zeigen die Analysen zum Impfzeitpunkt praktisch keine Pneumokokken-Impfungen bei Kindern höheren Lebensalters.

20 Prozent der Kinder sind nicht vor Pneumokokken geschützt.

Die Analysen zur Impfrate zeigen aber auch, dass knapp neun Prozent (Jahrgang 2015) bis rund zehn Prozent (Jahrgang 2010) der Kinder überhaupt nicht gegen Pneumokokken geimpft wurden und bei weiteren zehn Prozent die Impfung begonnen (erste und zweite Impfung), aber nicht abgeschlossen wurde. 20 Prozent der Kinder sind damit nicht vor invasiven Pneumokokken-Erkrankungen geschützt. Bereits bevor die STIKO in 2015 die Impfempfehlung auf das „2+1-Schema“ geändert hat, wurden rund 40 Prozent der Kinder, die drei Impfdosen erhalten hatten, nach diesem Schema geimpft.

Tabelle 2.14: Grundimmunisierung gegen Pneumokokken in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburts-jahrgang	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent						Anzahl mit ... Impfung(en)					
	0	1	2	3*	3 (2+1)*	4**	0	1	2	3*	3 (2+1)*	4**
2010	10,3	2,0	3,6	8,9	6,1	69,0	6.029	1.181	2.102	5.185	3.553	40.212
2011	9,8	2,1	3,5	9,4	5,9	69,3	5.635	1.204	2.011	5.396	3.370	39.831
2012	9,3	1,8	3,4	9,5	6,1	69,8	5.434	1.070	2.002	5.541	3.561	40.607
2013	9,0	1,7	3,3	9,4	6,2	70,3	5.318	1.026	1.913	5.514	3.671	41.328
2014	9,3	1,7	3,4	10,1	6,0	69,6	5.462	996	1.967	5.901	3.500	40.877
2015	8,6	2,0	8,5	6,3	40,6	34,0	4.829	1.120	4.807	3.539	22.834	19.099

*Bei drei Impfungen wurde unterschieden nach drei Impfungen unabhängig vom zeitlichen Abstand der Impfungen und drei Impfungen mit einem Abstand von mindestens sechs Monaten zwischen der zweiten und dritten Impfung, was dem 2+1-Impfschema entspricht. **Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

Impfung reduziert die pneumokokkenbedingte Mortalität bei Kindern bis zu zwei Jahren um 60 Prozent.

Dass Pneumokokken-Impfung nicht nur im Rahmen klinischer Studien, sondern auch in der Fläche wirksam ist, zeigen Untersuchungen aus den USA, die eine Reduktion der pneumokokkenbedingten Mortalität um 60 Prozent bei Kindern bis zu zwei Jahren belegen (Redelings et al., 2005a, Redelings et al., 2005b). Maßnahmen zur Verbesserung der Akzeptanz der Pneumokokken-Impfung sind in Anbetracht der schweren Folgeschäden und des hohen Risikos der Pneumokokken-Erkrankungen bei Kindern bis zu zwei Jahren dringlich.

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt zudem, dass die Pneumokokken-Impfung von Kindern indirekte Effekte bei Erwachsenen zeigt. Die Häufigkeit invasiver Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen scheint durch die Pneumokokken-Impfung von Kindern um etwa 15 Prozent reduziert zu werden. Dies betrifft nur Erkrankungen durch die Subtypen der Pneumokokken, gegen die Kinder geimpft worden sind (Shiri et al., 2017).

2.8.3 Rotaviren

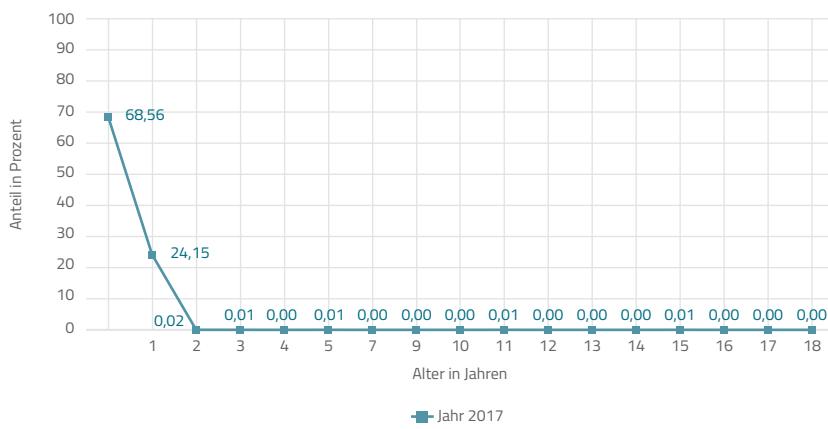
Rotaviren sind die Erreger, die am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern für Durchfallerkrankungen verantwortlich sind. Symptomatisch zeigen sich Durchfall und Erbrechen mit der Gefahr eines hohen Flüssigkeitsverlustes. Vor allem bei Kleinkindern kommt es zu schweren Krankheitsverläufen (Habib et al., 2014). Bis zum Ende des dritten Lebensjahres erkranken 90 Prozent der Kinder zumindest einmal an einer rotavirusbedingten Enteritis. Hospitalisierung durch Erkrankung ist häufig, Todesfälle durch Rotavirus-Enteritis sind bei uns nicht zu erwarten (Robert Koch-Institut [RKI], 2013).

Ziel der Impfung gegen Rotaviren ist es, schwere Rotavirus-Infektionen und dadurch bedingte Hospitalisierung bei Kindern zu vermeiden. Hierfür konnte eine Wirksamkeit der Impfung von 92 Prozent gezeigt werden. Gute Verträglichkeit des Impfstoffes, Häufigkeit der Infektion und Unwirksamkeit hygienischer Maßnahmen beim Verhindern von Erkrankung durch Rotaviren sind tragende Gründe für die Impfempfehlung.

Gegen Rotaviren wird ab einem Alter von sechs Wochen mit je nach Impfstoff zwei oder drei Dosen geimpft. Die Impfung sollte spätestens bis zum Alter von zwölf Wochen begonnen und spätestens – je nach Impfstoff – bis zum Alter von 24 beziehungsweise 32 Wochen abgeschlossen sein, da es Signale gibt, dass das Risiko einer Invagination des Darms (ein Darmabschnitt stülpt sich in einen anderen Darmabschnitt) bei höherem Alter zum Zeitpunkt der Impfung erhöht ist. Man geht davon aus, dass ein bis zwei Invaginationen pro 100.000 geimpfte Kinder zusätzlich auftreten. Die Invagination ist die häufigste Ursache des Darmverschlusses im Kleinkindesalter.

Die Routinedatenanalyse zum genauen Zeitpunkt der Impfung ist für die Impfung gegen Rotaviren methodisch schwierig, da die in den Daten vorliegenden Altersangaben nur jahresgenau sind. Bei den im Jahr ihres ersten Geburtstags als geimpft ausgewiesenen Kindern kann es sich um Kinder handeln, die in den letzten Monaten des Vorjahres geboren wurden und dementsprechend am Anfang des Jahres erst ein paar Wochen alt waren. Die Impfung gegen Rotaviren ist erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

Abbildung 2.13: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Rotaviren-Impfung in 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2017. Anmerkung: Die Impfung gegen Rotaviren ist erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung.

60 Prozent der 2015 geborenen Kinder haben eine Grundimmunisierung gegen Rotaviren erhalten.

Analysen zur Akzeptanz der Impfung zeigen, dass gut 60 Prozent der 2015 geborenen Kinder eine Grundimmunisierung gegen Rotaviren erhalten haben. Impflücken sind hier sicherlich weniger kritisch, da die Infektion weder zu Todesfällen noch zu Dauerschäden führt und auch Herdenimmunität nicht erreicht werden kann.

Tabelle 2.15: Grundimmunisierung gegen Rotaviren in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en)* in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)*		
	0	1	2	0	1	2
2014	39,6	6,2	54,3	23.233	3.618	31.852
2015	31,1	5,5	63,4	17.486	3.098	35.644

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Anmerkung: Die Impfung gegen Rotaviren ist erst seit August 2013 von der STIKO empfohlen und seit dem 20. Dezember 2013 Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

2.8.4 Masern

Die Diskussion über Impfungen ist aktuell vor allem eine Diskussion über die Impfung gegen Masern. Die Einführung einer Masern-Impfpflicht für Kinder und Mitarbeiter in Kitas, Schulen, Arztpraxen und Krankenhäusern ist geplant (BMG, 2019). Der Bundesgesundheitsminister sieht vor, nicht geimpfte Kinder vom Kita-Besuch auszuschließen und Bußgelder bis zu 2.500 Euro für Missachtung der Impfpflicht zu verhängen. Was ist der Hintergrund, wie sind die aktuellen Impfraten und welche Aspekte sind bei der Einführung einer Impfpflicht zu bedenken?

Masern: keine harmlose Kinderkrankheit!

Masern gehören zu den ansteckendsten Infektionskrankheiten des Menschen. Nicht-immune Menschen infizieren sich bei Kontakt mit Masernerkrankten mit einer 90-prozentigen Wahrscheinlichkeit. In Gemeinschaften ohne Masernimmunität infiziert ein Erkrankter im Durchschnitt 9 bis 18 andere Menschen (Moss, 2017). Masern werden durch Tröpfcheninfektion beim Sprechen, Husten oder Niesen übertragen. Masernviren in Aerosolen bleiben zwei Stunden in der Luft infektiös. Die Infektion führt praktisch immer zu einer Erkrankung, wobei Infizierte bereits vor Beginn der Symptomatik ansteckend sind (Moss, 2017). Die höchste Erkrankungshäufigkeit findet sich bei Kindern bis zu zwei Jahren. Die Masern-Impfung kann erst ab dem neunten Lebensmonat erfolgen, da von der Mutter übertragene Antikörper im ersten Lebensjahr die Impfviren neutralisieren können und keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Masern-Impfung für Kinder unter neun Monaten vorhanden sind. Kinder im ersten Lebensjahr sind daher auf einen Schutz durch eine ausreichende Impfquote in der Bevölkerung („Herdenimmunität“) angewiesen. Aber nicht nur Kinder im ersten Lebensjahr sind auf Herdenimmunität gegen Masern angewiesen. Auch Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr sind durch Maserninfektion gefährdet. Dies sind zum Beispiel Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die biologische Arzneimittel erhalten, welche die Immunabwehr schwächen, oder Patienten mit Tumorerkrankungen, die eine medikamentöse Tumortherapie erhalten. So hat ein masernerkranktes Kind in einer onkologischen Klinik in Shanghai 23 weitere Kinder infiziert. Von diesen entwickelte jedes zweite schwere Komplikationen und jedes fünfte erkrankte Kind verstarb an den Komplikationen der Masern (Ge et al., 2017).

Ein Masernerkrankter
infiziert im Durchschnitt
9 bis 18 andere Menschen.

Masern zählen zu den
Infektionskrankheiten
mit den höchsten
Komplikationsraten.

Masern zählen zu den Infektionskrankheiten mit den höchsten Komplikationsraten. Insbesondere kleine Kinder sind betroffen. Eine von 1.000 Erkrankungen führt zu einer post-infektiösen Enzephalitis (Gehirnentzündung). 10 bis 20 Prozent der Betroffenen sterben daran, weitere 20 bis 30 Prozent behalten neurologische Schäden zurück. 60-mal häufiger als die Enzephalitis tritt die Pneumonie als Komplikation der Masernerkrankung auf, die ebenfalls häufig schwer und nicht selten tödlich verläuft (Moss, 2017; Bester, 2016; Arenz et al., 2009). Weiterhin tritt sechs bis acht Jahre nach Masernerkrankung mit einer Häufigkeit von 1:10.000 Erkrankungen eine dann tödlich verlaufende subakute sklerosierende Panenzephalitis auf – eine Ausbreitung der Entzündung auf das gesamte Gehirngewebe (Buchanan & Bonthius, 2012).

Die Häufigkeit der Masernerkrankung nimmt zu

In Europa sind in 2018
15-mal so viele Masern-
erkrankungen aufge-
treten wie in 2016.

In Europa sind in 2018 15-mal so viele Masernerkrankungen aufgetreten wie in 2016 oder dreimal so viele wie in 2017 (Thornton, 2019). In den ersten drei Monaten des Jahres 2019 sind mehr als dreimal so viele Masernerkrankungen aufgetreten wie im gleichen Zeitraum 2018. In 2017 sind nach Schätzungen der WHO 110.000 Menschen an Masern verstorben, vor allem Kinder unter einem Jahr sind betroffen (WHO). In Europa gab es 2018 in zehn Ländern Todesfälle durch Masern (Muscat et al., 2019). Von Oktober 2018 bis April 2019 sind in Madagaskar 1.205 Menschen an Masern gestorben, das heißt jeder Tausendste der 117.075 in Madagaskar an Masern Erkrankten (WHO, 2019a).

Masernerkrankungen traten auch unter BARMER-versicherten Kindern und Jugendlichen auf. Es wurde analysiert, wie häufig bei ihnen eine Masernerkrankung (ICD-10-Kode B05) als ambulante, vom Arzt als gesichert gekennzeichnete Diagnose und/oder stationäre Entlassungsdiagnose kodiert wurde. Es zeigte sich eine Häufigkeit von 3,8 bis 12,5 Erkrankungsfällen pro 100.000 Versicherte bis 18 Jahre in den betrachteten Jahren. Daten für die Jahre 2018 und 2019 liegen noch nicht vor, so dass nicht geklärt werden kann, ob in und seit 2018 eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit auch bei BARMER-Versicherten zu beobachten ist.

Tabelle 2.16: Häufigkeit kodierter Masernfälle bei bis 18-jährigen BARMER-Versicherten in den Jahren 2010 bis 2017

Jahr	Versicherte bis 18 Jahre	Masernfälle bei bis 18-Jährigen	
		Anzahl	pro 100.000
2010	1.388.317	113	8,1
2011	1.382.897	172	12,5
2012	1.375.386	52	3,8
2013	1.361.652	135	9,9
2014	1.351.250	58	4,3
2015	1.320.708	152	11,5
2016	1.280.702	53	4,1
2017	1.253.730	66	5,2

Quelle: BARMER-Daten 2017; kodierte Masernerkrankung (ICD-10-Kode B05); mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose und/oder eine stationäre Hauptdiagnose

Impfung gegen Masern: gut verträglich und hoch wirksam

Die Impfung hat seit der Jahrtausendwende weltweit etwa 21 Millionen Todesfälle durch Masern verhindert (Dabbagh et al., 2018). Da der Mensch der einzige Wirt des Masernvirus ist, besteht die Möglichkeit, die Erkrankung durch flächendeckende Impfung auszurotten. Dieses Ziel hatte die WHO für Europa zunächst für 2015 gesetzt, musste es jedoch wegen unzureichender Impfraten auf 2020 verschieben. In Anbetracht der aktuellen Erkrankungszahlen und dem Auftreten von größeren Ausbrüchen in Ländern, in denen Masern als ausgerottet galten – wie beispielsweise den USA –, erscheint eine Ausrottung der Masern unrealistisch (Muscat et al., 2019). Dabei ist die Impfung gegen Masern hoch wirksam und sicher: 93 Prozent der Geimpften haben nach der ersten und 97 Prozent nach der im Abstand von mindestens vier Wochen erfolgenden zweiten Impfung Schutz gegen die Erkrankung (Bester, 2016; Wichmann & Ultsch, 2013). Nach Empfehlung der STIKO soll die erste Impfung mit 11 bis 14 Monaten und die zweite Impfung mit 15 bis 23 Monaten erfolgen. Milde Reaktionen wie Fieber (bis zu 15 Prozent) und Hauthausschlag (bis zu fünf Prozent) sind häufig, ernstere Komplikationen sind sehr selten. Eine Enzephalitis wurde zwar bei 1:1.000.000 der Geimpften beobachtet, ob hier ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung besteht oder die Erkrankung zufällig in zeitlicher Nähe zur Impfung auftrat, ist aber unklar (USA, 2018). Selbst in diesem Fall wäre

Die Impfung gegen Masern ist hoch wirksam und sicher.

die Inzidenz tausendfach geringer als bei der Masernerkrankung (Koskineni & Vaheri, 1989; Jorch et al., 1984).

Impfquote gegen Masern: Methodische Unterschiede der Ermittlung beachten!

Welcher Anteil der Kinder wird nun in Deutschland gegen Masern geimpft? Das Robert Koch-Institut (RKI) stellt dazu im Epidemiologischen Bulletin Nr. 18 vom 02. Mai 2019 fest: Die Impfquote für die erste Masern-Impfung lag 2017 im Bundesdurchschnitt bei 97,1 Prozent, die Quote für die zweite Masern-Impfung bei 92,8 Prozent. Die regional niedrigste Impfquote für die zweite Masern-Impfung findet das RKI in Baden-Württemberg mit 89,1 Prozent (RKI, 2019). Das RKI sieht die oben genannten Daten der Schuleingangsuntersuchungen in guter Übereinstimmung mit den Daten aus der KiGGS-Studie (Poethko-Müller et al., 2019). Tatsächlich liegen die Impfquoten gegen Masern aber deutlich niedriger: Bei Schuleingangsuntersuchungen wird die Impfquote praktisch ausschließlich auf Basis vorgelegter Impfpässe bestimmt. Bei den Schuleingangsuntersuchungen 2017, die das RKI im Epidemiologischen Bulletin 2019 vorstellt, legten 8,4 Prozent der Kinder keinen Impfpass vor und wurden damit nicht berücksichtigt. Kinder, die überhaupt nicht geimpft wurden, haben natürlich keinen Impfpass, und Studien zeigen, dass die Impfquote bei Kindern, die einen Impfpass vorlegen, höher ist als bei Kindern, die das nicht tun beziehungsweise können (Poethko-Müller & Mankertz, 2011).

8,4 Prozent der Kinder ohne Impfpass wurden bei Schuleingangsuntersuchungen nicht berücksichtigt.

Auch KiGGS überschätzt die Impfquote.

Auch KiGGS überschätzt die Impfquote: KiGGS ist Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am RKI und beinhaltet unter anderem wiederholt durchgeführte, für Deutschland repräsentative Querschnittserhebungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. Die Impfquoten werden ebenfalls auf Basis von Impfpässen erhoben und die Studienteilnahme ist freiwillig. Nur 41,5 Prozent der Angesprochenen, das heißt noch nicht einmal jeder Zweite, hat Auskunft gegeben (Poethko-Müller et al., 2019). Die Überschätzung der Impfquoten trifft auch für die KV-Impfsurveillance zu: Bei der KV-Impfsurveillance, bei der das RKI in Kooperation mit den kassenärztlichen Vereinigungen Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung auswertet, werden bei der Quotenberechnung nicht geimpfte Kinder nicht berücksichtigt und die Impfquote wird infolgedessen überschätzt (Rieck, 2018).

Die Ermittlung von Impfquoten bei BARMER-versicherten Kindern ermöglicht im Gegensatz zu den vom RKI aufgeführten Studien auch die Kinder zu berücksichtigen, die gar nicht geimpft wurden. Die nachfolgenden Analysen BARMER-Versicherter unterscheiden sich also in einem wichtigen Punkt: Analysiert werden die Daten zu ALLEN bei der BARMER versicherten Kindern, unabhängig von der Existenz eines Impfpasses und unabhängig von der Bereitschaft zur Teilnahme an einer Umfrage. Insofern zeichnen die dargestellten Daten ein realistischeres Bild der tatsächlichen Masern-Impfquote.

Die BARMER-Analysen berücksichtigen auch Kinder, die gar nicht geimpft wurden.

Masern-Impfquote von BARMER-Versicherten in den ersten zwei, vier und sechs Lebensjahren

Entsprechend den Impfempfehlungen der STIKO soll die Grundimmunisierung gegen Masern mit einer zweimaligen Impfung Ende des zweiten Lebensjahres abgeschlossen sein. Die nachfolgende Tabelle zeigt den Anteil der gegen Masern geimpften Kinder in den ersten beiden Lebensjahren für die Geburtskohorten 2010 bis 2015 an. Hierbei wird differenziert dargestellt, welcher Anteil der Kinder keine, eine oder zwei Impfungen gegen Masern erhalten hat.

Es zeigt sich, dass der Anteil der Kinder mit mindestens einer Impfung gegen Masern in den ersten beiden Lebensjahren von 90,6 Prozent bei in 2010 geborenen Kindern auf 92,5 Prozent bei in 2015 geborenen Kindern gestiegen ist. Auch die Auswertung der vollständigen Immunisierung, das heißt von Kindern mit zwei Impfungen gegen Masern, zeigt, dass der Anteil von 73,8 Prozent auf 78,9 Prozent gestiegen ist, aber noch deutlich unter der angestrebten Impfquote von 95 Prozent liegt. Wertet man alle Bundesländer ohne Sachsen – wegen der dort abweichenden Impfempfehlung – aus, wird auch dann für die vollständige Immunisierung nur eine Impfquote von 76,0 Prozent für die Geburtskohorte 2010 und von 80,5 Prozent für die Geburtskohorte 2015 erreicht. Der Anteil der nicht geimpften Kinder ist über die Jahre erfreulicherweise kontinuierlich zurückgegangen.

Die Masernimpfquote liegt mit 80,5 Prozent noch deutlich unter der angestrebten Impfquote von 95 Prozent.

Tabelle 2.17: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
	keine	1	2*	keine	1	2*
2010	9,4	16,8	73,8	5.484	9.779	42.999
2011	8,7	16,4	74,9	4.975	9.446	43.026
2012	8,4	16,6	75,0	4.880	9.652	43.683
2013	7,3	14,5	78,3	4.265	8.510	45.995
2014	7,8	14,1	78,1	4.567	8.283	45.853
2015	7,5	13,7	78,9	4.193	7.693	44.342

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

Tabelle 2.18: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten vier Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
	keine	1	2*	keine	1	2*
2010	6,8	9,2	84,0	3.532	4.813	43.749
2011	5,8	8,3	85,9	2.961	4.227	43.740
2012	5,5	8,2	86,3	2.811	4.153	43.913
2013	5,2	7,3	87,4	2.697	3.766	44.992

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des vierten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 52.094), 2011 (N = 50.928), 2012 (N = 50.877), 2013 (N = 51.455)

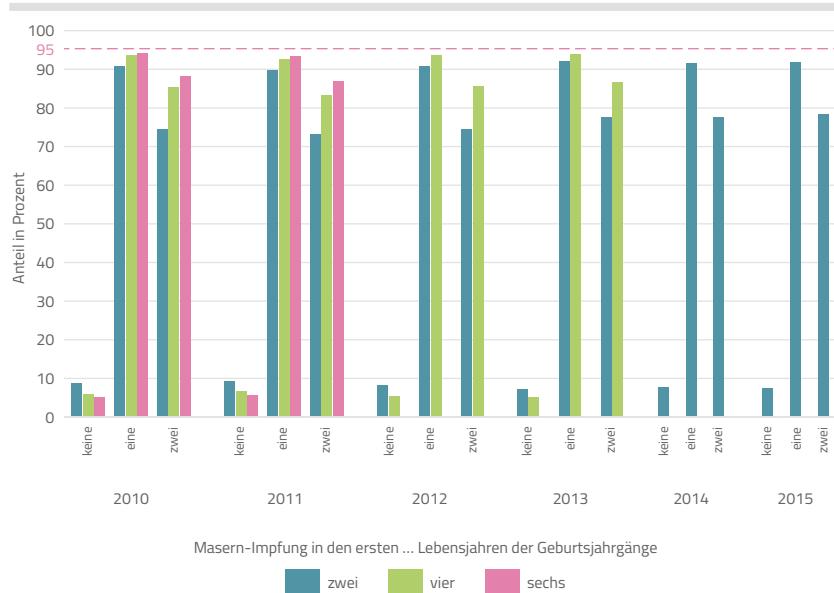
Tabelle 2.19: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten sechs Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
	keine	1	2*	keine	1	2*
2010	5,9	6,4	87,6	2.780	3.011	41.070
2011	5,2	5,9	88,8	2.393	2.718	40.669

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 46.861), 2011 (N = 45.780)

Abbildung 2.14: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder



Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten, vierten beziehungsweise sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder. Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt.

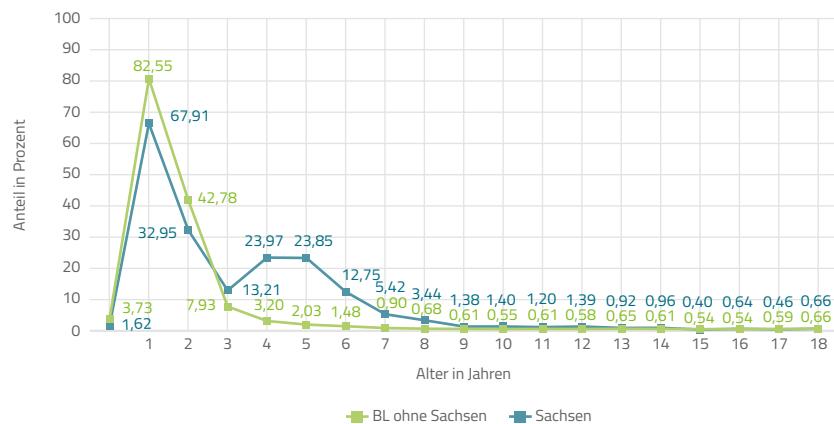
Wie die Analysen zeigen, erfolgen bei nicht zeitgerecht geimpften Kindern in den Folgejahren Nachimpfungen. Jedoch selbst im Alter von sechs Jahren haben 2011 geborene Kinder nur zu 88,8 Prozent eine vollständige Immunisierung gegen Masern. Die vom RKI publizierte Impfquote bei den Schuleingangsuntersuchungen, die je nach Bundesland bei den vier- bis siebenjährigen Kinder durchgeführt werden, von 92,8 Prozent (RKI, 2019) überschätzt die vollständige Immunisierung gegen Masern deutlich.

In keinem der betrachteten Jahrgänge wird die notwendige Impfquote von über 95 Prozent für Herdenimmunität erreicht.

Die Auswertung zeigt eindrücklich, dass in keinem der betrachteten Jahrgänge die notwendige Impfquote von über 95 Prozent für Herdenimmunität und Unterbrechung der Masernverbreitung erreicht worden ist. Das gilt sowohl für die zeitgerechte Impfung in den ersten beiden Lebensjahren als auch für die Impfquoten im Alter der Einschulung. Zwar ist eine leichte Verbesserung der Impfquote von 74 Prozent auf 79 Prozent bei der Impfung in den ersten beiden Lebensjahren über fünf Jahre zu beobachten, diese reicht jedoch bei weitem nicht aus, um Herdenimmunität zu bewirken oder die Ausrottung der Masern zu ermöglichen.

Nachfolgend wird dargestellt, in welchem Lebensalter bei der BARMER versicherte Kinder und Jugendliche gegen Masern geimpft worden sind. Dabei wird das Bundesland Sachsen separat gezeigt, da hier die zweite Masern-Impfung nicht mit 15 bis 23 Lebensmonaten, sondern frühestens zur U8 (46.–48. Lebensmonat) bis spätestens oder zur Schulaufnahmeuntersuchung empfohlen wird. Es zeigt sich, dass in Sachsen dadurch deutlich später als in den anderen Bundesländern und auch noch nach dem Einschulungsalter geimpft wird.

Abbildung 2.15: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Masern-Impfung im Jahr 2017 nach Lebensalter für alle Bundesländer ohne Sachsen und für Sachsen



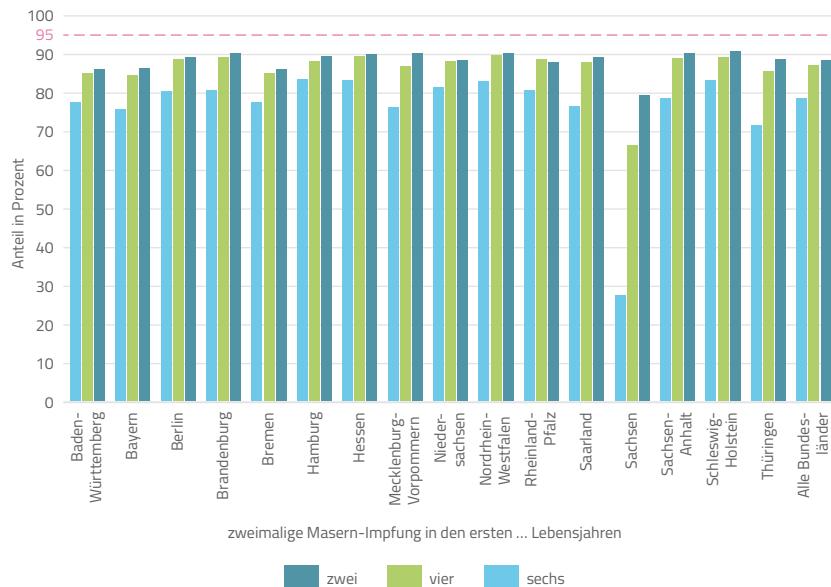
Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2017 (Bundesländer [BL] ohne Sachsen, N = 1.208.436, Sachsen, N = 45.295) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2017

Die Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen können bis zum vollendeten 17. Lebensjahr nachgeholt werden. Bei Masern, wie bei Mumps, erfolgten nach dem Einschulungsalter (außer in Sachsen) praktisch keine Impfungen mehr. In Anbetracht der unzureichenden Impfquote ist dies ein unbefriedigender Zustand.

Bei MMR erfolgten nach dem Einschulungsalter praktisch keine Nachimpfungen.

Bei den Bundesländern hat, abgesehen von Sachsen, Thüringen mit 71,9 Prozent die niedrigste vollständige Impfquote bei den zweijährigen Kindern, Bayern mit 84,8 Prozent bei den vierjährigen Kindern und Baden-Württemberg mit 86,4 Prozent bei den sechs-jährigen Kindern. Bei den Schuleingangsuntersuchungen berichtet das RKI ebenfalls für Baden-Württemberg die regional niedrigste Impfquote (RKI, 2019). Die Impfquote sächsischer Kinder hinkt auch im Einschulungsalter deutlich hinter den anderen Bundesländern her. Immerhin erfolgen hier noch in den Grundschuljahren Nachimpfungen, wie oben gezeigt, aber die Kinder bleiben lange unzureichend vor Erkrankung geschützt.

Abbildung 2.16: Vollständige Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Bundesländern



Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten, vierten beziehungsweise sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder mit Angabe zum Bundesland; Impfung in den ersten zwei Lebensjahren, Geborene 2015 (N = 55.989), Impfung in den ersten vier Lebensjahren, Geborene 2013 (N = 51.206), Impfung in den ersten sechs Lebensjahren, Geborene 2011 (N = 45.471)

Tabelle 2.20: Vollständige Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Bundesländern

Bundesland	Anteil Kinder mit zweimaliger Impfung gegen Masern in den ersten ... Lebensjahren in Prozent		
	zwei	vier	sechs
Baden-Württemberg	77,8	85,3	86,4
Bayern	76,0	84,8	86,6
Berlin	80,7	89,1	89,4
Brandenburg	80,8	89,4	90,5
Bremen	77,7	85,3	86,5
Hamburg	83,8	88,6	89,9
Hessen	83,4	89,8	90,3
Mecklenburg-Vorpommern	76,4	87,2	90,5
Niedersachsen	81,6	88,5	88,8
Nordrhein-Westfalen	83,3	90,0	90,6
Rheinland-Pfalz	80,9	89,0	88,2
Saarland	76,8	88,1	89,6
Sachsen	27,5	66,5	79,7
Sachsen-Anhalt	78,9	89,3	90,5
Schleswig-Holstein	83,4	89,4	91,0
Thüringen	71,9	85,9	88,9
Alle Bundesländer	78,9	87,4	88,8

Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten, vierten beziehungsweise sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder mit Angabe zum Bundesland; Impfung in den ersten zwei Lebensjahren, Geborene 2015 (N = 55.989), Impfung in den ersten vier Lebensjahren, Geborene 2013 (N = 51.206), Impfung in den ersten sechs Lebensjahren, Geborene 2011 (N = 45.471)

Masern sind keine harmlose Kinderkrankheit, auch wenn manche Impfgegner sie dafür halten. Zudem ist die Impfung millionenfach verabreicht worden und Nebenwirkungen sind genau bekannt und quantifiziert. Es stellt sich damit die Frage, ob bei einer so eindeutigen Risiko-Nutzen-Konstellation die Fürsorgepflicht der Eltern für ihre Kinder es nicht bereits erfordert, die Immunisierung gegen Masern durchführen zu lassen.

Eine Durchimpfungsrate von mehr als 95 Prozent ist erforderlich.

Impfpflicht von Kindern löst nicht das Problem der Impflücken bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Was ist bei der Einführung einer Impfpflicht gegen Masern zu bedenken?

Anfang 2019 hat die WHO die Impfverweigerung auf die Liste der zehn größten Bedrohungen der Weltgesundheit gesetzt (WHO, 2019b). Dies führt zur Frage, ob die Einführung einer Impfpflicht gerechtfertigt ist. Ethische Rechtfertigung und Angemessenheit einer Impfpflicht sind dazu durch Öffentlichkeit und Politik zu beurteilen. Die Effekte der 2015 durch das Präventionsgesetz eingeführten Beratungspflicht von Eltern zu vollständigen, altersgemäßen, nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission durchzuführenden Impfungen bei Kita-Aufnahme sind bisher nicht untersucht und publiziert worden. Inwieweit eine konsequente Umsetzung erfolgt, ist ebenfalls unklar. Erkenntnisse dazu wären hilfreich, um zu diskutieren, welche gewünschten und unerwünschten Effekte die Einführung der Impfpflicht gegen Masern haben kann. Gewünscht und essentiell für den Schutz von Säuglingen bis zu neun Monaten, die noch nicht geimpft werden können, und von Menschen mit eingeschränkter Immunabwehr wäre eine Steigerung der Durchimpfungsrate auf mehr als 95 Prozent. Bei – wie offensichtlich geplant – konsequenter Durchsetzung der Impfpflicht könnte dies bezüglich der dann impfpflichtigen Kinder gelingen. Nicht selten – siehe hierzu auch den Expertenbeitrag von MacDonald in diesem Report – kommt es aber als Folge der Einführung einer Impfpflicht zu einer Zunahme der Anzahl aus medizinischen Gründen nicht zu Impfender (Delamater et al., 2017). Die präzise Definition von akzeptierten medizinischen Kontraindikationen ist daher wichtig. Ungelöst ist zudem das Problem der Impflücken bei Jugendlichen und Erwachsenen. Eine Stichprobenuntersuchung zeigt, dass nur 64 Prozent der 24- bis 30-Jährigen und 32 Prozent der 31- bis 42-Jährigen zwei Masern-Impfungen erhalten haben (Bitzegio et al., 2019). Der hohe Anteil von bis zu 30 Prozent der 20- bis 39-Jährigen an den Masernerkrankungen weist auf die Bedeutung dieser Immunitätslücken hin (RKI, 2017). Ein weiterer Aspekt ist, dass die Einführung einer verpflichtenden Impfung gegen Masern sich ungünstig auf die Akzeptanz weiterhin freiwilliger Impfungen auswirken kann. Dies hat in Frankreich und Italien dazu geführt, dass die Anzahl verpflichtender Impfungen erhöht worden ist (Ward et al., 2018; Ricciardi et al., 2018). Ein lösbares, aber aktuell bestehendes Problem ist zudem, dass seit 2012 in Deutschland kein monovalenter Impfstoff gegen Masern mehr im Markt ist. Auch bei Einführung einer Impfpflicht gegen Masern müssen daher begleitende Maßnahmen ergriffen werden, um die Wichtigkeit der Impfung und auch die gleichermaßen bestehende Wichtigkeit weiterhin freiwilliger

Impfungen zu vermitteln. Der Hinweis, dass die Impfung nicht nur den Geimpften schützt, sondern auch Menschen, die aus medizinischen Gründen (noch) nicht geimpft werden dürfen, könnte helfen, die Impfbereitschaft zu erhöhen (Bohm et al., 2019). Wie im Expertenbeitrag von MacDonald erläutert, ist festzustellen: Es gibt keine einfache Lösung für ein komplexes Problem.

2.8.5 Mumps

Mumps ist eine Virusinfektion, die in jedem Lebensalter auftreten kann. Ein Drittel der Erkrankungen verläuft subklinisch, das heißt ohne vom Patienten wahrgenommene Symptome. Dies trifft insbesondere bei Kindern unter zwei Jahren zu. Typisch für Mumps ist die Schwellung der Speicheldrüsen (Hviid et al., 2008). Das typische Erkrankungsalter lag vor Einführung der Impfung zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr, heute sind Erkrankte im Durchschnitt deutlich älter, wobei die höchste Erkrankungsinzidenz bei 20- bis 24-jährigen Menschen gefunden wird. Dies ist insofern problematisch, als Komplikationen mit zunehmendem Erkrankungsalter häufiger auftreten, wobei vor allem Männer betroffen sind. Meningitis, Enzephalitis, Pankreatitis und bleibende Schwerhörigkeit können die Folge sein. Beim erwachsenen Mann ist eine Entzündung des Hodens (Orchitis) mit Hodenatrophie eine häufige und gefürchtete Komplikation (Gupta et al., 2005; Russell & Donald, 1958). Innerhalb von acht Jahren (2010 bis 2017) ist die Anzahl der kodierten Mumpsfälle bei bis 18-jährigen BARMER-Versicherten um 67 Prozent auf 4,8 Erkrankungen pro 100.000 Versicherte dieser Altersgruppe zurückgegangen.

Meningitis, Enzephalitis, Pankreatitis, Schwerhörigkeit und Hodenentzündung können als Folge von Mumps auftreten.

Tabelle 2.21: Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Mumpserkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017

Jahr	Versicherte bis 18 Jahre	Mumpsfälle bei bis 18-Jährigen	
		Anzahl	pro 100.000
2010	1.388.317	204	14,7
2011	1.382.897	194	14,0
2012	1.375.386	162	11,8
2013	1.361.652	123	9,0
2014	1.351.250	93	6,9
2015	1.320.708	75	5,6
2016	1.280.702	74	5,8
2017	1.253.730	61	4,8

Quelle: BARMER-Daten 2017; kodierte Mumpserkrankung (ICD-10-Kode B26): Mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose und/oder eine stationäre Hauptdiagnose

[Finnland hat Mumps durch Impfung ausgerottet.](#)

Die Mumps-Impfung schützt nicht nur den Geimpften, sondern kann bei mehr als 95 Prozent Impfrate Herdenschutz bewirken und – da der Mensch das einzige Erregerreservoir der Mumpsviren ist – die Erkrankung ausrotten. In Finnland ist dies gelungen, seit 2000 werden dort keine Mumpserkrankungen mehr beobachtet (Vandermeulen et al., 2009). In Deutschland sind wir davon leider weit entfernt.

1976 hat die STIKO erstmals die Mumps-Impfung empfohlen, seit 2001 empfiehlt sie die erste Immunisierung im Alter von 11 bis 14 Monaten und eine zweite Mumps-Impfung im Alter von 15 bis 23 Monaten. Die Impfung erfolgt mit einem Kombinationsimpfstoff und kann bis zum vollendeten 17. Lebensjahr nachgeholt werden.

[Die Impfrate gegen Mumps liegt unter 80 Prozent.](#)

Die Analysen auf Basis der Krankenkassendaten zeigen, dass zu keinem Zeitpunkt bei den BARMER-versicherten Kindern eine Durchimpfungsrate von 80 Prozent erreicht worden ist. Bei einem von acht Kindern, die die erste Immunisierung erhalten, wird die zweite Impfung nicht durchgeführt.

Tabelle 2.22: Grundimmunisierung gegen Mumps in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
	0	1	2*	0	1	2*
2010	9,6	16,7	73,7	5.572	9.725	42.965
2011	8,8	16,4	74,8	5.045	9.408	42.994
2012	8,5	16,5	75,0	4.961	9.612	43.642
2013	7,4	14,4	78,2	4.378	8.437	45.955
2014	7,9	14,0	78,1	4.627	8.246	45.830
2015	7,5	13,7	78,8	4.215	7.680	44.333

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

Die Analyse der Impfzeitpunkte zeigt, dass die grundsätzlich mögliche und empfohlene Nachimpfung ebenfalls nicht in Anspruch genommen wird. Bei Mumps erfolgen nach dem Einschulungsalter praktisch keine Impfungen mehr. Das Impfverhalten hat sich im Vergleich zu 2010 nur wenig verändert.

Abbildung 2.17: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Mumps-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 beziehungsweise 2017

Die ungenügende Häufigkeit von Mumps-Impfungen ist nicht nur für die unzureichend geschützten Kinder ein vermeidbares Risiko. Auch die jetzt häufiger erkrankenden Erwachsenen sind wegen der höheren Komplikationsrate im Vergleich zu Kindern relevant gefährdet. Hinzu kommt, dass die Immunität nach Impfung offensichtlich im Laufe der Zeit zurückgeht, so dass bei Mumpsausbrüchen auch Erwachsene mit abgeschlossener Grundimmunisierung, das heißt mit zwei erfolgten Impfungen, betroffen sein können (Whelan et al., 2010). Es gibt also zahlreiche gute Gründe, eine flächendeckende Impfung gegen Mumps anzustreben und auch in Deutschland die Erkrankung auszurotten.

2.8.6 Röteln

Röteln ist eine vor allem durch Tröpfcheninfektion übertragene Viruserkrankung mit einem in der zweiten Krankheitswoche auftretenden typischen Hautausschlag: einem kleinfleckigen makulösen oder makulopapulösen Exanthem. Es können Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen, ein leichter Katarrh der oberen Luftwege oder eine Konjunktivitis auftreten. Etwa 50 Prozent der Infektionen im

Kindesalter verlaufen asymptomatisch. Ansteckend sind Erkrankte bereits in der Woche vor Auftreten des Hauausschlages sowie asymptomatisch Erkrankte, wodurch die Übertragung der Röteln begünstigt und eine Expositionsprophylaxe Ungeimpfter unmöglich gemacht wird. Abgesehen von einer selten auftretenden Meningoenzephalitis als neurologische Komplikation mit einer Letalität von 20 Prozent ist der Verlauf der Erkrankung meist gutartig.

Bei BARMER-versicherten Kindern und Jugendlichen ist die Zahl von kodierten Rötelnernkrankungen von 2010 zu 2017 um sieben Prozent zurückgegangen. Trotzdem gab es 2017 noch 80 Erkrankungsfälle, entsprechend einer Häufigkeit von 6,4 Erkrankungen pro 100.000 Kinder und Jugendliche.

Die Gefährlichkeit der Rötelninfektion liegt in dem Risiko der Schädigung des Embryos beziehungsweise Fetus bei Erkrankung schwangerer Frauen.

Tabelle 2.23: Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Rötelnernkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017

Jahr	Versicherte bis 18 Jahre	Rötelnfälle bei bis 18-Jährigen	
		Anzahl	pro 100.000
2010	1.388.317	348	25,1
2011	1.382.897	264	19,1
2012	1.375.386	218	15,9
2013	1.361.652	187	13,7
2014	1.351.250	124	9,2
2015	1.320.708	74	5,6
2016	1.280.702	57	4,4
2017	1.253.730	80	6,4

Quelle: BARMER-Daten 2017; kodierte Rötelnernkrankung (ICD-10-Kode B06): mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose und/oder eine stationäre Hauptdiagnose

Die Gefährlichkeit der Rötelninfektion liegt in dem Risiko der Schädigung des Embryos beziehungsweise Fetus bei Erkrankung schwangerer Frauen. Art und Schweregrad der Schädigung hängen vor allem vom Zeitpunkt der Infektion ab. Bei Infektion im ersten Drittel der Schwangerschaft kommt es bei 90 Prozent der ungeborenen Kinder zu bleibender Schädigung, aber auch zu Spontanabort oder Frühgeburt. Bei Infektion während des zweiten Trimenons wird jedes dritte ungeborene Kind bleibend geschädigt. Das

Vollbild des kongenitalen Rötelnzyndroms umfasst Defekte des Herzens, der Augen, Innenohrtaubheit, Enzephalitis, Myokarditis und Mikrozephalie. Postnatal können Gedeihstörung, Retardierung oder Verhaltensauffälligkeiten als Folge der Rötelninfektion auftreten (Dewan & Gupta, 2019).

Ziel der Impfempfehlung ist die Verhinderung des kongenitalen Rötelnzyndroms.

Ziel der Impfempfehlung ist die Verhinderung des kongenitalen Rötelnzyndroms (CRS): 1964 bis 1965 wurden während einer Rötelnepidemie in den USA 20.000 Kinder mit kongenitalem Rötelnzyndrom geboren und weitere 8.000 verstarben daran (Dewan & Gupta, 2019). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte daher das Ziel formuliert, die Röteln und das kongenitale Rötelnzyndrom zu eliminieren, und konnte eine Verringerung der Rötelninfektionen um 97 Prozent von 2000 bis zu 2016 erreichen. Eine hohe Impfquote von mindestens 95 Prozent ist eine entscheidende Voraussetzung für das Erreichen des Eliminationsziels (Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection, WHO European Region strategic plan 2005–2010). Rückläufige Impfzahlen aber gefährden die Zielerreichung: 513 Erkrankungsfälle in Europa im letzten Jahr unterstreichen dies. Bei der vor allem zu schützenden Personengruppe der Schwangeren besteht eine Kontraindikation für die Röteln-Impfung, so dass Kinder und gegebenenfalls auch Frauen im gebärfähigen Alter vor Eintritt einer Schwangerschaft geimpft werden sollten.

In der Bundesrepublik wurde die Röteln-Impfung 1974 eingeführt. Sie wird seit 1980 als Kombinationsimpfung mit Masern und Mumps (MMR) empfohlen. Seit 1991 wird für Kinder eine zweimalige MMR-Impfung empfohlen. Seit 2001 gilt die Altersempfehlung von 11 bis 14 Monaten für die erste Impfdosis. Die zweite Impfdosis sollte mit einem Mindestabstand von vier Wochen im zweiten Lebensjahr gegeben werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter soll der Nachweis von zwei Röteln-Impfungen erbracht werden. Für in der Kindheit ungeimpfte Frauen im gebärfähigen Alter und für Frauen mit unklarem Impfstatus wird das Nachholen von zwei Röteln-Impfungen im Abstand von mindestens vier Wochen empfohlen. Einmal geimpfte Frauen sollen eine zweite Impfung erhalten, da der Impfschutz bei einmaliger Impfung unsicher ist: Bei Untersuchungen im Rahmen eines Rötelnausbruchs in den Niederlanden und Kanada war etwa ein Prozent der Erkrankten einmalig gegen Röteln geimpft (Hahne et al., 2009); bei einem Röteln ausbruch in Österreich 2009 waren zehn Prozent der Erkrankten einmalig geimpft. Zweimal geimpfte Personen waren nicht unter den Erkrankten (Kasper et al., 2010). Einzelfälle der Erkrankung von einmalig geimpften Frauen an Röteln mit nachfolgend auftretender Rötelnembryopathie sind beschrieben (Ushida et al., 2003).

Röteln-Impfung bei Mädchen in den ersten zwei, vier und sechs Lebensjahren

Da zur Vermeidung der Rötelnembryopathie wichtig ist, dass Frauen, wenn sie schwanger werden, einen vollständigen Röteln-Impfschutz haben, wurde die Impfquote der Röteln-Impfung speziell für Mädchen ausgewertet. Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der STIKO sollte die Immunisierung gegen Rötelninfektion durch zweimalige Impfung bis zum Ende des zweiten Lebensjahres abgeschlossen sein. Es wurde daher analysiert, welcher Anteil der BARMER-versicherten Mädchen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine vollständige, partielle oder keine Impfung gegen Röteln erhalten hat. Außerdem wurde analysiert, ob sich die relativen Häufigkeiten der Röteln-Impfung im Zeitverlauf verändert haben. Die Ergebnisse zeigen nachfolgende Tabellen: Auch wenn der Anteil vollständig gegen Röteln immunisierter Mädchen von 73,9 Prozent in 2010 auf 78,9 Prozent in 2015 angestiegen ist, war auch in 2017 jedes fünfte Mädchen im Alter von zwei Jahren (Geburtsjahrgang 2015) nicht ausreichend gegen Röteln immunisiert.

2017 war jedes fünfte
Mädchen im Alter von
zwei Jahren nicht aus-
reichend gegen Röteln
immunisiert.

Tabelle 2.24: Grundimmunisierung gegen Röteln in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Mädchen

Geburts-jahr	Anzahl	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
		0	1	2*	0	1	2*
2010	28.725	9,7	16,5	73,9	2.780	4.726	21.219
2011	28.169	8,8	16,1	75,1	2.489	4.522	21.158
2012	28.262	8,7	16,0	75,3	2.449	4.518	21.295
2013	28.734	7,4	14,0	78,6	2.117	4.030	22.587
2014	28.583	8,0	13,6	78,4	2.284	3.891	22.408
2015	27.395	7,5	13,6	78,9	2.059	3.732	21.604

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Mädchen

Die Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen können bis zum vollendeten 17. Lebensjahr nachgeholt werden. Insofern ist es interessant zu untersuchen, inwieweit Defizite der Grundimmunisierung nach Abschluss des zweiten Lebensjahres behoben werden.

Tabelle 2.25: Röteln-Impfung bei Mädchen in den ersten vier Lebensjahren

Geburts-jahr	Anzahl	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
		0	1	2*	0	1	2*
2010	25.639	7,2	9,0	83,8	1.849	2.301	21.489
2011	24.974	6,1	8,0	85,9	1.519	2.000	21.455
2012	24.716	5,8	8,0	86,2	1.431	1.973	21.312
2013	25.136	5,5	7,0	87,5	1.371	1.769	21.996

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des vierten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Mädchen

Tabelle 2.26: Röteln-Impfung bei Mädchen in den ersten sechs Lebensjahren

Geburts- jahr	Anzahl	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
		0	1	2*	0	1	2*
2010	23.026	6,3	6,1	87,5	1.456	1.412	20.158
2011	22.408	5,5	5,7	88,8	1.239	1.267	19.902

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des sechsten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Mädchen

Vom Ende des zweiten bis zum Ende des sechsten Lebensjahres werden von den 2011 geborenen Kindern rund 14 Prozent zusätzlich ausreichend gegen Röteln immunisiert. Die Rate der Grundimmunisierung stieg damit von 75,1 Prozent auf 88,8 Prozent.

Wie die nachfolgende Grafik zeigt, erfolgen nach dem Schuleintritt praktisch keine Röteln-Impfungen mehr. Bei Mädchen wäre wünschenswert, dass vor Eintritt einer (ungeplanten) Schwangerschaft ein vollständiger Impfschutz besteht. Eine Überprüfung des Impfschutzes und Nachimpfung im Teenageralter findet aber offensichtlich nicht statt. Zwischen 2010 und 2017 hat sich hier das Impfverhalten nicht verändert.

Nach dem Schuleintritt
erfolgen praktisch keine
Röteln-Impfungen mehr.

Abbildung 2.18: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Röteln-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 beziehungsweise 2017

2.8.7 Varizellen

Eine Erstinfektion mit dem Varizella-Zoster-Virus, die meist schon im Kindesalter auftritt, äußert sich in Form von Windpocken (Varizellen). Der Mensch ist der einzige Träger des Virus und die Übertragung erfolgt meist über die Abgabe von winzigen Speicheltröpfchen beim Husten, Niesen, Sprechen (Tröpfcheninfektion) oder den direkten Kontakt mit der Flüssigkeit aufgeplatzter Windpocken-Bläschen, die über die Hand in Nase oder Mund gelangt (Schmierinfektion) (Robert Koch-Institut [RKI], 2018e). Mit 750.000 Erkrankungen pro Jahr vor Einführung der Impfung sind Windpocken die häufigste durch Impfung zu verhindernde Erkrankung in Deutschland. Komplikationen werden bei etwa fünf Prozent der Erkrankten beobachtet, eine Krankenhausbehandlung erfolgt wegen Pneumonie oder neurologischer Störungen (Choo et al., 1995; Liese et al., 2008). Die Durchseuchung mit Varizellen lag bei zehnjährigen Kindern vor Einführung der Impfung bei über 90 Prozent, was die hohe Krankheitslast durch Varizellen unterstreicht.

Komplikationen werden bei Varizellen bei etwa 5 Prozent der Erkrankten beobachtet.

2004 sprach die STIKO eine Empfehlung zur allgemeinen Varizellen-Impfung aus. Nach Einführung der Varizellen-Impfung in den USA im Jahr 1995 ging dort die Anzahl von

Varizellenfälle in den folgenden fünf Jahren um 80 Prozent zurück. Dies beobachtete man auch in Deutschland: Von 2005 bis 2012 ist die Zahl der Varizellenfälle um 85 Prozent zurückgegangen, der Rückgang war mit 92 Prozent am stärksten bei den ein- bis vierjährigen Kindern zu beobachten (Siedler & Arndt, 2010). Auch die Komplikationen der Varizellen waren stark rückläufig, wie auch die stationäre Behandlungsbedürftigkeit wegen Varizellen (Siedler & Dettmann, 2014; Spackova et al., 2010). Bei BARMER-versicherten Kindern und Jugendlichen ist die Zahl von kodierten Varizellenerkrankungen von 2010 zu 2017 um 73 Prozent zurückgegangen. Trotzdem gab es 2017 noch 3.691 Erkrankungsfälle, entsprechend einer Häufigkeit von 294 Erkrankungen pro 100.000 Kinder und Jugendliche.

Nach Einführung der Varizellen-Impfung ging die Erkrankungszahl um 85 Prozent zurück.

Tabelle 2.27: Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Varizellenerkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017

Jahr	Versicherte bis 18 Jahre	Varizellenfälle bei bis 18-Jährigen	
		Anzahl	pro 100.000
2010	1.388.317	13.692	986,2
2011	1.382.897	9.840	711,5
2012	1.375.386	8.470	615,8
2013	1.361.652	6.997	513,8
2014	1.351.250	5.944	439,9
2015	1.320.708	4.796	363,1
2016	1.280.702	4.343	339,1
2017	1.253.730	3.691	294,4

Quelle: BARMER-Daten 2017; kodierte Varizellenerkrankung (ICD-10-Kode B01): mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose und/oder eine stationäre Hauptdiagnose

Im Jahr 2009 empfahl die STIKO, statt bis dahin einmalig zweimal gegen Varizellen zu impfen. Bei Kindern, die bisher nur eine Impfung erhalten hatten, sollte die zweite Impfung nachgeholt werden. Die Grundimmunisierung sollte bei der Varizellen-Impfung laut STIKO-Impfplan im Alter von 11 bis 23 Lebensmonaten erfolgen. Eine Nachimpfung kann bis zum vollendeten 17. Lebensjahr erfolgen. Entsprechend sind bei der Varizellen-Impfung von Kindern, die im Jahr 2010 geboren sind, im Kindergarten- und Schulalter Nachimpfungen zu beobachten.

Abbildung 2.19: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Varizellen-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 beziehungsweise 2017

Von 2010 zu 2015 zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Akzeptanz der Varizellen-Impfung. Von initial 67,5 Prozent verbesserte sich die Rate der vollständigen Impfung auf 74,2 Prozent bei 2015 geborenen Kindern, bleibt damit aber dennoch hinter dem Ziel von 95 Prozent zurück.

Tabelle 2.28: Grundimmunisierung gegen Varizellen in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent			Anzahl mit ... Impfung(en)		
	0	1	2*	0	1	2*
2010	18,3	14,2	67,5	10.687	8.268	39.307
2011	18,9	14,0	67,1	10.857	8.047	38.543
2012	17,4	14,1	68,4	10.139	8.232	39.844
2013	16,0	12,0	72,0	9.425	7.048	42.297
2014	15,6	11,8	72,6	9.166	6.935	42.602
2015	14,3	11,5	74,2	8.057	6.445	41.726

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

Für die initial befürchtete Verschiebung von Varizelleninfektionen ins spätere Lebensalter und für das vermehrte Auftreten von Herpes-Zoster-Infektionen findet sich bisher kein Hinweis (Hecht & Siedler, 2017).

2.8.8 Meningokokken

Meningokokken sind gramnegative Bakterien, von denen in Deutschland vor allem die Serogruppe B und C für invasive Erkrankungen verantwortlich sind. Die Übertragung erfolgt als Tröpfcheninfektion. Häufig verlaufen Infektionen asymptomatisch und Meningokokken persistieren im Nasopharynx. Zehn Prozent der gesunden Personen zeigen eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Bereich mit Meningokokken. Nachdem *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Erkrankungen durch Impfung erfolgreich zurückgedrängt werden konnten, sind Meningokokken neben Pneumokokken die häufigsten Erreger invasiver bakterieller Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Bei Meningokokken gibt es einen zweiten Altersgipfel im Jugendalter. Bei invasiver Erkrankung kommt es zu einem schweren Krankheitsbild, das binnen weniger Stunden zum Tode führen kann. Die Letalität wird mit 18 bis 53 Prozent angegeben. Folgeschäden, die das

zentrale Nervensystem betreffen, aber auch Amputation von Gliedmaßen bei fulminanter Sepsis und ausgedehnter Gangrän der Akren gehören zum Krankheitsbild (Yezli, 2018).

In Großbritannien hat die Einführung der Meningokokken-Impfung zu einem Rückgang der Erkrankungsfälle um mehr als 90 Prozent geführt.

Nachdem in Großbritannien die Einführung der Meningokokken-Impfung zu einem Rückgang der Erkrankungsfälle um mehr als 90 Prozent geführt hat, empfahl die STIKO im August 2006 die generelle Impfung von Kindern im zweiten Lebensjahr gegen Meningokokken der Serogruppe C. Ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B stand zu diesem Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Die Meningokokken-C-Impfung soll ab einem Alter von zwölf Monaten erfolgen und kann bis zum vollendeten 17. Lebensjahr nachgeimpft werden.

Die Impfrate gegen Meningokokken in 2015 betrug 83,3 Prozent.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass bereits 2010 79,0 Prozent der Kinder gegen Meningokokken C geimpft wurden. Die Rate der Impfung hat sich bis 2015 auf 83,3 Prozent geringfügig erhöht. Ein Umstand, der die Grundimmunisierung gegen Meningokokken C unterstützt, ist sicherlich die Tatsache, dass eine einzige Impfung zur Grundimmunisierung ausreicht.

Tabelle 2.29: Grundimmunisierung gegen Menigokokken C in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder

Geburtsjahr	Anteil mit ... Impfung(en) in Prozent		Anzahl mit ... Impfung(en)	
	0	1*	0	1*
2010	21,0	79,0	12.236	46.026
2011	18,9	81,1	10.836	46.611
2012	18,6	81,4	10.846	47.369
2013	17,6	82,4	10.327	48.443
2014	17,6	82,4	10.312	48.391
2015	16,7	83,3	9.369	46.859

*Wenn bei einem Kind die für die Grundimmunisierung empfohlene Anzahl von Impfungen erreicht war, wurden weitere Impfungen für die Auswertung nicht berücksichtigt. Quelle: BARMER-Daten 2017; Impfungen im Geburtsjahr bis Ende des zweiten Kalenderjahres nach Geburt in diesem Zeitraum durchgängig versicherter Kinder; Geborene 2010 (N = 58.262), 2011 (N = 57.447), 2012 (N = 58.215), 2013 (N = 58.770), 2014 (N = 58.703), 2015 (N = 56.228)

Die Untersuchung des Alters der Kinder bei Impfung zeigt, dass im Jahr 2010 noch Nachimpfungen bei älteren Kindern durchgeführt wurden. Da die STIKO die Impfung erst 2006 für Kinder im zweiten Lebensjahr generell empfahl, wurden Nachimpfungen von im Kleinkindalter nicht geimpften Kindern durchgeführt. Im Jahr 2017 erfolgte die größte Zahl von Impfung gegen Meningokokken C, wie empfohlen, bei Kleinkindern im zweiten Lebensjahr.

Abbildung 2.20: Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Meningokokken-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Anteil Kinder/Jugendliche bis 18 Jahre 2010 (N = 1.388.317), 2017 (N = 1.253.730) mit mindestens einer Impfung im Jahr 2010 beziehungsweise 2017

Seit Dezember 2013 gibt es in Deutschland einen Impfstoff gegen Meningokokken B. Diese Impfung wird derzeit in Deutschland von der STIKO nicht standardmäßig empfohlen. Aktuell empfiehlt die STIKO die Impfung gegen Meningokokken B zusätzlich zur Impfung gegen Meningokokken C nur für Menschen mit bestimmten Grundkrankheiten.

2.8.9 HPV

Erkrankungen durch humane Papillomaviren (HPV)

Eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) zählt zu den häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten. Eine Infektion mit Niedrigrisiko-HPV-Typen kann zur Ausbildung von Genitalwarzen führen. Diese Warzen sind harmlos, werden aber zumeist als störend empfunden. Dahingegen führt eine Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Typ (zum Beispiel Typ 16 oder 18) zu zellartigen Veränderungen im Bereich des Genital-, Anal- oder Mund-Rachen-Bereichs, woraus sich im Verlauf der Zeit Krebs entwickeln kann (Robert Koch-Institut [RKI], 2018a). Praktisch alle Zervixkarzinome sind mit HPV-Infektionen assoziiert. Jährlich erkranken 4.600 Frauen in Deutschland am Zervixkarzinom, das für 1.600 Todesfälle jedes Jahr verantwortlich ist. Auch Peniskarzinome und Analkarzinome sowie oropharyngeale Karzinome sind mit HPV-Infektionen assoziiert (Takla et al., 2018).

Immunisierung gegen HPV

Der deutsche Wissenschaftler Harald zur Hausen erhielt 2008 für seine Forschung zur HPV-Impfstoff-Entwicklung den Nobelpreis für Medizin. Als 2007 die STIKO die HPV-Impfung empfahl, standen zwei Arten von Impfstoffen zur Verfügung: ein Impfstoff gegen die Hochrisikotypen 16 und 18 und ein Impfstoff, der sowohl gegen die Hochrisikotypen 16 und 18 als auch gegen die Niedrigrisikotypen 6 und 11 wirkt (viervalent). Seit 2016 steht in Deutschland ein HPV-Impfstoff gegen neun HPV-Typen zur Verfügung, der neben den HPV-Typen 6, 11, 16, 18 auch gegen die Hochrisikotypen 31, 33, 45, 52 und 58 schützen soll und den viervalenten Impfstoff ablöst. Ziel der STIKO-Empfehlung in 2007 war die Verhinderung von Zervixkarzinomen. Geimpft werden sollten daher Mädchen, wobei initial die Impfung im Alter von 12 bis 17 Jahren erfolgen sollte, da die Dauer des Impfschutzes noch unklar war. Nachdem Belege für einen langfristigen Schutz durch die Impfung vorlagen, konnte das Impfalter im Jahr 2014 auf neun Jahre gesenkt werden, was zwei Vorteile hat: Erstens muss die Impfung vor einer HPV-Infektion erfolgen, um wirksam zu sein, und zweitens reichen bei Impfung im Alter unter 15 Jahren zwei Impfungen aus, um Schutzwirkung zu erreichen. Ab 15 Jahren sind hierzu drei HPV-Impfungen erforderlich.

Praktisch alle Zervixkarzinome sind mit HPV-Infektionen assoziiert.

Die Impfung muss vor einer HPV-Infektion erfolgen, um wirksam zu sein.

Mit dem Ziel, die Übertragung von HPV-Erregern auf Frauen zu reduzieren und Entstehung von Krebsformen am Anus, Penis oder Mund- und Rachenbereich bei Männern zu vermindern, empfiehlt die STIKO seit Juni 2018 die HPV-Impfung auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren (Robert Koch-Institut [RKI], 2018b). Neben den direkten Vorteilen für die geimpften männlichen Jugendlichen kann die Impfung auch zur Herdenimmunität beitragen, was insbesondere in Anbetracht der niedrigen Impfrate bei Mädchen in Deutschland äußerst sinnvoll ist.

Vollständigkeit der HPV-Impfung

Zur Analyse der HPV-Impfung bei BARMER-Versicherten wurde eine Kohorte von Mädchen untersucht, die im Jahr 2011 zwölf Jahre alt wurden und von 2011 bis einschließlich 2017 durchgängig bei der BARMER versichert waren. Es wurde beobachtet, ob und wann die HPV-Impfung erfolgte. Manche Mädchen erhielten mehr als drei Impfungen. Ein Grund dafür könnte gewesen sein, dass zusätzlich mit dem erst später verfügbaren neunvalenten Impfstoff geimpft wurde.

Mehr als ein Drittel der Mädchen sind nicht gegen HPV geimpft.

Die Analysen zeigen, dass mehr als ein Drittel der Mädchen nicht gegen HPV geimpft wurde und dass 12,3 Prozent der Mädchen zwar eine erste Impfung, aber keine vollständige Immunisierung gegen HPV erhalten. Fast die Hälfte der bei der BARMER versicherten Mädchen dieser Alterskohorte hat damit keinen Impfschutz gegen HPV-Infektionen.

Tabelle 2.30: Anzahl der HPV-Impfungen von 2011 bis 2017 bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden

HPV-Impfungen	Impfung vollständig bei zwei Impfungen im Abstand von mindestens fünf Monaten	
	Anzahl	Anteil in Prozent
keine	10.487	34,6
eine oder zwei unvollständig	3.718	12,3
gesamt: nicht oder unvollständig geimpft	14.205	46,8
zwei vollständig	231	0,8
drei	15.694	51,8
mehr als drei	195	0,6
gesamt: vollständig geimpft	16120	53,2

Quelle: BARMER-Daten 2017; Mädchen, zwölf Jahre in 2011 und durchgängig versichert bis Ende 2017 (N = 30.325), HPV-Impfungen in den Jahren 2011 bis 2017. Anmerkung: Bis zum Alter von 14 Jahren gelten zwei Impfungen mit einem Abstand von je nach Impfstoff fünf beziehungsweise sechs Monaten für eine vollständige Impfung als ausreichend.

Die geringste Rate an
HPV-Impfungen findet
sich in Bayern.

Untersucht wurde auch die regionale Variabilität der vollständigen HPV-Impfung nach Bundesländern. Selbst in Mecklenburg-Vorpommern, dem Bundesland mit der höchsten Rate an HPV-Impfungen, sind rund 20 Prozent der Mädchen ungeschützt und weitere zehn Prozent unvollständig geschützt. Die geringste Rate an HPV-Impfungen findet sich in Bayern, wo 60 Prozent der Mädchen keinen oder keinen ausreichenden Schutz vor HPV-Infektion durch Impfung aufweisen.

Abbildung 2.21: Vollständigkeit der HPV-Impfung nach Bundesländern bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017



Quelle: BARMER-Daten 2017; Mädchen, zwölf Jahre in 2011 mit Angabe zu Bundesland und durchgängig versichert bis Ende 2017 (N = 30.069), HPV-Impfungen in den Jahren 2011 bis 2017. Anmerkung: Bis zum Alter von 14 Jahren gelten zwei Impfungen mit einem Abstand von je nach Impfstoff fünf beziehungsweise sechs (in Auswertung für vollständige Impfung gefordert) Monaten für eine vollständige Impfung als ausreichend, danach drei Impfungen

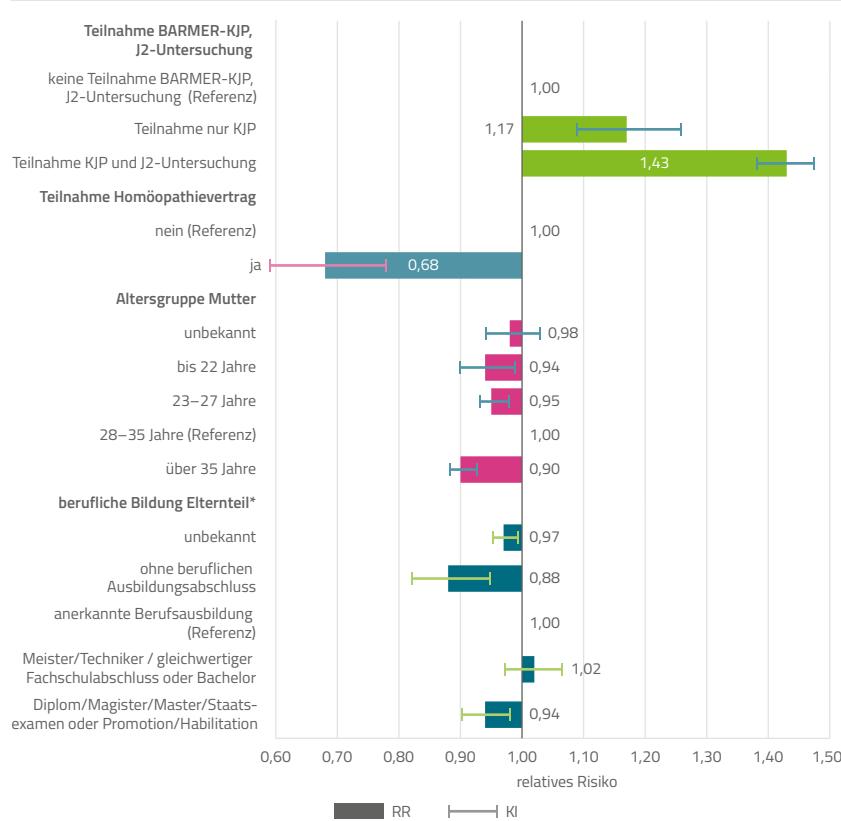
Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der HPV-Impfung

Eine wichtige Frage ist, ob sich Faktoren identifizieren lassen, die mit einer vollständigen beziehungsweise einer unvollständigen Immunisierung assoziiert sind.

Folgende Punkte wurden als Einflussfaktoren analysiert: (1) die Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm (KJP) mit beziehungsweise ohne die im Rahmen dieses Programms angebotene J2-Untersuchung (Paed.Check 16.0 (J2) im Alter von 16 bis 17 Jahren), (2) die Teilnahme am BARMER-Homöopathievertrag, (3) das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes und (4) die berufliche Bildung der Mutter (wenn nicht bekannt, die berufliche Bildung des Vaters). Das relative Risiko (RR) gibt die Wahrscheinlichkeit, vollständig geimpft zu sein, für die Einflussvariable im Vergleich zur jeweiligen Referenzgruppe an, adjustiert für die anderen Variablen im log-binomialen Regressionsmodell. Zahlen über eins bedeuten ein erhöhtes, Zahlen unter eins ein niedrigeres Risiko. Bei einem RR von 1,17 besteht beispielsweise eine 17 Prozent höhere Wahrscheinlichkeit, geimpft zu sein, bei einem RR von 0,68 eine 32 Prozent geringere Wahrscheinlichkeit.

Bei Teilnahme der Versicherten am BARMER Kinder- und Jugendprogramm war die Wahrscheinlichkeit, geimpft zu werden, höher, insbesondere, wenn die J2-Untersuchung wahrgenommen wurde. Bei Teilnahme der Eltern oder des Kindes am Homöopathievertrag war die Wahrscheinlichkeit geringer. Beim Alter der Mutter wurde als Referenzgruppe die Altersgruppe gewählt, in der die Entbindungen üblicherweise stattfanden (Interquartilsabstand des Alters bei Entbindung). Die Kinder der Mütter in den anderen Altersgruppen hatten tendenziell eine höhere Wahrscheinlichkeit, nicht vollständig geimpft zu sein, insbesondere die Kinder der bei Entbindung über 33 Jahre alten Mütter. Bei der Berufsausbildung wurde die am stärksten besetzte Gruppe (Personen mit anerkannter Berufsausbildung) als Referenz gewählt. Im Vergleich zu Kindern mit Eltern dieser Gruppe hatten Kinder von Eltern ohne beruflichen Ausbildungsabschluss eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit, Kinder hoch gebildeter Eltern eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit, nicht vollständig geimpft zu sein.

Abbildung 2.22: Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der HPV-Impfung bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017



* Bildung Mutter, wenn diese nicht vorlag Bildung Vater; Quelle: BARMER-Daten 2017; Schätzungen von Einflüssen kindlicher und elterlicher Merkmale auf die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen HPV-Impfung. Dargestellt werden relative Risiken (RR) mit 95-Prozent-Konfidenzintervallen (KI) aus dem log-binomialen Regressionsmodell, adjustiert auf alle aufgeführten Variablen. Werte über 1 entsprechen einer höheren, Werte unter 1 einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Impfung. Mädchen, zwölf Jahre in 2011 und durchgängig versichert bis Ende 2017 (N = 30.325), HPV-Impfungen in den Jahren 2011 bis 2017

Tabelle 2.31: Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der HPV-Impfung bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017

Einflussvariable	HPV-Impfung		RR*	95-Prozent-KI
	voll-ständig	keine oder nicht voll-ständig		
Gesamtanzahl	16.120	14.205		
Teilnahme BARMER-KJP, J2-Untersuchung (Referenzkategorie: keine Teilnahme)				
Teilnahme nur KJP (Prozent)	1,9	1,3	1,17	1,09–1,26**
Teilnahme KJP und J2-Untersuchung (Prozent)	6,5	2,5	1,43	1,38–1,47**
Teilnahme Homöopathievertrag (Referenzkategorie: Teilnahme nein)				
ja (Prozent)	0,7	1,5	0,68	0,59–0,78**
Altersgruppe Mutter (Referenzkategorie: 28–35 Jahre)				
unbekannt (Prozent)	5,3	5,1	0,98	0,94–1,03
bis 22 Jahre (Prozent)	6,4	6,6	0,94	0,90–0,99**
23–27 Jahre (Prozent)	14,4	14,6	0,95	0,93–0,98**
über 35 Jahre (Prozent)	22,5	26,4	0,90	0,88–0,93**
berufliche Bildung Elternteil*** (Referenzkategorie: anerkannte Berufsausbildung)				
unbekannt (Prozent)	44,2	45,1	0,97	0,95–0,995**
ohne beruflichen Ausbildungabschluss (Prozent)	2,3	2,9	0,88	0,82–0,95**
Meister/Techniker/gleichwertiger Fachschulabschluss oder Bachelor (Prozent)	5,0	4,5	1,02	0,97–1,07
Diplom/Magister/Master/Staatsexamen oder Promotion/Habilitation (Prozent)	7,9	8,8	0,94	0,90–0,98**

*RR aus dem log-binomialen Regressionsmodell, adjustiert auf alle aufgeführten Variablen.

Signifikant ($\alpha = 0,05$). *Bildung Mutter, wenn diese nicht vorlag, Bildung Vater. Mädchen, zwölf Jahre, in 2011 und durchgängig versichert bis Ende 2017 ($N = 30.325$), HPV-Impfungen in den Jahren 2011 bis 2017. Quelle: BARMER-Daten 2017; 95-Prozent-KI = 95-Prozent Konfidenzintervall

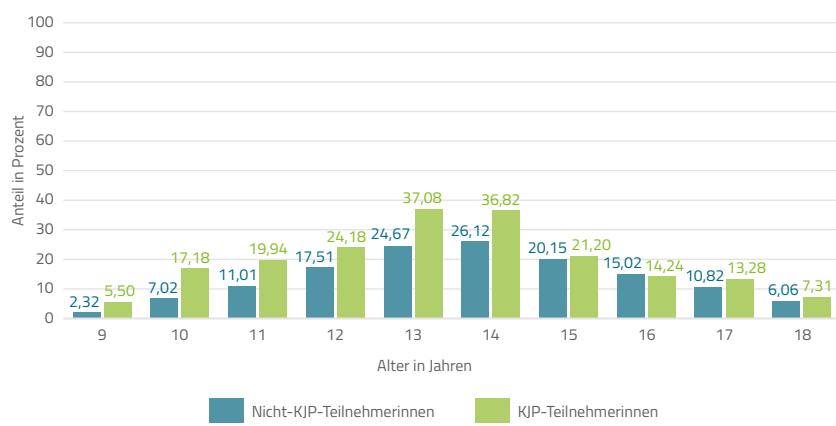
Dass strukturierte Behandlungsprogramme geeignet sind, die Bereitschaft für Impfungen und die Rate an erfolgten Impfungen zu erhöhen, belegen die Daten zum Kinder- und Jugend-Programm der BARMER. Teilnehmern werden hierbei drei zusätzliche Vorsorgeuntersuchungen angeboten:

- Paed.Check 7.0 (U10) im Alter von 7 bis 8 Jahren
- Paed.Check 9.0 (U11) im Alter von 9 bis 10 Jahren
- Paed.Check 16.0 (J2) im Alter von 16 bis 17 Jahren

Es zeigt sich, dass die Teilnahme an dem Kinder- und Jugend-Programm der BARMER zu einer höheren Rate an HPV-Impfungen führt, insbesondere wenn die angebotene Vorsorgeuntersuchung J2 wahrgenommen wird.

Die nachstehende Abbildung zeigt für das Jahr 2017 den Anteil der Mädchen, die mindestens eine HPV-Impfung erhielten, nach Alter für KJP-Teilnehmerinnen und Nicht-KJP-Teilnehmerinnen.

Abbildung 2.23: Anteil Mädchen mit mindestens einer HPV-Impfung im jeweiligen Alter im Jahr 2017 nach Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm



Quelle: BARMER-Daten 2017; Mädchen, 9 bis 18 Jahre, durchgängig versichert im Jahr 2017 (N = 331.064), mindestens eine HPV-Impfung im Jahr 2017

Anteil beteiligter Arztgruppen an der HPV-Impfung

Vor allem Kinderärzte und Gynäkologen führen die HPV-Impfung durch.

Untersucht wurde auch, welche Arztgruppen die HPV-Impfungen durchführen. Dies ist wichtig für die Entwicklung von Programmen zur Verbesserung der Impfbereitschaft, insbesondere nach Erweiterung der Impfempfehlung auf Jungen. Die Auswertung zeigt, dass bisher vor allem Kinderärzte und Gynäkologen die HPV-Impfung durchführen. Es folgen an dritter Stelle Hausärzte.

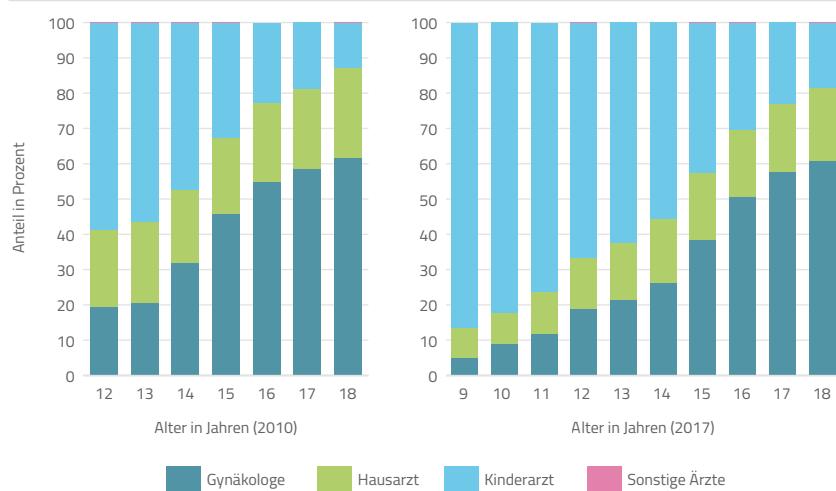
Tabelle 2.32: Impfende Fachärzte bei HPV-Impfungen von 2011 bis 2017 bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden

Arztgruppe	HPV-Impfungen 2011 bis 2017	
	Anzahl	Anteil in Prozent
Kinderarzt	22.134	40,5
Gynäkologe	21.722	39,8
Hausarzt (inkl. hausärztlicher Internist)	10.352	18,9
Kinderarzt, Spezialist	246	0,5
Gynäkologe, Spezialist	122	0,2
sonstige Ärzte	56	0,1

Quelle: BARMER-Daten 2017; Mädchen, zwölf Jahre in 2011 und durchgängig versichert bis Ende 2017 (N = 30.325); Gesamtzahl HPV-Impfungen 2011 bis 2017 (N = 54.632); Kinderarzt: Fachgruppe (FG) 34–40, 46; Spezialist FG 09, 41–45, 47, 63, 69; Gynäkologe: FG 15; Spezialist FG 16–18; Hausarzt inkl. hausärztlich tätigen, Internisten FG 01–03

Nicht unerwartet zeigt sich bei der Untersuchung der impfenden Arztgruppen nach Alter der Mädchen im Jahr 2017, dass Gynäkologen erst ab einem Alter von 16 Jahren den größten Teil der HPV-Impfungen durchführen. Bis zum Alter von zehn Jahren werden über 80 Prozent der HPV-Impfungen durch Kinderärzte durchgeführt.

Abbildung 2.24: HPV-Impfungen im Jahr 2010 und im Jahr 2017 nach durchführendem Facharzt und nach Alter der Mädchen



Quelle: BARMER-Daten 2017; HPV-Impfungen im Jahr 2010 (N = 40.683) von Mädchen, 12 bis 18 Jahre, und im Jahr 2017 (N = 73.727) von Mädchen, 9 bis 18 Jahre; Gynäkologe, Fachgruppe (FG) 15–18, Hausarzt, FG 01–03, Kinderarzt, FG 09, 34–47, 63, 69

Die im Jahr 2014 ausgesprochene Empfehlung, die Impfung bereits ab einem Alter von neun Jahren vorzunehmen, hat die Bedeutung der Kinderärzte für die Durchführung der HPV-Impfung erhöht.

Empfehlungen für die Verbesserung der HPV-Impfbereitschaft

Die ungenügende Akzeptanz der HPV-Impfung bei jungen Frauen und Mädchen wirft die Frage auf, ob notwendige Informationen zum Verständnis des Nutzens der Impfung ausreichend verfügbar sind und verbreitet werden. Dass die Presse einen wesentlichen Einfluss auf die Impfbereitschaft der Mädchen und ihrer Eltern hat, belegt eine Untersuchung aus Kanada eindrücklich (Perez et al., 2016). Eine Facebook-Umfrage unter jungen Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren aus Deutschland zeigt, dass die Angst vor Nebenwirkungen der Impfung der wichtigste Grund für eine Entscheidung gegen die HPV-Immunisierung ist (Remschmidt et al., 2014). Diese Angst besteht, obwohl zahlreiche Untersuchungen nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Sicherheit der HPV-Impfung eindeutig belegen (Takla et al., 2018). Eine Untersuchung zur Qualität von Artikeln zur HPV-Impfung in deutschen Medien zeigt, dass erhebliche Defizite in der Qualität insbesondere bezüglich der Wiedergabe der Evidenzlage zur Impfung bestehen (Niewald et al., 2019). Um eine Verbesserung der Akzeptanz der HPV-Impfung zu erreichen, ist daher eine Informationskampagne, die Jugendliche und ihre Eltern adressiert, erforderlich.

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Wirksamkeit und die Sicherheit der HPV-Impfung.

Ein weiteres Optimierungspotenzial zeigt die Analyse des Alters bei HPV-Impfung auf: Die Impfungen erfolgen relativ gleich verteilt im Alter von 9 bis 18 Jahren mit einem nur gering ausgeprägten Gipfel der Häufigkeit im Alter von 13 bis 14 Jahren. Untersuchungen zeigen aber, dass in Ländern mit einem strukturierten Impfprogramm und klar definierten Impfzeitpunkten die Akzeptanz der HPV-Impfung deutlich besser ist (Schulein et al., 2016). Es sollte daher erwogen werden, statt eines zeitlichen Korridors für die Impfung, der sich aktuell von 9 bis 14 Jahren erstreckt, einen oder vielleicht zwei Zeitpunkte für die HPV-Impfung zu empfehlen. Dass dies ein effektiver Weg zur Verbesserung der Akzeptanz der HPV-Impfung wäre, zeigt auch das strukturierte Behandlungsangebot für Kinder und Jugendliche der BARMER.

Abbildung 2.25: Anteil Mädchen mit HPV-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter



Quelle: BARMER-Daten 2017; Mädchen, 9 bis 18 Jahre, 2010 (N = 400.285), 2017 (N = 345.807); Anteil an Mädchen mit mindestens einer HPV-Impfung im Jahr 2010 beziehungsweise 2017 an Mädchen im jeweiligen Alter

2.9 Bedeutung der Analyseergebnisse für Entscheidungen zu Strategien zum Erreichen der nationalen und internationalen Impfziele

Aktuelle Maserausbrüche – wie zum Beispiel berichtet für New York, aber auch für Hildesheim – haben zu einer emotional aufgeladenen Diskussion der Notwendigkeit von vorgeschriebenen flächendeckenden Impfungen einerseits und dem Selbstbestimmungsrecht von Eltern für ihre Kinder andererseits geführt. Die Frage der Impfpflicht wird kontrovers diskutiert. Welchen Beitrag liefert die vorliegende Analyse nun für diese Diskussion? Zentrale Befunde sind die folgenden:

1. Impfungen werden von einem großen Teil der Bevölkerung für wichtig gehalten und angenommen.

Impfraten von 80 Prozent oder mehr bei vielen Impfungen belegen, dass ein Großteil der Bevölkerung Nutzen und Sicherheit von Impfungen nachvollzieht und Kinder durch Impfung vor vermeidbaren Risiken und Schäden durch Infektionskrankheiten schützt.

2. Folgeimpfungen zur Vervollständigung der Grundimmunisierung und zur

Auffrischung werden nur unvollständig durchgeführt.

Impfungen, die nur eine oder zwei Applikationen des Impfstoffes für eine vollständige Grundimmunisierung brauchen, erfolgen häufiger vollständig als Impfungen, bei denen drei oder vier Applikationen für die Grundimmunisierung erforderlich sind. Insbesondere die letzte Impfung der Grundimmunisierung – vor allem bei großem zeitlichem Abstand zur vorherigen Impfung – wird häufig nicht mehr durchgeführt.

3. Impfungen ohne klaren Impfzeitpunkt und Impfanlass werden unterdurchschnittlich

häufig in Anspruch genommen.

Immer dann, wenn eine Impfung mit einem unabhängig von der Immunisierung vorgeesehenen Arzttermin, zum Beispiel im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, eingeplant ist, ist die Impfrate überdurchschnittlich hoch. Die HPV-Impfung ist ein Beispiel dafür, dass aufgrund des sich über mehrere Jahre erstreckenden Empfehlungszeitraums für die Impfung und der fehlenden Verbindung mit einem routinemäßig erfolgenden Arztbesuch nur ein kleiner Teil der zu Impfenden die Immunisierung erhält.

4. Die aktuellen Impfraten reichen bei relevanten Erkrankungen weder für die

Ausrottung (wo möglich) noch für einen Herdenschutz aus.

Grundsätzliche Impfgegner, Impfskeptiker und die unzureichende Impfung grundsätzlich Impfwilliger tragen dazu bei, dass weder Herdenschutz noch Ausrottung von Infektionskrankheiten in Deutschland aktuell erreichbar sind.

5. Grundsätzliche Ablehnung von Impfungen ist bei durchschnittlich 3,3 Prozent und

regional bis zu mehr als fünf Prozent der Eltern anzunehmen.

Bei Kindern, die überhaupt keine Impfung erhalten, ist davon auszugehen, dass die Eltern Impfungen grundsätzlich ablehnend gegenüberstehen. Die dargestellten Ergebnisse zeigen erstmals, dass der Anteil von grundsätzlichen Impfgegnern so hoch ist, dass allein ihre Zahl das Ziel des Herdenschutzes und der Ausrottung bestimmter Infektionskrankheiten gefährdet oder unmöglich macht.

Welche Handlungsoptionen bestehen, um die Impfziele zu erreichen?

1. Verbesserung der Verfügbarkeit und Reichweite evidenzbasierter Informationen zu Impfungen und impfpräventablen Infektionskrankheiten für Laien: Impfkampagnen

Die größte jemals von der europäischen Union 2018 durchgeführte Umfrage zum Vertrauen in Impfstoffe und Impfungen zeigte, dass 92 Prozent der Befragten in Deutschland Impfungen als wichtig für Kinder ansehen, aber nur 84 Prozent Impfstoffe für sicher halten (European Commission, 2018). Impfskepsis war bei Menschen unter 65 Jahren deutlich stärker ausgeprägt als bei älteren. Auch zeigte sich, dass im Vergleich von 2018 zu 2015 weniger Menschen in Deutschland Impfungen als wichtig für Kinder erachteten. Nur in vier der 28 untersuchten Länder – darunter Deutschland – war die Impfskepsis bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern.

Zielgruppenspezifische Informationskampagnen sind erforderlich, um die Gesundheitskompetenz zu Infektionskrankheiten und zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen zu erhöhen.

2. Intensivierung der Fortbildung von Ärzten zu Impfungen

Ärzte haben einen großen Einfluss auf die Entscheidung ihrer Patienten für oder gegen Impfungen (Gilkey et al., 2016). Die Umfrage der EU zeigt, dass 98 Prozent der Ärzte in Deutschland Impfungen für Kinder für wichtig und Impfstoffe für sicher und wirksam halten. 15 Prozent der Ärzte gaben aber an, dass Impfungen mit ihrer religiösen/weltanschaulichen Überzeugung nicht vereinbar sind. Strukturierte Fortbildungsprogramme für Ärzte sind erforderlich, um etwaige Wissensdefizite zu neuen Impfungen oder Impfempfehlungen zu beheben, und vor allem, um Ärzte besser zu befähigen, mit Einwänden von Impfskeptikern und Impfgegnern umzugehen.

3. Überprüfung des Impfstatus im Rahmen von Gesundheits-Checks/

Vorsorgeuntersuchungen

Um Lücken der Grundimmunisierung und die Notwendigkeit der Auffrischung von Impfungen zu erkennen, sollte die Prüfung des Impfstatus fester Bestandteil der Routineversorgung werden. Die von der STIKO entwickelte und frei verfügbare App zur Überprüfung des Impfstatus kann hierbei helfen (Robert Koch-Institut [RKI], 2018d).

Angebote zur Überprüfung des Impfstatus von Versicherten, die nicht in ärztlicher Behandlung sind, müssen arztunabhängig erfolgen. Hier können zum Beispiel die Krankenkassen die Versicherten unterstützen. Wichtig ist, die Überprüfung des Impfstatus mit dem Verfügbarmachen evidenzbasierter, gut verständlicher Informationen zum Nutzen von Impfungen zu verbinden.

4. Verbesserung der Organisation von Impfungen und Erinnerung von Patienten an Impfungen

Manchmal werden notwendige Impfungen von dem zu Impfenden oder vom behandelnden Arzt einfach vergessen. In diesen Fällen ist ein automatisches Recall-System, das zu Impfende, aber auch den behandelnden Arzt erinnert, hilfreich. Aktuell nutzen etwa 7.000 Praxen in Deutschland ein Impfmanagementsystem (Schelling et al., 2019). Dass hierdurch die Impfrate erhöht werden kann, wurde bereits 2012 für Hausarztpraxen in Deutschland gezeigt (Pennant et al., 2015). In England erfolgt diese Erinnerung durch das National Health System auf Systemebene und erfüllt den Zweck offensichtlich sehr gut (Edelstein & Pebody, 2014; Amirthalingam et al., 2012). Ein aktueller Cochrane-Review – 75 Studien wurden analysiert – zur Wirksamkeit von Erinnerungssystemen zur Verbesserung der Impfrate unterstützt dies (Jacobson Vann et al., 2018).

5. Verbesserung des Schutzes von Kindern und Jugendlichen, die aufgrund von Kontraindikationen nicht geimpft werden können, in Gemeinschaftseinrichtungen

Impfungen sollen nicht nur den Einzelnen schützen, sondern auch die Verbreitung gefährlicher Erkrankungen verhindern und Menschen, die aufgrund von Kontraindikationen nicht geimpft werden können, vor für sie meist besonders gefährlichen Infektionskrankheiten schützen. Hierzu müssen mindestens 95 Prozent aller Kinder grundimmunisiert sein. Dies ist aktuell in Deutschland für keine der durch Impfung zu beherrschenden Infektionskrankheiten der Fall. Andere Länder mit ähnlicher Problematik schreiben vor, dass nur geimpften Kindern der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindertagesstätten oder Schulen gestattet ist. Indirekt wird damit de facto eine Impfpflicht eingeführt.

Zusammenfassend zeigen die Analysen ein ernüchterndes Bild des Impfstatus von Kindern und Jugendlichen für Infektionskrankheiten, für die die STIKO eine Immunisierung empfiehlt. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Rate von Geimpften zu niedrig ist, um Herdenschutz zu bewirken und Erkrankungen auszurotten, für die dies gemäß Nationalem Impfplan und Zielen der WHO zeitnah erfolgen sollte beziehungsweise überfällig ist.

Dass Infektionskrankheiten auch in Deutschland durch Impfung ausgerottet werden können, zeigt das Beispiel der Pocken. Hier erließ der Reichstag im April 1874 eine Impflicht gegen Pocken und verlangte den Nachweis der Impfung als Voraussetzung der Einschulung. Die Einführung einer Impfpflicht, wie aktuell für Masern diskutiert, ist aber keine einfache und keine sicher zum Erfolg führende Maßnahme. Es muss bedacht werden, dass Impfpflicht ohne Kontrolle und ohne Sanktionen erfahrungsgemäß wenig Wirkung zeigt. Auch kann die Einführung einer Impfpflicht für einzelne Impfungen dazu führen, dass die Bereitschaft für andere, freiwillige Impfungen zurückgeht. Letztlich muss auch darauf hingewiesen werden, dass eine Impfung gegen Masern in Deutschland nur als Kombinationsimpfstoff erhältlich ist.

Unabhängig vom Ergebnis der durch die Politik zu treffenden Entscheidung über die Einführung einer Impfpflicht ist festzuhalten, dass begleitende Maßnahmen zur Verbesserung der Information von Laien und Ärzten über Impfungen, zur Optimierung des Erkennens von Impflücken und zur Verbesserung der Organisation von Impfungen erforderlich sind, um die im Nationalen Impfplan festgelegten Ziele zu erreichen.

Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt

Nebenwirkungen von Schutzimpfungen

Doris Oberle und Brigitte Keller-Stanislawska

Der aktuelle Impfkalender enthält eine Vielzahl von Impfungen, die für Kinder zur Grund- und Auffrischimpfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen sind. Der vorliegende Beitrag fasst Informationen zu bekannten Nebenwirkungen und Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern zusammen. Grundlage sind Informationen zu Nebenwirkungen von Schutzimpfungen bei Kindern durch Einzelfallmeldungen über Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen und wissenschaftlichen Untersuchungen.

Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen bei Kindern

Im Jahr 2017 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) insgesamt 1.951 Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen/Impfkomplikationen bei Kindern und Jugendlichen gemeldet, 695 davon im Alter von 0 bis 23 Monaten, 823 im Alter von 2 bis 5 Jahren und 433 im Alter von 6 bis 17 Jahren (Mentzer et al., 2019).

Lokalreaktionen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach Impfungen bei Kindern und Erwachsenen zählen Lokalreaktionen (Schmerz, Rötung, Schwellung, Überwärmung an der Injektionsstelle) (Mentzer et al., 2019). Diese sind in der Regel blande und vorübergehend. Sie spiegeln die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfantigen an der Injektionsstelle wider.

Systemische Reaktionen

Systemische Reaktionen wie Fieber, Übelkeit, Unwohlsein, Ermüdung gehören ebenfalls zu den häufigsten Impfnebenwirkungen bei Kindern wie Erwachsenen (Mentzer et al.,

2019). Sie spiegeln die Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfantigen im gesamten Organismus wider.

Apnoe und kardiorespiratorische Ereignisse bei Frühgeborenen

Nach den aktuellen STIKO-Empfehlungen sollen auch Frühgeborene ab einem Alter von zwei Monaten gegen Tetanus (T), Diphtherie (D), Pertussis azellulär (Pa), H. influenzae Typ B (Hib), Poliomyelitis (IPV), Hepatitis B (HBV), Pneumokokken und Rotaviren geimpft werden. Häufig geschieht dies in der Klinik unter kardiorespiratorischem Monitoring. In einer in Deutschland durchgeföhrten monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie an 473 Frühgeborenen lag die Häufigkeit von Lokalreaktionen und Fieber nach Impfung bei jeweils 2,8 Prozent und für Apnoe sowie Bradykardie bei jeweils 10,8 Prozent (Furck et al., 2010).

Hypoton-hyporesponsive Episode (HHE)

Eine hypoton-hyporesponsive Episode (HHE) ist definiert als plötzliches Einsetzen von reduziertem Muskeltonus und verminderter Ansprechbarkeit mit Blässe oder Zyanose innerhalb von 48 Stunden nach Kinderimpfungen (Hopper, 1961; Braun et al., 1998). In der Regel findet man keine Auffälligkeiten im EKG oder EEG und auch nicht bei Blutzuckermessungen (Vermeer-de Bondt et al., 2006). Die HHE wurde zunächst vor allem mit der Ganzkeim-Pertussis(Pw)-Impfung bei Kindern unter zwei Jahren in Verbindung gebracht. Jedoch weisen Einzelfallberichte und epidemiologische Studien auf einen Zusammenhang auch mit anderen Impfungen hin (McPherson und Powell, 2005; Fotis et al., 2014; Vigo et al., 2017), insbesondere mit der Sechsfach(DTPa-HBV-IPV/Hib)-Impfung (Vigo et al., 2017), die kein Pw-Antigen enthält.

Darminvagination

Darminvagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Abschnitt. Die häufigste Lokalisation ist ileozökal. Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende, krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Typisch ist auch das Absetzen

blutig-schleimigen Stuhls („himbeergeleeartig“). Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Darmverschlusses (Ileus) kommen. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirus-Impfstoffen geht hervor, dass ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirus-Impfung besteht (Patel et al., 2011; Buttery et al., 2011; Carlin et al., 2013; Weintraub et al., 2014; Yih et al., 2014), insbesondere in einem Zeitfenster von sieben Tagen nach der ersten Dosis. Im Falle von plötzlich einsetzenden, krampfartigen Bauchschmerzen mit wiederkehrenden Schreiepisoden nach Rotavirus-Impfung sollte das Kind umgehend in einer Kinderklinik vorgestellt werden.

Chronische Infektion

Lebendimpfstoffe im Allgemeinen sind kontraindiziert bei Immunsuppression und Rotavirus-Lebendimpfstoffe im Besonderen bei schwerem kombiniertem Immundefekt („severe combined immunodeficiency“, SCID). Bei Patienten mit SCID zeigt sich nach der Geburt eine deutlich reduzierte Lymphozytenzahl (weniger als 2000/ μ l). B-, T- und/oder NK(„natural killer“-)Zellen sind stark erniedrigt oder fehlen vollständig. SCID-Kinder fallen durch sehr schwere Infektionen, vor allem Atemwegsinfektionen mit *Pneumocystis jirovecii* und *Candida albicans*, sowie gastrointestinale Infekte vor allem mit Rotaviren auf. Typisch sind Infektionen mit mehreren Erregern gleichzeitig. Dabei werden Infektionen diagnostiziert, die bei immunkompetenten Menschen in der Regel asymptomatisch verlaufen. Bei Säuglingen mit SCID führt eine Impfung mit Rotavirus-Lebendimpfstoffen zu einer schweren chronischen Rotavirus-Gastroenteritis, verbunden mit Virämie und Ausscheidung („shedding“) des Impfivirus (Kaplon et al., 2015; Klinkenberg et al., 2015; Rosenfeld et al., 2017). Solange es in Deutschland kein routinemäßiges Screening auf Immundefekte gibt, kann es immer wieder vorkommen, dass Säuglinge, bei denen SCID noch nicht diagnostiziert wurde, Impfungen mit Lebendvakzinen erhalten.

Fieberkrampf

Fieberkrämpfe sind Krampfanfälle, die bei hohem Fieber auftreten, und in der Regel blande verlaufen. Wie bei fieberhaften Infekten können Fieberkrämpfe bei Kindern mit niedriger Krampfschwelle nach Impfungen bei Fieberanstieg auftreten. Während das

sensible Zeitfenster für einen Fieberkrampf für Totimpfstoffe innerhalb von 72 Stunden nach Impfung liegt, erstreckt sich dieses für Lebendimpfstoffe vom fünften bis zum zwölften Tag nach Impfung. Lebendimpfstoffe kommen im Gegensatz zu Totimpfstoffen ohne Adjuvanzien aus. Um das Risiko für einen Fieberkrampf zu minimieren, sollte die erste Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen in Form von zwei gleichzeitigen, aber getrennten Impfungen mit einem MMR-Dreifach-Impfstoff und einem monovalenten Varizellen-Impfstoff durchgeführt werden.

Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP)

Mit Immunthrombozytopenie (syn. idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP) bezeichnet man eine Autoimmunerkrankung von unbekannter Ätiologie, die charakterisiert ist durch eine Thrombozytenzahl unter 100.000/ μ l und durch das Vorkommen von kleinen Hauteinblutungen (Purpura) (Rodegħiero et al., 2009). Thrombozytopenie nach Immunisierung entsteht durch die Ausbildung von Autoantikörpern, die mit natürlich auf der Thrombozytenoberfläche vorhandenen Antigenen kreuzreagieren (Fujita, 2003; Johnson, 2012; Okazaki et al., 2011). Für den MMR-Impfstoff wurde eine Inzidenz von ein bis drei Fällen von ITP bei Kindern pro 100.000 Impfdosen angegeben (Cecinati et al., 2013). Das Zeitintervall zwischen MMR-Impfung und Symptombeginn beträgt bis zu sechs Wochen. ITP nach MMR-Impfung ist selbstlimitierend und heilt in 90 Prozent der Fälle innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung aus (France et al., 2008; Black et al., 2003).

Anaphylaxie

Unter Anaphylaxie versteht man eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion auf einen äußeren Stimulus hin, die durch plötzlichen Beginn sowie Freisetzung von Zytokinen und Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist und schnell zu einem lebensbedrohlichen Multiorganversagen führen kann. Eine Anaphylaxie nach Impfung erfordert schnelles therapeutisches Eingreifen und kann in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Eine deutschlandweite Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts in Kooperation mit der Universitätskinderklinik Mannheim und dem Robert Koch-Institut zur Häufigkeit der

Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen zeigte in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur, dass Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist (Oberle et al., 2016). So liegt die Häufigkeit einer Anaphylaxie nach Impfung mit dem hexavalenten Kombinationsimpfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ B (DTPa-HBV-IPV/Hib) bei etwa 0,65 Fällen pro 1.000.000 verimpfte Dosen (Oberle et al., 2016).

Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle gegebenenfalls mit Entwicklung von sterilen Abszessen

Adsorbatimpfstoffe werden intramuskulär verabreicht. Bekannte lokale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Aluminiumadjuvans in Impfstoffen sind Verhärtungen (subkutane Knötchen, Zysten, Granulome) an der Injektionsstelle, die als Fremdkörperreaktion auf das Adsorbens gewertet werden. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft können schon kleinste Mengen aluminiumadjuvantierteter Impfstoffe beim Durchstechen der Haut in der Subkutis Granulome auslösen. Im weiteren Verlauf können daraus sterile Abszesse oder Zysten entstehen, die in der Regel abheilen oder, in seltenen Fällen, chirurgisch behandelt werden müssen. Bei 85 Prozent der Impflinge mit Granulomen konnte in einer Studie eine Kontaktallergie gegen Aluminium nachgewiesen werden (Bergfors et al., 2014).

Schlussfolgerungen

Die meisten Nebenwirkungen von Impfungen bei Kindern sind von milder und vorübergehender Natur, wie beispielsweise Rötung an der Injektionsstelle oder Fieber. Daneben gibt es wenige Impfkomplikationen, bei denen ein Zusammenhang mit der Impfung als gesichert gilt. Hier sollte der behandelnde Kinderarzt den Eltern klare Anweisungen dazu mit auf den Weg geben, was in einem solchen Falle zu tun ist (zum Beispiel Aufsuchen einer Kinderklinik bei Verdacht auf Darminvagination).

Abschließend möchten wir festhalten, dass die Risiken impfpräventabler Erkrankungen die Risiken von Impfungen um ein Vielfaches übersteigen. Die derzeit zugelassenen

Impfstoffe haben ein positives Nutzen-Risiko-Profil, das bedeutet, sie sind gut wirksam bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

Literatur

- Bergfors, E., Hermansson, G., Nyström Kronander, U., Falk, L., Valter, L. & Trollfors, B. (2014). How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. In: *European journal of pediatrics* 173 (10) (S. 1297–1307). DOI: 10.1007/s00431-014-2318-2.
- Black, C., Kaye, J. A. & Jick, Hershel (2003). MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. In: *British journal of clinical pharmacology* 55 (1) (S. 107–111).
- Braun, M. M., Terracciano, G., Salive, M. E., Blumberg, D. A., Vermeer-de Bondt, P. E. & Heijbel, H. (1998). Report of a US public health service workshop on hypotonic-hypo-responsive episode (HHE) after pertussis immunization. In: *Pediatrics* 102 (5), E52.
- Buttery, J. P., Danchin, M. H., Lee, K. J., Carlin, J. B., McIntyre, P. B. & Elliott, E. J. (2011). Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. In: *Vaccine* 29 (16), (S. 3061–3066). DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.088.
- Carlin, J. B., Macartney, K. K., Lee, K. J., Quinn, H. E., Buttery, J. & Lopert, R. (2013). Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. In: *Clin.Infect.Dis.* 57 (10) (S. 1427–1434). DOI: 10.1093/cid/cit520.
- Cecinati, V., Principi, N., Brescia, L., Giordano, P. & Esposito, S. (2013). Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 9 (5) (S. 1158–1162). DOI: 10.4161/hv.23601.
- Fotis, L., Vazeou, A., Xatzipsalti, M. & Stamoyannou, L. (2014). Hypo-tonic-hypo responsive episode and the 13-valent pneumococcal vaccine. In: *The -Turkish journal of pediatrics* 56 (4) (S. 427–429).
- France, E. K., Glanz, J., Xu, S., Hambidge, S., Yamasaki, K. & Black, S. B. (2008). Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. In: *Pediatrics* 121 (3), e687–92. DOI: 10.1542/peds. 2007–1578.

- Fujita, H. (2003). Idiopathic thrombocytopenic purpura following viral infection. In: *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 61 (4) (S. 650–654).
- Furck, A. K., Richter, J. W., Kattner, E. (2010). Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 30 (2) (S. 118–121). DOI: 10.1038/jp.2009.112.
- Hopper, J. M. H. (1961). Illness after whooping cough vaccination. In: *Med Officer* 106 (S. 241–244).
- Johnsen, J. (2012). Pathogenesis in immune thrombocytopenia. New insights. In: *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012 (S. 306–312). DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.306.
- Kaplon, J., Cros, G., Ambert-Balay, K., Leruez-Ville, M., Chomton, M. & Fremy, Céline (2015). Rotavirus vaccine virus shedding, viremia and clearance in infants with severe combined immune deficiency. In: *The Pediatric infectious disease journal* 34 (3) (S. 326–328). DOI: 10.1097/INF.0000000000000560.
- Klinkenberg, D., Blohm, M., Hoehne, M., Mas Marques, A., Malecki, M. & Schildgen, V. (2015). Risk of Rotavirus Vaccination for Children with SCID. In: *The Pediatric infectious disease journal* 34 (1) (S. 114–115). DOI: 10.1097/INF.0000000000000507.
- McPherson, P. & Powell, K. R. (2005). Hypotonic-hyporesponsive episode in a 7-month-old infant after receipt of multiple vaccinations. In: *The Pediatric infectious disease journal* 24 (11) (S. 1010–1011).
- Mentzer, D., Oberle, D. & Keller-Stanislawska, B. (2019). Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017. In: *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* (1) (S. 19–27).
- Oberle, D., Pavel, J., Rieck, T., Weichert, S., Schrotten, H., Keller-Stanislawska, B. & Tenenbaum, T. (2016). Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. In: *The Pediatric infectious disease journal* 35 (5) (S. 535–541). DOI: 10.1097/INF.0000000000001073.
- Okazaki, N., Takeguchi, M., Sonoda, K., Handa, Y., Kakiuchi, T. & Miyahara, Hiroaki (2011). Detection of platelet-binding anti-measles and anti-rubella virus IgG antibodies in infants with vaccine-induced thrombocytopenic purpura. In: *Vaccine* 29 (31) (S. 4878–4880). DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.036.
- Patel, M. M., Lopez-Collada, V. R., Bulhoes, M. M., Oliveira, L. H. de; Bautista, Marquez A. & Flannery, B. (2011). Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination

- in Mexico and Brazil. In: *N Engl J Med.* 364 (24) (S. 2283–2292). DOI: 10.1056/NEJMoa1012952.
- Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., Michel, M., Provan, D. & Arnold, D. M. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children. Report from an international working group. In: *Blood* 113 (11) (S. 2386–2393). DOI: 10.1182/blood-2008-07-162503.
- Rosenfeld, L., Mas Marques, A., Niendorf, S., Hofmann, J., Gratopp, A. & Kühl, J.-S. (2017). Life-threatening systemic rotavirus infection after vaccination in severe combined immunodeficiency (SCID). In: *Pediatric allergy and immunology* 28 (8) (S. 841–843). DOI: 10.1111/pai.12771.
- Schlaud, M., Schmitz, R., Poethko-Müller, C. & Kuhnert, R. (2017). Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease – Results from the KiGGS study. In: *Vaccine*. 35 (38) (S. 5156–5162). DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.111.
- Vermeer-de Bondt, P. E., Dzaferagić, A., David, S. & van der Maas, N. A. T. (2006). Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. In: *Vaccine* 24 (49–50) (S. 7066–7070). DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.07.008.
- Vigo, A., Costagliola, G., Ferrero, E. & Noce, S. (2017). Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine. A description of 12 cases. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 13 (6) (S. 1–4). DOI: 10.1080/21645515.2017.1287642.
- Weintraub, E. S., Baggs, J., Duffy, J., Vellozzi, C., Belongia, E. A., & Irving, S. (2014). Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. In: *N Engl J Med.* 370 (6) (S. 513–519). DOI: 10.1056/NEJMoa1311738.
- Yih, W. K., Lieu, T. A., Kulldorff, M., Martin, D., McMahill-Walraven, C. N. & Platt, R. (2014). Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. In: *N Engl J Med.* 370 (6) (S. 503–512). DOI: 10.1056/NEJMoa1303164.

Eine Impfung gegen Krebs: Chancen und Herausforderungen bei der Umsetzung der Empfehlung zur HPV-Impfung in Deutschland

Viktoria Schönfeld, Thomas Harder und Ole Wichmann

Seit 2007 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO), dass Mädchen gegen humane Papillomaviren (HPV) geimpft werden sollten. Im Juni 2018 hat die STIKO die Empfehlung auf Jungen ausgedehnt (AG HPV der STIKO, 2018). Damit sollen nun alle Kinder und Jugendliche im Alter von 9 bis 14 Jahren gegen HPV geimpft werden; versäumte Impfserien sollten bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden.

Die Bedeutung von HPV

HP-Viren sind weltweit verbreitet und werden in Hochrisiko-Typen (vor allem Typ 16 und 18) und Niedrigrisiko-Typen (vor allem Typ 6 und 11) unterteilt. Das einzige natürliche Reservoir für HPV ist der Mensch. HPV werden von Mensch zu Mensch über direkten Kontakt übertragen. Die Viren dringen über Mikroverletzungen der Haut beziehungsweise Schleimhaut ein und infizieren die Epithelzellen der Basalzellschicht. Hauptübertragungsweg bei Infektionen im Anogenitalbereich ist der sexuelle Kontakt. Eine erste Infektion findet häufig rasch nach Aufnahme der sexuellen Aktivität statt. Nahezu alle sexuell aktiven Menschen infizieren sich mindestens einmal im Leben mit HPV (HPV Information Centre).

HPV-Infektionen verlaufen in den meisten Fällen ohne Symptome und heilen folgenlos nach spätestens zwei Jahren aus. In bis zu zehn Prozent der Fälle persistiert die Infektion mit Hochrisiko-Typen und kann im Verlauf zu Plattenepithelkarzinomen im Anogenitalbereich, aber auch in Mundhöhle und Rachen führen (HPV Information Centre). Dabei sind nahezu alle Zervixkarzinome auf HPV zurückzuführen (Walboomers et al., 1999), aber auch bei Anogenitalkarzinomen und Oropharynxkarzinomen tragen HPV-Infektionen bedeutend zur Krankheitslast bei (HPV Information Centre).

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland rund 4.540 Frauen an einem Zervixkarzinom; etwa 1.540 Frauen versterben jährlich an diesem Tumorleiden (Zentrum für Krebsregisterdaten). Bei Männern kann pro Jahr von 1.600 bis 2.300 HPV-bedingten Anal-, Penis- und Oropharynx-Karzinomen ausgegangen werden (HPV Information Centre). Aus Public-Health-Sicht relevant sind aber auch die Krebsvorstufen: Aufgrund von HPV-bedingten höhergradigen zervikalen Neoplasien bedürfen in Deutschland jährlich circa 56.000 junge Frauen einer Konisation (das heißt kegelförmiges Ausschneiden des Gebärmutterhalses), mit einem Häufigkeitsgipfel bei den 30- bis 34-Jährigen. Studien zeigen, dass Frauen nach einer Konisation ein höheres Risiko für Frühgeburten haben, das bei jeder Schwangerschaft erneut besteht.

Infektionen mit Niedrigrisiko-Typen können Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) verursachen. Daten aus Deutschland zeigen, dass Genitalwarzen sehr häufig sind, insbesondere im Alter von 20 bis 29 Jahren. Für beide Geschlechter geht man von einem Lebenszeitrisiko von fünf bis zehn Prozent aus (HPV Information Centre).

Wie wirksam und sicher sind die verfügbaren HPV-Impfstoffe?

Seit 2006 sind HPV-Impfstoffe in Deutschland zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome der Zervix und des Anus ab dem Alter von neun Jahren zugelassen. Die Impfstoffe decken die Hochrisiko-Typen 16 und 18 (Gardasil® und Cervarix®) sowie zusätzlich 31, 33, 45, 52 und 58 (Gardasil 9®, das 2016 Gardasil® ablöste) und die Niedrigrisiko-Typen 6 und 11 (Gardasil® beziehungsweise Gardasil 9®) ab und können dadurch etwa 70 bis 90 Prozent der HPV-bedingten Zervixkarzinome und deren Vorstufen verhindern. Die Wirksamkeit der HPV-Impfung hängt jedoch entscheidend davon ab, dass die Impfung vor dem ersten Kontakt mit HP-Viren verabreicht wird. Dies gilt für Mädchen und für Jungen gleichermaßen (Harder et al., 2018). Aus diesem Grund ist es von großer Wichtigkeit, die Impfserie vor dem ersten Geschlechtsverkehr zu komplettieren.

Auf Basis mathematischer Modellierungen kann man davon ausgehen, dass selbst bei gleichbleibend nur moderaten Impfquoten unter Mädchen und angenommenen niedrigen Impfquoten unter Jungen (44 Prozent beziehungsweise 22 Prozent) mehr als 185.000 Zervixkarzinome und mehr als 171.000 weitere HPV-assozierte Karzinome in

den kommenden 100 Jahren in Deutschland verhindert werden könnten (Damm et al., 2018). Wenn die Inanspruchnahme der Impfung gesteigert wird, können entsprechend mehr Krebsfälle verhindert werden.

In Ländern mit hohen Impfquoten bei Mädchen und jungen Frauen zeigt sich, dass dieses zu einem indirekten Schutz auch bei heterosexuellen Jungen und jungen Männern bei-trägt (sogenannter Gemeinschaftsschutz) (HPV Information Centre).

Die HPV-Impfung zählt zu den sehr sicheren Impfstoffen: Die aktuelle Bewertung des Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO bescheinigt der HPV-Impfung nach mehr als 270 Millionen verabreichten Impfdosen weltweit eine hohe Sicherheit (Safety update of HPV vaccines, 2017). Auch die im Rahmen der STIKO-Empfehlung durchgeführte systematische Übersichtsarbeit ergab keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse (Harder et al., 2018).

Was ist die aktuelle Inanspruchnahme der HPV-Impfung?

Da die Impfung für Jungen erst seit Mitte 2018 empfohlen ist, liegen aus Deutschland bislang nur Daten zur Inanspruchnahme der HPV-Impfung durch Mädchen vor. Im Gegensatz zu den Impfquoten im Kleinkindalter sind die HPV-Impfquoten bei Mädchen eher enttäuschend. Aus den Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen geht hervor, dass 2015 nur bei 31,3 Prozent der 15-jährigen und 44,6 Prozent der 17-jährigen weiblichen Jugendlichen eine komplettierte Impfserie vorlag (Rieck et al., 2018). Aktuelle Analysen der BARMER zeigen etwas höhere Impfquoten, wobei noch unklar ist, ob sich in Deutschland die HPV-Impfquote in den letzten zwei Jahren generell erhöht hat oder die Versicherten der BARMER die Impfung mehr in Anspruch genommen haben als der Durchschnitt.

Die nur moderaten Impfquoten weisen auf eine mangelnde Akzeptanz der HPV-Impfung hin. Befragungen zeigen, dass die Angst vor schweren Nebenwirkungen zumeist als Grund für das Nicht-Geimpftsein genannt wird (Remschmidt et al., 2014). Eine ärztliche Empfehlung für die Impfung und die Überzeugung, dass die Impfung wirksam ist, sind hingegen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, geimpft zu sein (Remschmidt

et al., 2014). Damit kommt der ärztlichen Beratung eine entscheidende Rolle bei der Steigerung der HPV-Impfquoten zu.

Insbesondere die Vorsorgeuntersuchung U11 (9 bis 10 Jahre) und die J1-Jugendgesundheitsuntersuchung (12 bis 14 Jahre) bieten sich für eine Überprüfung des HPV-Impfstatus und eine ärztliche Beratung an. Im Rahmen einer detaillierten Analyse von KV-Abrechnungsdaten konnte gezeigt werden, dass die Inanspruchnahme der J1-Untersuchung mit einer siebenfach höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert war, mindestens eine HPV-Impfstoffdosis erhalten zu haben (Rieck et al., 2014). Dass mit Hilfe eines Einladungswesens und Rückmeldeverfahrens die Inanspruchnahme der J1-Untersuchungen deutlich gesteigert werden kann, zeigt ein Beispiel aus Rheinland-Pfalz (Thaiss et al., 2010). Es gibt auch Hinweise, dass die HPV-Impfung besser akzeptiert wird, wenn sie beiden Geschlechtern angeboten wird (HPV Information Centre).

Im Vergleich zu Deutschland weisen Länder, in denen ein Schulimpfprogramm etabliert ist, deutlich höhere HPV-Impfquoten auf. In mehreren angelsächsischen und skandinavischen Ländern mit etablierten Schulimpfprogrammen sieht man regelmäßig Impfquoten von über 70 Prozent. Über Schulimpfprogramme lassen sich insbesondere Jugendliche erreichen, die keine Arztkontakte im empfohlenen Impfalter haben, aber auch sozioökonomische Ungleichheiten in Bezug auf die Krebsprävention lassen sich durch solche Programme ausgleichen.

Fazit und Ausblick

Die HPV-Impfung ist nicht nur eine sehr wirksame, sondern auch eine äußerst sichere Präventionsmaßnahme gegen mehrere Krebstypen. Die neu eingeführte Empfehlung zur HPV-Impfung von Jungen stellt nicht nur für die Jungen und Männer eine effektive Möglichkeit dar, sich vor HPV-Infektionen zu schützen. Es besteht die Hoffnung, dass durch die Jungen-Impfung auch das Bewusstsein und die Inanspruchnahme der Impfung unter Mädchen gesteigert werden. Ausschlaggebend ist die konsequente Aufklärung über HPV und die durch HPV verursachten Erkrankungen sowie die Aufklärung über die Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung insbesondere durch den betreuenden Arzt.

Seit mehr als zehn Jahren ist es in Deutschland nicht gelungen, das Public-Health-Potenzial dieser Impfung voll auszuschöpfen. Durch eine konsequenteren Umsetzung der Impfempfehlung hätte man in den nächsten Jahrzehnten erheblich mehr Krebsvorstufen, Krebsfälle und Krebstodesfälle verhindern können.

Literatur

- 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; 26:233–50.
- Catalan Institute of Oncology (ICO), International Agency for Research on Cancer (IARC). HPV Information Centre. Available at: <http://www.hpvcentre.net>. [Accessed 27. November 2017].
- Damm, O., Horn, J., Scholz, S., Greiner, W. & Mikolajczyk, R. (2018). Modellierung der langfristigen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Impfung von Jungen gegen humane Papillomviren (HPV) in Deutschland. Abschlussbericht. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/HPV/Modellierung HPV-Impfung_Jungen.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 19.07.2019]
- Harder T., Wichmann O., Klug S. J., van der Sande M. A. B. & Wiese-Posselt M. (2018). Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine*, In press.
- Remschmidt C., Walter D., Schmich P., Wetzstein M., Delere Y. & Wichmann O. (2014). Knowledge, attitude, and uptake related to human papillomavirus vaccination among young women in Germany recruited via a social media site. *Hum Vaccin Immunother*, 10, 2527–2535.
- Rieck T., Feig M., Deleré Y. & Wichmann O. (2014). Utilization of administrative data to assess the association of an adolescent health check-up with human papillomavirus vaccine uptake in Germany. *Vaccine*, 32, 5564–5569.
- Rieck T., Feig M., Siedler A. & Wichmann O. (2018). Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, 1–14.
- Thaiss H., Klein R. & Schumann E. C. (2010). Früherkennungsuntersuchungen als Instrument im Kinderschutz. Erste Erfahrungen der Länder bei der Implementation

- appellativer Verfahren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53, 1029–1047.
- Walboomers J. M, Jacobs M. V & Manos M. M (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189, 12–19.
- World Health Organization, Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety update of HPV vaccines. Available at: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/. [Accessed 27. November 2017].
- Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11. Ausgabe ed. Berlin: Robert Koch-Institut, 2017.

Bedeutung modellbasierter Studien bei der Bewertung von epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen von Impfungen in Deutschland

Oliver Damm und Wolfgang Greiner

Kriterien zur Bewertung von Impfungen

Impfungen gelten als eine der effektivsten Maßnahmen zur Krankheitsbekämpfung beziehungsweise Gesunderhaltung der Bevölkerung und werden daher weltweit zu den wichtigsten Public-Health-Errungenschaften gezählt (CDC, 1999). Eine Reihe von Studien konnte auf Basis historischer Vergleiche zeigen, dass die Einführung von Impfprogrammen in der Vergangenheit mit einer massiven Eindämmung impfpräventabler Infektionskrankheiten einherging (Roush et al., 2007; van Panhuis et al., 2013; van Wijhe et al., 2016; Pezzotti et al., 2018). Beispielsweise werden die durch Impfprogramme gewonnenen Lebensjahre aufgrund verhinderter Infektionen weltweit pro Jahr für Poliomyelitis auf 35,8 Millionen, für Tetanus auf 56 Millionen und für Masern auf 71,5 Millionen geschätzt (Ehreth, 2003).

Damit Impfungen jedoch eine breite Anwendung in der Bevölkerung finden, bedarf es in der Regel der Sicherstellung der Kostenübernahme durch Krankenversicherungen oder in Ländern mit staatlichen Gesundheitssystemen durch den Staat. Dieser Entscheidung geht in den meisten Ländern eine Bewertung wissenschaftlicher Erkenntnisse zu verschiedenen Aspekten der zu beurteilenden Impfung durch die jeweilige nationale Impfkommission voraus. In fast allen Industrienationen haben sich mittlerweile entsprechende Kommissionen konstituiert, um Entscheidungsträger im Gesundheitswesen bei der Entwicklung nationaler Impfstrategien zu unterstützen und eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen (Duclos, 2010). Ihre Aufgabe besteht vornehmlich in der systematischen Begutachtung der wissenschaftlichen Evidenz zu unterschiedlichen Aspekten einer neuen Impfung, bevor Entscheidungen über die flächendeckende Einführung getroffen werden. Damit bestehen Parallelen zum Konzept des Health Technology

Assessments (HTA), das eine systematische Bewertung der kurz- und langfristigen Auswirkungen von Gesundheitstechnologien auf die Bevölkerung und das Gesundheitssystem beinhaltet und unter anderem medizinische, ökonomische, soziale und ethische Implikationen untersucht. Der dem HTA-Konzept zugrunde liegende Technologiebegriff umfasst ein weites Spektrum an Interventionsformen und reicht von Arzneimitteln und Medizinprodukten über diagnostische und therapeutische Prozeduren bis hin zu Public-Health-Maßnahmen (Perleth & Busse, 2004).

Zu den bekanntesten nationalen Impfkommissionen, deren Entscheidungen auch international Beachtung finden, zählen das Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) in Großbritannien (Hall, 2010), das Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA (Ahmed et al., 2011; Smith, 2010) und das National Advisory Committee on Immunization (NACI) in Kanada (Ismail et al., 2010). In Deutschland werden gemäß § 20 Absatz 2 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen von der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) ausgesprochen. Die Impfempfehlungen der STIKO stellen zum einen die Grundlage für die öffentlichen Empfehlungen der obersten Landesgesundheitsbehörden dar, zum anderen dienen sie als Basis für die Schutzimpfungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), die den Umfang von Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hinsichtlich Impfungen vorgibt (Pfleiderer & Wichmann, 2015).

Damit den Entscheidungen von Impfkommissionen eine hohe Vertrauenswürdigkeit zukommt, bedarf es eines systematischen, transparenten und evidenzbasierten Bewertungsprozesses (Duclos, 2010). Diese Grundlage wurde in Deutschland durch die Entwicklung der Standardvorgehensweise (SOP) der STIKO geschaffen, die mittlerweile in der Version 3.1 vorliegt (STIKO, 2018). Sie enthält eine Beschreibung der Verfahrensschritte, die bei der Entwicklung beziehungsweise Überarbeitung von Impfempfehlungen durchlaufen werden. Ein weiteres Kernelement der STIKO-SOP stellt der in sechs Komplexe aufgeteilte Fragenkatalog dar, der unter anderem Fragen zur Krankheitslast der Zielkrankheit, zur Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Impfstoffes, zu Auswirkungen auf Bevölkerungsniveau (zum Beispiel Herdeneffekte), zu Erfahrungen aus

anderen Ländern, zur Akzeptanz der Impfung in der Bevölkerung und der Ärzteschaft sowie zur Kosteneffektivität enthält.

Relevanz ökonomischer Aspekte

Gerade die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses gewinnt im Kontext von Erstattungsentscheidungen in vielen Ländern zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen einer Übersichtsarbeit zu Kriterien, die bei der Entscheidungsfindung zur Einführung neuer Impfungen international Anwendung finden, konnten Burchett et al. (2012) ökonomische Aspekte als eine von neun relevanten Kategorien identifizieren. In 18 von 21 (86 Prozent) der untersuchten Rahmenkonzepte zur Bewertung neuer Impfungen wurde die Berücksichtigung ökonomischer Evaluationen als eines der Bewertungskriterien genannt. Häufiger waren nur die Kriterien Krankheitslast (100 Prozent) und Impfwirksamkeit (90 Prozent) vertreten. Laut einer Befragung zur Vorgehensweise europäischer Impfkommissionen gehören die Resultate ökonomischer Evaluationen in 80 Prozent der befragten Länder zu den Schlüsselfaktoren, die im Rahmen der Entscheidungsfindung bei der Einführung neuer Impfungen berücksichtigt werden (Nohynek et al., 2013). Eine weitere Befragung konnte zeigen, dass ökonomische Aspekte auch außerhalb Europas in ähnlichem Maße bei der Entwicklung von Impfempfehlungen berücksichtigt werden (Bryson et al., 2010).

Mit Blick auf die Situation in Deutschland ist zu betonen, dass die STIKO in Bezug auf die systematische Berücksichtigung ökonomischer Aspekte im Entscheidungsprozess eine Vorreiterstellung einnimmt. In anderen Bereichen des deutschen Gesundheitswesens werden Studien zum Kosten-Nutzen-Verhältnis derzeit de facto nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen, obwohl Experten dies seit vielen Jahren vehement fordern (Graf von der Schulenburg, 2012; von Stackelberg et al., 2018; Greiner et al., 2019).

Modelle im Kontext der Evaluation von Impfungen

In vielen wissenschaftlichen Disziplinen gehört die Anwendung von mathematischen Modellen oder Modellierungstechniken zum festen Bestandteil des jeweiligen Methodenrepertoires. Bei der Bewertung von Impfungen ist der Einsatz von modellbasierten

Studien sogar als essenziell zu bezeichnen, da eine Reihe relevanter Fragestellungen nur auf Grundlage von Modellen beantwortet werden können. Dazu gehören Fragen zur Quantifizierung der zu erwartenden Auswirkungen auf Bevölkerungsniveau sowie zur Kosteneffektivität.

In der gesundheitsökonomischen Evaluationsforschung nehmen Modellierungsmethoden seit langer Zeit eine Schlüsselrolle ein, da Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen größtenteils auf Basis sogenannter entscheidungsanalytischer Modelle durchgeführt werden. Angesichts der Tatsache, dass zur Beantwortung der jeweiligen Forschungsfragen fast immer die Verbindung von Informationen aus unterschiedlichen Quellen erforderlich ist, kommt kaum eine gesundheitsökonomische Evaluationsstudie ganz ohne Modellierungselemente aus (Brennan & Akehurst, 2000). Die Notwendigkeit der Anwendung von Modellierungsmethoden im Kontext der gesundheitsökonomischen Evaluation erwächst unter anderem aus der oftmals relativ kurzen Nachbeobachtungszeit klinischer Studien sowie den damit einhergehenden Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnismessung. Während in klinischen Studien aufgrund der begrenzten Studiendauer häufig nur kurzfristige Effekte einer Intervention auf die Morbidität und Mortalität gemessen werden können, erfordern gesundheitsökonomische Evaluationen in der Regel einen deutlich längeren Zeithorizont, um alle relevanten Konsequenzen zu berücksichtigen. Zudem stellen viele klinische Studien aus unterschiedlichen Gründen nur Daten zu intermediären anstatt finalen Endpunkten zur Verfügung. In solchen Situationen ermöglicht die Anwendung von Modellierungsmethoden zum einen die Projektion langfristiger Effekte auf Basis der in klinischen Studien gemessenen kurzfristigen Ergebnisse; zum anderen lassen sich mithilfe der Verknüpfung von Daten aus klinischen und epidemiologischen Studien intermediäre zu finalen Endpunkten extrapoliieren. Darüber hinaus erfolgt auch die Einbindung von Daten zum Ressourcenverbrauch und zu Kosten in der Regel auf Basis entscheidungsanalytischer Modelle. Tabelle 1 enthält eine beispielhafte Gegenüberstellung von typischen Endpunkten, die in klinischen Studien zur Erforschung der Wirksamkeit von Impfungen verwendet werden, und relevanten Ergebnisgrößen, die zur Beurteilung des Nutzens und der Kosteneffektivität von Impfungen benötigt werden.

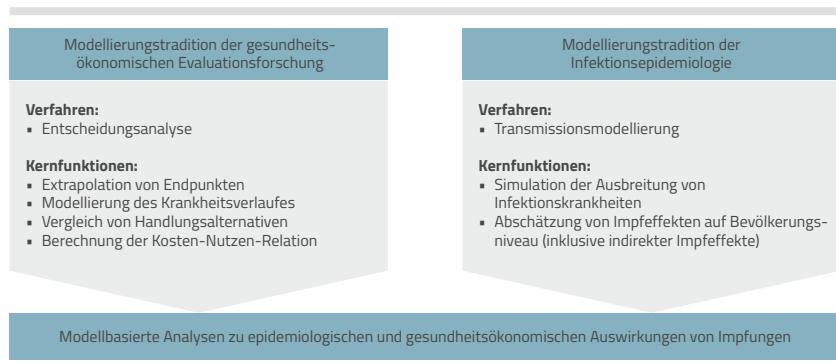
Tabelle 1: Gegenüberstellung von Endpunkten klinischer Studien und für die Beurteilung des Nutzens und der Kosteneffektivität von Impfungen relevanter Ergebnisgrößen

Impfung	Endpunkte in klinischen Studien	Relevante Ergebnisgrößen zur Beurteilung des Nutzens und der Kosteneffektivität
Influenza-Impfung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ laborbestätigte Influenzainfektionen ▪ Erkrankungsfälle mit influenzaähnlichen Symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ influenzabedingte Hospitalisierungen ▪ schwere Krankheitsverläufe mit Komplikationen (zum Beispiel Lungenentzündungen) ▪ Todesfälle ▪ QALYs ▪ Ressourcenverbrauch und Kosten
HPV-Impfung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HPV-Infektionen ▪ Krebsvorstufen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Krebsfälle ▪ Todesfälle ▪ QALYs ▪ Ressourcenverbrauch und Kosten

QALY = qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)

Im Kontext der Evaluation von Impfungen trifft die zuvor beschriebene Anwendung von gesundheitsökonomischen Modellierungsmethoden, die vor allem auf entscheidungsanalytischen Techniken beruhen und in der Regel die Extrapolation zu relevanten Endpunkten sowie die Einbindung von Kosteninformationen umfassen, auf die Modellierungstradition der Infektionsepidemiologie, bei der mathematische Modelle in Form sogenannter Transmissionsmodelle zur Simulation der Ausbreitung von Infektionskrankheiten eingesetzt werden (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Zusammenführung unterschiedlicher Modellierungstraditionen bei der modellbasierten Evaluation von Impfungen



Eine der zentralen Besonderheiten von Impfungen besteht darin, dass ihre Anwendung nicht nur die Krankheitslast in der geimpften Bevölkerung reduziert, sondern durch Herdeneffekte auch zu einer Verringerung der Erkrankungszahlen in der nicht geimpften Bevölkerung beitragen kann. Diese indirekten Schutzeffekte spielen bei der Beurteilung der Kosteneffektivität von Impfungen häufig eine bedeutende Rolle, da sie einen beträchtlichen Teil des Nutzens ausmachen können. Darüber hinaus kann die Quantifizierung von Herdeneffekten von Bedeutung sein, wenn Entscheidungsträger neben dem Individualschutz vor Infektionskrankheiten und möglichen Folgeerkrankungen auch weiter gehende Ziele wie die Unterbrechung von Infektionsketten und den Aufbau eines Herdenschutzes in der Bevölkerung verfolgen. Um Herdeneffekte bei der Evaluation von Impfungen adäquat berücksichtigen zu können, kommt der Anwendung von Transmissionsmodellen eine hohe Relevanz zu (Jit & Brisson, 2011; Pitman et al., 2012; Ultsch et al., 2016). Im Gegensatz zu sogenannten statischen Modelltypen, die in der Regel zur Evaluation von Interventionen bei nicht impfpräventablen Krankheiten eingesetzt werden, erlauben Transmissionsmodelle eine Interaktion zwischen einzelnen Individuen beziehungsweise Populationsanteilen und ermöglichen dadurch die Simulation der Übertragungsdynamik von Infektionskrankheiten, die wiederum eine Voraussetzung zur Abbildung von Herdenschutzeffekten darstellt (Brisson & Edmunds, 2003; Edmunds et al., 1999).

Ein Transmissionsmodell, mit dem die HPV-Impfung für Mädchen in Deutschland evaluiert wurde, zeigt beispielsweise dass 40 Prozent der in der gesamten Bevölkerung durch die HPV-Impfung verhinderten Genitalwarzenfälle bei Männern vermieden werden, auch wenn diese selbst nicht geimpft werden (Damm et al., 2017). Ein weiteres Beispiel für ein Transmissionsmodell stellt eine Studie von Weidemann et al. (2017) dar, mit dem die potenziellen Auswirkungen einer pädiatrischen Routineimpfung gegen Influenza für Deutschland untersucht wurden. In dieser Studie führt die Impfung von Kindern in der Gesamtpopulation szenarioabhängig zu einer Reduktion der Influenzaassoziierten Krankheitslast von 17,8 Prozent bis 56,5 Prozent, wenn Herdeneffekte einbezogen werden. Erfolgt hingegen keine Berücksichtigung der indirekten Schutzwirkung, sinkt der Effekt auf eine Reduktion von lediglich 7,9 Prozent.

Aufgrund der hohen Relevanz modellbasierter Studien für die Bewertung der Auswirkungen von Impfungen hat die STIKO sogar ein eigenes Methodenpapier veröffentlicht, das sich mit der Durchführung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen beschäftigt (STIKO, 2016).

GKV-Routinedatenanalysen als Quelle für modellbasierte Evaluationsstudien

Da entscheidungsanalytische Modelle eine besonders datenintensive Form der quantitativen Ergebnissynthese darstellen, ist die Validität und Akzeptanz der Modellresultate in hohem Maße von der Qualität der verwendeten Inputdaten abhängig. Es ist daher zu begrüßen, dass für Deutschland publizierte Krankheitskosten-Analysen, die eine wichtige Datenquelle für modellbasierte Evaluationsstudien sind, zunehmend auf Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) basieren. Die Verwendung von GKV-Routinedaten ermöglicht eine detaillierte Analyse der Leistungsinanspruchnahmemuster und der damit verbundenen Kosten auf Grundlage des tatsächlichen Versorgungs- und Abrechnungsgeschehens. Darüber hinaus können GKV-Routinedatenanalysen auch wichtige epidemiologische Informationen zum Krankheitsverlauf und zum Auftreten von Komplikationen liefern, die für die Modellierung der jeweiligen Zielkrankheit von Bedeutung sein können. Beispielsweise wurden GKV-Routinedaten schon mehrfach verwendet, um den Krankheitsverlauf und die Kosten von Herpes zoster im deutschen Versorgungskontext zu analysieren (Ultsch et al., 2013; Hillebrand et al., 2014; Damm et al., 2014). Um die Resultate von GKV-Routinedatenanalysen jedoch optimal als Datenquelle für gesundheitsökonomische Modelle nutzen zu können, sollte sich die Aufbereitung der Ergebnisse an den Erfordernissen entsprechender Modelle orientieren, wozu beispielsweise auch die Angabe von nach Alter und Versorgungssektor differenzierten Kostenschätzungen gehört.

Fazit

Zu den Kriterien, die bei der Entwicklung von Impfempfehlungen häufig berücksichtigt werden, gehören neben der Wirksamkeit und Sicherheit auch die zu erwartenden Impf- effekte auf Bevölkerungsniveau sowie die Kosteneffektivität. Die Abschätzung der epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen von Impfungen erfolgt in der Regel auf Basis mathematischer beziehungsweise entscheidungsanalytischer Modelle. Mithilfe solcher Modelle lässt sich zum einen berechnen, wie viele Erkrankungsfälle durch die Einführung einer Impfung in Abhängigkeit der jeweiligen Impfquote potenziell verhindert werden können und wie sich diese impfinduzierte Reduktion der Erkrankungszahlen auf die Anzahl komplizierter Verläufe, Hospitalisierungen oder sogar Todesfälle auswirkt. Zum anderen lassen sich die ökonomischen Folgen für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft quantifizieren, um in einem weiteren Schritt das Kosten-Nutzen- Verhältnis unterschiedlicher Impfstrategien vergleichend zu analysieren. GKV-Routine- datenanalysen stellen in diesem Zusammenhang eine wertvolle Datenquelle dar, die Informationen zu den Eintrittswahrscheinlichkeiten von Erkrankungsfolgen und den damit einhergehenden Kosten liefern kann. Von besonderer Bedeutung bei der modell- basierten Evaluation von Impfungen ist die Berücksichtigung der Transmissionsdynamik, um kollektive Schutzeffekte adäquat berücksichtigen zu können und dadurch eine realis- tischere Abschätzung der Impfauswirkungen auf Bevölkerungsniveau sowie der Kosten- effektivität zu ermöglichen.

Literatur

- Ahmed, F., Temte, J. L., Campos-Outcalt, D. & Schünemann, H. J. (2011). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 29, 9171–9176.
- Brennan, A. & Akehurst, R. (2000). Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *PharmacoEconomics* 17, 445–459.
- Brisson, M. & Edmunds, W. J. (2003). Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Medical Decision Making* 23, 76–82.
- Bryson, M., Duclos, P., Jolly, A. & Cakmak, N. (2010). A global look at national Immunization Technical Advisory Groups. *Vaccine* 28, A13–17.
- Burchett, H. E. D., Mounier-Jack, S., Griffiths, U. K. & Mills, A. J. (2012). National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy and Planning* 27, ii62–ii76.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1999). Ten great public health achievements – United States, 1900–1999. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 48, 241–243.
- Damm, O., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Kretzschmar, M. E., Kaufmann, A. M., Deleré, Y., Wichmann, O., Ultsch, B., Krämer, A. & Greiner, W. (2017). Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 15, 18.
- Damm, O., Horn, J., Schmidt, T., Neubauer, S., Zeidler, J., Mikolajczyk, R., Greiner, W. & Ultsch, B. (2014). Epidemiology and costs of varicella and herpes zoster in Germany. *Value in Health* 17, A670–A671.
- Duclos, P. (2010). National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): guidance for their establishment and strengthening. *Vaccine* 28, A18–25.
- Edmunds, W. J., Medley, G. F. & Nokes, D. J. (1999). Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in Medicine* 18, 3263–3282.
- Ehreth, J. (2003). The global value of vaccination. *Vaccine* 21, 596–600.
- Graf von der Schulenburg, J. M. (2012): Entscheidungsunterstützung durch gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland aus Perspektive der Wissenschaft. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 55, 660–667.

- Greiner, W., Witte, J. & Gensorowsky, D. (2019). AMNOG-Report 2019 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland – Schwerpunkt: Höchstpreise für ein Mehr an Lebensqualität? Heidelberg: medhochzwei Verlag.
- Hall, A. J. (2010). The United Kingdom Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *Vaccine* 28, A54–A57.
- Hillebrand, K., Bricout, H., Schulze-Rath, R., Schink, T., Garbe, E. (2014). Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005–2009. *Journal of Infection* 70, 178–186.
- Ismail, S. J., Langley, J. M., Harris, T. M., Warshawsky, B. F., Desai, S. & Farhangmehr, M. (2010). Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine* 28, A58–A63.
- Jit, M. & Brisson, M. (2011). Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *PharmacoEconomics* 29, 371–386.
- Nohynek, H., Wichmann, O. & D'Ancona, F. (2013). National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical Microbiology and Infection* 19, 1096–1105.
- Perleth, M. & Busse, R. (2004). Health Technology Assessment (HTA) – Teil und Methode der Versorgungsforschung. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 9, 172–176.
- Pezzotti, P., Bellino, S., Prestinaci, F., Iacchini, S., Lucaroni, F., Camoni, L., Barbieri, M. M., Ricciardi, W., Stefanelli, P. & Rezza, G. (2018). The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900–2015. *Vaccine* 36, 1435–1443.
- Pfleiderer, M. & Wichmann, O. (2015). Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland: Kriterien zur objektiven Bewertung von Nutzen und Risiken. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 58, 263–273.
- Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J. & Brisson, M. (2012). Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Value in Health* 15, 828–834.
- Ultsch, B., Damm, O., Beutels, P., Bilcke, J., Brüggenjürgen, B., Gerber-Grote, A., Greiner, W., Hanquet, G., Hutubessy, R., Jit, M., Knol, M., von Kries, R., Kuhlmann, A., Levy-Bruhl, D., Perleth, M., Postma, M., Salo, H., Siebert, U., Wasem, J. & Wichmann, O. (2016). Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision

- Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *PharmacoEconomics* 34, 227–244.
- Ultsch, B., Köster, I., Reinhold, T., Siedler, A., Krause, G., Icks, A., Schubert, I., Wichmann, O. (2013). Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *European Journal of Health Economics* 14, 1015–1026.
- Roush, S. W. & Murphy, T. V. (2007). Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 298, 2155–2163.
- Smith, J. C. (2010). The structure, role, and procedures of the U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine* 28, A68–A75.
- Ständige Impfkommission (STIKO) (2016): Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission, Version 1.0. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI).
- Ständige Impfkommission (STIKO) (2018): Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen, Version 3.1. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI).
- van Panhuis, W. G., Grefenstette, J., Jung, S. Y., Chok, N. S., Cross, A., Eng, H., Lee, B. Y., Zadorozhny, V., Brown, S., Cummings, D. & Burke, D. S. (2013). Contagious diseases in the United States from 1888 to the present. *The New England Journal of Medicine* 369, 2152–2158.
- van Wijhe, M., McDonald, S. A., de Melker, H. E., Postma, M. J. & Wallinga, J. (2016). Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 16, 592–598.
- von Stackelberg, J. M., Haas, A., Tebinka-Olbrich, A., Zentner, A., Ermisch, M., Schubert, A. & Erdmann, D. (2018). Ergebnisse des AMNOG-Erstattungsbetragsverfahrens. In Schwabe, U., Paffrath, D., Ludwig, W. D. & Klauber, J. (Hrsg.), *Arzneimittelverordnungs-Report 2018* (217–238). Berlin: Springer-Verlag.
- Weidemann, F., Remschmidt, C., Buda, S., Bucholz, U., Ultsch, B. & Wichmann, O. (2017). Is the impact of childhood influenza vaccination less than expected: a transmission modelling study. *BMC Infectious Diseases* 17, 258.

Impfungen in der Schwangerschaft und von potenziell Schwangeren

Wayan Philipps

Impfungen in der Schwangerschaft sind sowohl bei Ärzten als auch bei Patientinnen und ihren Partnern mit großer Unsicherheit verbunden. Zum einen aufgrund der Sorge vor einer Schädigung des ungeborenen Kindes durch die Impfung, zum anderen aufgrund der Angst vor Risiken für die werdende Mutter durch die Impfung oder vor schwereren Verläufen einer maternalen Infektion nach Impfung.

Die Schwangerschaft geht mit komplexen immunologischen Veränderungen einher. Beispielsweise kommt es zu einer Verlagerung von einer TH-1-vermittelten zu einer TH-2-vermittelten Immunantwort. Dies dient der Vermeidung von Abstoßungsreaktionen bei Kontakt mit fremden Histokompatibilitätsantigenen des Kindes. Die mütterliche Immunabwehr wird hier zugunsten einer erhöhten Antigentoleranz geschwächt (Perrett & Nolan, 2017). Dies führt aber gleichzeitig zu einem erhöhten mütterlichen Infektionsrisiko und den damit verbundenen Komplikationen (Keller-Stanislawski et al., 2014). So ist inzwischen gut dokumentiert, dass Influenza-, Masern- oder Windpockenerkrankungen bei Schwangeren ein deutlich höheres Risiko schwerer Komplikationen haben als bei nicht schwangeren Frauen (S2k-Leitlinie: Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen).

Eine Impfung der werdenden Mutter stellt den effektivsten Schutz vor den Risiken impfpräventabler Erkrankungen dar, sowohl für das Kind als auch für die werdende Mutter selbst. Zudem profitiert das Kind durch über die Plazenta übertragene Antikörper – auch als „Leihimmunität“ bezeichnet – für eine begrenzte Zeit nach der Geburt von den Impfungen der Mutter und kann dadurch vor in dieser Lebensphase besonders gefährlichen impfpräventablen Infektionskrankheiten geschützt werden.

Impfungen vor der Schwangerschaft

Frauen mit Kinderwunsch wird daher empfohlen, vor dem Absetzen der Kontrazeption ihren Impfstatus ärztlich überprüfen und gegebenenfalls komplettieren zu lassen.

Die aktuellen Impfempfehlungen bei Kinderwunsch werden von der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) regelmäßig überprüft und veröffentlicht. Folgende Impfungen für Frauen mit Kinderwunsch werden laut STIKO empfohlen.

Masern:

Bei unklarem Impfstatus oder wenn nie oder nur einmal geimpft wurde, wird eine einmalige Impfung empfohlen.

Röteln:

Bei unklarem Impfstatus oder wenn nie geimpft wurde, wird eine zweimalige Impfung mit einem MMR-Impfstoff empfohlen. Bei einmaliger Impfung ist eine Auffrischimpfung ausreichend.

Varizellen:

Bei seronegativen Frauen werden zwei Impfungen empfohlen.

Pertussis:

Wenn in den letzten zehn Jahren nicht geimpft wurde, wird eine Einmalimpfung empfohlen. Auch engen Kontaktpersonen des Neugeborenen wird eine Pertussis-Impfung empfohlen, falls in den letzten zehn Jahren keine Impfung dokumentiert wurde.

Tetanus, Diphtherie, Polio:

Fehlende oder inkomplette Impfungen sind entsprechend der allgemeinen STIKO-Empfehlung nachzuholen.

Nach Lebendimpfungen (Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Gelbfieber) sollte laut STIKO aus theoretischen Erwägungen ein Zeitraum von mindestens einem Monat bis zum Eintritt einer Schwangerschaft eingehalten werden. Allerdings sind bei Unterschreitung

dieses Zeitraums keine fetalen Schädigungen durch diese Impfungen beschrieben oder zu erwarten.

Impfungen in der Schwangerschaft: Totimpfstoffe unbedenklich

Da es Aufgabe des behandelnden Arztes ist, auf den präventiven Impfschutz zu achten, ist die Kenntnis über den Nutzen und die Risiken von Impfungen in der Schwangerschaft elementar. Grundsätzlich sollte eine Schwangere so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig geimpft werden.

Die aktuelle Datenlage ergibt für keinen Impfstoff einen Hinweis auf teratogene Eigenschaften. Das gilt auch für die in den Impfstoffen enthaltenden Hilfsstoffe, wie beispielsweise Aluminiumhydroxid oder Ethylquecksilber. Zudem sind die Mengen dieser Hilfsstoffe pro Impfdosis sehr gering und die Exposition ist typischerweise auf eine einmalige Impfung beschränkt. Insgesamt ist der dokumentierte Erfahrungsumfang für den Einsatz der verschiedenen Impfstoffe in der Schwangerschaft aber sehr unterschiedlich. Es wird daher, wie bereits oben erwähnt, generell empfohlen, Routineimpfungen bereits vor und nicht während einer Schwangerschaft durchzuführen.

Sollte allerdings eine Impfung in der Schwangerschaft erforderlich sein, ist gegen ihre Durchführung nichts einzuwenden. Dies gilt insbesondere für Totimpfstoffe, wie beispielsweise Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hepatitis A und B. Einige Impfungen werden sogar ausdrücklich auch in der Schwangerschaft empfohlen, wie die Tetanus-Impfung bei Vorliegen einer Impflücke oder die Influenza-Impfung in der Grippeaison. Wenn chronische Erkrankungen bestehen, die mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen im Falle einer Influenzaerkrankung verbunden sind, kann die Impfung gegen Influenza auch im ersten Trimenon erfolgen. Grundsätzlich sollten Impfungen in der Schwangerschaft jedoch, wenn möglich, erst nach dem ersten Trimenon erfolgen. Dieser Empfehlung liegt vor allem die Überlegung zugrunde, dass die eher in der Frühschwangerschaft vorkommenden Spontanaborte fälschlicherweise einer stattgehabten Impfung zugeschrieben werden könnten.

Von Impfungen mit einem Lebendimpfstoff, wie beispielsweise gegen Masern-Mumps-Röteln (MMR) oder Varizellen eingesetzt, wird in der Schwangerschaft aufgrund des theoretischen Risikos einer infektionsbedingten Schädigung des Ungeborenen abgeraten. Eine akzidentelle Lebendimpfstoffapplikation während der Schwangerschaft stellt jedoch niemals einen Grund dar, diese als Risikoschwangerschaft zu betrachten oder die Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch zu stellen: Bisher gibt es keinen Hinweis auf Fruchtschädigung durch Lebendimpfstoffe (Keller-Stanislawska et al., 2014)!

Gestützt werden diese Impfempfehlungen auch durch die Überlegung, dass die durch Impfstoffe induzierten spezifischen mütterlichen IgG-Antikörper plazentar auf das Kind übergehen und dieses dadurch schützen (Marshall et al., 2016). So wird inzwischen in den angloamerikanischen Ländern eine Pertussis-Impfung der Schwangeren routinemäßig zwischen der 27. und 36. Schwangerschaftswoche empfohlen, um das durch Komplikationen einer Pertussiserkrankung besonders gefährdete Neugeborene zu schützen (Furuta et al., 2017). Die STIKO empfiehlt aktuell, eine Pertussis-Impfung der Mutter in den ersten Tagen nach der Geburt nachzuholen, falls diese vor Eintreten einer Schwangerschaft versäumt worden ist.

Impfungen in der Schwangerschaft bei Fernreisen

Reisen in tropische Regionen sind insbesondere in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko gefährlicher Infektionen verbunden. Eine Schwangere sollte daher generell darauf hingewiesen werden, dass Reisen in tropische Regionen während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden sollten. Ist eine solche Reise aber geplant, kann beziehungsweise sollte die Schwangere nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Abwägung geimpft werden. Bei Vorliegen einer nur formalen Indikation, wie zum Beispiel einer vorgeschriebenen Gelbfieber-Impfung bei Einreise in ein Land, ohne dass eine Exposition und damit ein Erkrankungsrisiko zu erwarten ist, kann die Ausstellung eines Impfbefreiungszeugnisses in Erwägung gezogen werden. Allerdings werden solche Bescheinigungen nicht zwangsläufig von allen Einreiseländern anerkannt (Empfehlungen und Leitlinien der DTG). Bei medizinischer Indikation sollte eine Gelbfieber-Impfung mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff auch im ersten Trimenon erfolgen, da eine Gelbfieber-Infektion potenziell letal verlaufen kann (Schaefer et al., 2012).

Impfungen mit Tot- oder Antigen-Impfstoffen oder Toxoiden sind als unproblematisch anzusehen, werden jedoch wegen unzureichender Erfahrungen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Grundsätzlich sollte beim Thema „Impfung von Schwangeren“ immer eine individuelle und evidenzbasierte Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die das aktuelle berufliche oder soziale Expositionsrisko sowie eventuelle Begleiterkrankungen berücksichtigt.

Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V., Gelbfieber.
<https://www.dtg.org/empfehlungen-und-leitlinien/empfehlungen/impfungen/impf-risiko-aufklaerung/uebersicht-der-reiseimpfungen/248-gelbfieber.html>.
- Furuta, M. et al. (2017). Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 17 (1) (S. 390).
- Keller-Stanislawski, B. et al. (2014). Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 32 (52) (S. 7057–64).
- Marshall, H. et al. (2016). Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. *Hum Vaccin Immunother* 12(4) (S. 848–56).
- Schaefer, C. et al. (2012). Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit.
- Perrett, K.P. & Nolan, T.M. (2017). Immunization During Pregnancy: Impact on the Infant. *Paediatr Drugs* 19 (4) (S. 313–324).
- Viruskrankheiten, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.) und Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.) (2014). Labordiagnostik schwangerschafts-relevanter Virusinfektionen S2k-Leitlinie (S. 1–209).

Psychologie des (Nicht-)Impfens: Impfverhalten verstehen und verändern

Impfmüdigkeit wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der zehn wichtigsten Bedrohungen der globalen Gesundheit bezeichnet. Was sind die Gründe, die Menschen dazu veranlassen, Impfungen nicht wahrzunehmen?

Ein Interview mit Cornelia Betsch

Frau Betsch, warum lassen einige Menschen sich oder ihre Kinder nicht impfen, obwohl die Impfungen wirksam, gut verträglich und verfügbar sind?

Es gibt Menschen, die Impfungen ablehnen. Impfungen können aber auch vergessen oder mangels Zugang nicht in Anspruch genommen werden. Etwa 20 Prozent der Bevölkerung stehen Impfungen unentschlossen gegenüber oder sind unsicher. Modelle, die das Impfverhalten erklären, wurden stetig erweitert. Das umfassendste der bestehenden Modelle, das „5C-Modell“, beschreibt als wesentliche psychologische Gründe der Impfentscheidung die folgenden Aspekte: Confidence (Vertrauen), Complacency (Risikowahrnehmung), Constraints (Barrieren in der Ausführung), Calculation (Ausmaß der Informationssuche) und Collective Responsibility (Verantwortungsgefühl für die Gemeinschaft).

Warum ist es wichtig zu verstehen, warum Menschen sich nicht impfen lassen?

Bei zu geringen Impfquoten wird häufig angenommen, dass fehlendes Vertrauen in Impfungen ein wesentlicher Grund dafür ist. Die psychologischen Gründe des (Nicht-)Impfens können aber von Region zu Region (zum Beispiel nach Bundesland) und je nach Impfung variieren. Zielgruppenorientierte Interventionen zur Verbesserung der Akzeptanz von Impfungen haben in der Vergangenheit zu besseren Ergebnissen geführt als Kampagnen, die nicht auf die entsprechende Zielgruppe zugeschnitten waren. Daher sollte zunächst in der zuvor identifizierten Zielgruppe bestimmt werden, welche Gründe relevant sind für die unzureichende Akzeptanz von Impfungen. Dies kann als Orientierung dienen, mit

welchen Ansätzen man auf die jeweiligen Gründe für das (Nicht-)Impfen eingehen kann, um Impfmüdigkeit zu reduzieren.

Werden die durch Impfung vermeidbaren Erkrankungen heute nicht mehr ernst genommen?

Paradoxerweise ist der größte Feind der Impfungen ihr eigener Erfolg. Aufgrund der hohen Durchimpfungsquoten sind Erkrankungen wie Masern oder Diphtherie kaum noch sichtbar, weshalb Impfungen nicht als eine wichtige Schutzmaßnahme wahrgenommen werden. Es ist wichtig, das Bewusstsein für den Schweregrad der Erkrankungen zu schärfen. Allerdings zeigen internationale Studien, dass dies nicht so einfach ist: Beispielsweise können sogenannte Furchtappelle, also angstauslösende Bilder von Kindern, die an Masern erkrankt sind, einen Bumerangeffekt auslösen und zu einer geringeren Impfbereitschaft führen.

Ist es nicht auch so, dass Impftermine einfach vergessen werden?

In Deutschland stimmten 13 Prozent der befragten Personen teilweise oder voll zu, dass sie Alltagsstress vom Impfen abhält. Was sich zunächst nach einer Ausrede anhört, bildet psychologisch praktische Barrieren ab: Impfen ist für viele Menschen nicht einfach genug, um es umzusetzen, auch wenn sie es befürworten oder zumindest nicht ablehnen.

Wie lässt sich die Akzeptanz von Impfungen verbessern?

Es geht darum, die jeweils passenden Interventionen zu finden. Eine positive Einstellung zum Impfen beispielsweise geht häufig mit mehr Impfakzeptanz einher. Eigene Erfahrungen beeinflussen die Einstellung. Es ist also sehr wichtig, für eine positive erste Impferfahrung zu sorgen, zum Beispiel durch stress- und schmerzarmes Impfen. Auch zeigen Studien, dass die Aufklärung über den falschen Inhalt einer Argumentation von Impfgegnern oder über die dabei verwendete Technik dazu führen kann, dass Impfgegner in öffentlichen Debatten einen geringeren Einfluss auf die Impfbereitschaft haben. Maßnahmen im Gesundheitssystem, die das tatsächliche Geimpftwerden einfacher machen, sind auch vonnöten. Sinnvoll können auch einfache Verhaltensanstöße sein, zum Beispiel

indem Impftermine vergeben und verschickt werden. Eine Studie aus den USA hat gezeigt, dass die Impfrate signifikant stieg, wenn Patienten einen vordefinierten Impftermin erhielten.

Was sind die wesentlichen Argumente der Impfgegner?

Impfgegner greifen oftmals auf dieselben rhetorischen Techniken zurück, die auch im Zusammenhang mit der Leugnung des Klimawandels und der Evolutionstheorie verwendet werden: Sie stellen die Faktenlage in einer verzerrten Weise dar und ziehen falsche Schlüsse; sie erwarten Unmögliches von der Wissenschaft, sie vermuten Verschwörungen von Industrie und Gesundheitsorganisationen, sie selektieren spezifische Datenpunkte aus der Gesamtheit der vorhandenen Datenmenge und rezitieren Personen, die aufgrund ihrer wissenschaftlichen Ausbildung und/oder ihrer Befangenheit nicht als Experteninnen oder Experten für Impfstoffsicherheit und -effektivität gelten („fake experts“).

Welche Rolle spielen die Medien für die Akzeptanz von Impfungen?

Polarisierende Themen werden bevorzugt von den Medien aufgegriffen. Nach dem journalistischen Prinzip der Ausgewogenheit werden oft Gäste und Sachverständige mit unterschiedlichen Meinungen und Standpunkten im gleichen Verhältnis eingeladen oder zitiert – beispielsweise ein Guest „pro“ und einer „contra“. Im Bereich des Impfens widerspricht dieses augenscheinlich ausgewogene Vorgehen sowohl dem Expertenkonsens, der sich in den Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) ausdrückt, als auch der Verteilung der Meinung in der Bevölkerung und suggeriert damit fälschlicherweise eine Gleichverteilung der Meinungen. Medien sollten bei Impfungen keine Balanceierung von Meinungen, sondern eine Balanceierung von Evidenz vornehmen. Dies wäre ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung des öffentlichen Vertrauens in Impfungen.

Fehlt es an objektiven Informationsangeboten zu Impfungen?

Kursierendes Falschwissen wird oft über impfkritische Publikationen (Webseiten, Bücher, Flyer) verbreitet. Wer sich als medizinischer Laie über das Impfen informieren will, sieht sich oft einer großen unübersichtlichen Fülle von Informationen gegenüber. Welcher Quelle vertraut werden kann, ist oft schwer zu beurteilen. Falschinformationen und Mythen sind im Internet leicht verfügbar und auch auf dem Büchermarkt weit verbreitet. Vielen Eltern fällt es schwer, wissenschaftlich fundierte Informationsangebote zu finden. Impfkritische Internetangebote treten mittlerweile sehr professionell auf und suggerieren Wissenschaftlichkeit. Auch der Büchermarkt ist sehr unübersichtlich; Buchtitel von impfkritischen Ärzten und Ärztinnen suggerieren Neutralität und eine seriöse zweite Meinung. Es wäre wünschenswert, Eltern einen Wegweiser zu guten Gesundheitsinformationen zu bieten, der sie auch in anderen Fragen zuverlässig begleitet. Eine Chance böte hier ein nationales Gesundheitsportal.

Und welche Bedeutung hat der Arzt für die Impfakzeptanz?

Der Arzt ist für viele Patienten die wichtigste Informationsquelle. Studien zeigen außerdem, dass eine vom Arzt ausgesprochene starke Empfehlung für die Impfentscheidung sehr wichtig ist. Ärzte müssen aber auch daran denken, Impfungen anzusprechen, das allerdings geht häufig im Arbeitsalltag unter. Es scheint daher sinnvoll, in der Praxis zum Beispiel Poster aufzuhängen, die Patienten dazu auffordern, ihren Arzt oder ihre Ärztin aktiv auf das Impfen anzusprechen. Es muss aber beachtet werden, dass nicht alle Praxisinhaber dem Impfen vorbehaltlos gegenüberstehen. Die Fortbildung der Ärzte zu Impfungen ist daher ebenfalls wichtig. Die Gründe für Impfmüdigkeit unterscheiden sich für medizinisches Personal nicht von denen der Allgemeinbevölkerung, wie eine Reanalyse der BZgA-Infektionsschutzstudie gezeigt hat.

Die Verantwortung des Einzelnen für die Gesamtheit – spielt das heute keine Rolle mehr?

Die Motivation, sich auch für den Schutz anderer impfen zu lassen, ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. Es ist aber wichtig, durch die eigene Impfung zur Reduzierung der Krankheitsübertragung beizutragen und damit zum Beispiel kleine Kinder oder Kranke indirekt

zu schützen. Als „Trittbrettfahrer“ bezeichnet man die, die sich darauf verlassen, dass andere ausreichenden Schutz durch Impfung herstellen, so dass man als Nutznießer von dem indirekten Schutz profitiert, ohne selbst zum Gemeinschaftsschutz (auch: Herdenimmunität) beizutragen.

Ist die Einführung einer Impfpflicht die Lösung oder kann dies auch unerwünschte Effekte haben?

Ausbrüche von durch Impfung vermeidbaren Krankheiten führen oft zu öffentlichen Debatten über die Teipflichtimpfung, wobei der Schwerpunkt vor allem auf einigen selektiven Impfungen wie Masern, Mumps und Röteln liegt. Wir haben ein Onlineexperiment mit einem Verhaltens-Impf-Spiel durchgeführt, um festzustellen, ob die Einführung einer Pflichtimpfung einen Einfluss auf die Akzeptanz anderer Impfungen hat, die nicht vorgeschrieben sind. Wir haben festgestellt, dass die Zwangsimpfung die Verärgerung bei Individuen mit einer eher negativen Impfhaltung erhöht, während die freiwillige Impfung dies nicht tat. Die Einführung einer Zwangsimpfung führte zu einem Rückgang der Akzeptanz der zweiten freiwilligen Impfung um 39 Prozent. Die Impfpflicht nur für ausgewählte Impfungen kann sich nachteilig auf das Impfprogramm auswirken, indem sie die Akzeptanz freiwilliger Impfungen verringert. Da dieser Effekt vor allem bei Teilnehmern mit negativer Einstellung zu Impfungen auftrat, wird die Prävalenz negativer Einstellungen zu Impfungen das Ausmaß der negativen Effekte der Teipflichtimpfung beeinflussen. Insbesondere die Einführung einer Zwangsimpfung in Kombination mit weiterhin freiwilligen Impfungen kann die Impfraten verschlechtern, indem sie zu einer erheblich negativen Impfhaltung bei Personen führt, die Impfungen bereits skeptisch gegenüberstehen. Wir sehen auch in anderen Ländern wie Frankreich, dass nicht verpflichtende Impfungen seltener wahrgenommen werden – dort führt das zu einer Art Spirale der Pflichtimpfungen, da nun dort weitere Impfungen verpflichtend gemacht werden. Die regelmäßige Ermittlung der Einstellung zur Impfung in der Bevölkerung ist entscheidend, um regulative und unterstützende Maßnahmen sinnvoll anzuwenden und so potenziell schädliche Auswirkungen auf die Akzeptanz freiwilliger Impfungen zu vermeiden.

Was sind Ihre Vorschläge zur Verbesserung der Akzeptanz von Impfungen?

Impfverhalten hängt von vielen Faktoren ab und Daten zeigen, dass nicht nur das Vertrauen in Impfungen ein wichtiger Aspekt ist. Psychologische Gründe des (Nicht-)Impfens müssen regelmäßig erfasst und die Daten zur Entwicklung zielgruppenspezifischer Kampagnen genutzt und gegebenenfalls politische Rahmenbedingungen angepasst werden. Auch muss Impfen erleichtert werden, und die Impfanamnese und Impfangebote müssen fester Bestandteil des ärztlichen Gesprächs werden.

Die Fragen stellte Daniel Grandt.

Ergebnisse und unbeabsichtigte Folgen obligatorischer Impfprogramme

Noni E. MacDonald und Daniel Grandt

Auch in Ländern mit hohem Einkommen und uneingeschränktem Zugang zu Impfungen treten Ausbrüche von durch Impfung vermeidbaren Krankheiten auf. Ursächlich ist, dass die Impfbereitschaft und die Impfquoten nicht so groß sind, wie es für die ja grundsätzlich mögliche Kontrolle der durch Impfstoffe vermeidbaren Krankheiten erforderlich wäre. Dies hat mehrere Länder dazu veranlasst, eine Gesetzgebung zur verpflichtenden Immunisierung von Kindern zu diskutieren, diese zu erlassen oder zu verstärken (Ward et al., 2018; Ricciardi et al., 2018; Delamater et al., 2017). In diesem Artikel analysieren wir die publizierte Evidenz für die Wirksamkeit von Pflichtimpfungen sowie die Evidenz für das Auftreten unbeabsichtigter Folgen. Wir analysieren die Unterschiede zwischen den obligatorischen Impfprogrammen in verschiedenen Ländern und die Relevanz dieser Unterschiede für das Erreichen des gewünschten Ziels, Impflücken zu schließen, um durch Impfstoffe vermeidbare Krankheiten zu verhindern.

Es gibt überraschend wenige systematische Übersichtsarbeiten und sehr wenige vergleichende Untersuchungen zu Wirksamkeit und Effektstärke obligatorischer Impfprogramme für Säuglinge und Kleinkinder. Eine systematische Übersichtsarbeit der Ergebnisse von obligatorischen Impfprogrammen im Jahr 2016 ergab, dass nur elf Studien die Impfquote vor und nach Einführung obligatorischer Impfungen untersucht haben und weitere zehn Studien die Immunisierungsraten in vergleichbaren Populationen mit und ohne obligatorische Impfungen verglichen haben. 18 dieser Studien wurden in den USA durchgeführt, zwei in Kanada und eine in Frankreich (Lee & Robinson, 2016). Um die Ergebnisse dieser Studien korrekt zu interpretieren, ist es notwendig, die Unterschiede zwischen den verschiedenen obligatorischen Immunisierungsprogrammen zu verstehen.

Umfang und Rahmen der obligatorischen Immunisierungsprogramme

Im Jahr 2010 schlug eine Expertengruppe folgende Definition vor: Ein „obligatorischer“ Impfstoff ist ein Impfstoff, den jedes Kind im Land/Staat per Gesetz erhalten muss, ohne dass Eltern dies ablehnen können. Diese Definition unterscheidet nicht danach, ob rechtliche oder wirtschaftliche Sanktionen mit der Ablehnung einer obligaten Impfung verbunden sind (Haverkate et al., 2012). Die obligatorischen Immunisierungsprogramme sind heterogen. Sie weisen kein einheitliches Vorgehen zur Durchsetzung obligatorischer Impfungen auf, zudem gibt es große Unterschiede zwischen der Art und Anzahl verbindlicher Impfungen.

Hinsichtlich des Geltungsbereichs kann die Impfverpflichtung für das gesamte Land, wie zum Beispiel in Italien (Ricciardi et al., 2018) oder Frankreich (Ward et al., 2018), oder nur für bestimmte Staaten, Gebiete oder Provinzen, wie für Kalifornien in den USA (Delamater et al., 2017) oder Ontario in Kanada, gelten (Dyer, 2015). Auch eine Begrenzung des Geltungsbereichs auf eine bestimmte Teilmenge der Bevölkerung ist möglich (Yezli, 2018). Einige Impfprogramme decken die meisten, aber nicht alle von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Impfstoffe ab; dies ist beispielsweise in Italien der Fall (Ricciardi et al., 2018). Andere schreiben eine begrenztere Anzahl von Impfstoffen vor, wie zum Beispiel in Frankreich (Ward et al., 2018), wiederum andere schreiben nur eine Impfung vor. So wird beispielsweise in Belgien lediglich die Impfung gegen Polio vorgeschrieben (Walkinshaw, 2011). Hierbei kann eine Altersgruppe für die Impfung oder ein Zeitpunkt als „Meilenstein“ für die Durchführung der Impfung vorgegeben werden, wie die Einschulung in Kalifornien oder in Italien die Einschreibung im Kindergarten (Ricciardi et al., 2018). Auch hinsichtlich der Flexibilität weisen die Programme große Unterschiede auf. Einige ermöglichen Ausnahmen nur für medizinische Kontraindikationen, während andere auch Ausnahmen aus religiösen und weltanschaulichen Gründen zulassen, wie in Kalifornien, USA (Delamater et al., 2017) und in Australien bis 2016 (Leask & Danchin, 2017).

Die Konsequenz der Umsetzung und die Verbindlichkeit der Durchsetzung können ebenfalls variieren, wie auch die für die Überwachung und Durchsetzung der obligaten Impfungen zuständige Institution (Delamater et al., 2017). Einige obligate Impfprogramme

verzichten ganz darauf, die Impfpflicht durchzusetzen, wie zum Beispiel in Serbien. Obligate Impfprogramme können auf finanzielle Anreize zur Förderung der Einhaltung der Vorschriften setzen (Leask & Danchin, 2017) oder Strafen bei Nichteinhaltung verhängen, die finanzieller oder sozialer Natur sein können. So können Kinder in Kanada (Ontario Reg. 137/15, 2018), Australien (Leask & Danchin, 2017) oder Kalifornien, USA, von dem Besuch von Kindertagesstätten oder vom Eintritt in die Schule ausgeschlossen werden. In Kalifornien ist es sogar möglich, Nicht-Geimpften den Zugang zu Freizeitparks zu verwehren (Senatsgesetz, 2015). Auch können Geldstrafen verhängt werden, so in Slowenien (Lee & Robinson, 2016), oder – wie in Uganda – Impfverweigerer inhaftiert werden (Immunisierungsgesetz, 2017).

Es gibt also eine große Varianz der Konzepte obligater Impfprogramme, zum Beispiel:

- keine Durchsetzung der Impfpflicht: Jeder kann ohne Angabe von Gründen und ohne Strafe verweigern, wie zum Beispiel in Frankreich vor der gesetzlichen Änderung 2018 (Ward et al., 2018),
- Opt-out aufgrund von persönlichen oder weltanschaulichen Einwänden ohne Strafe, beispielsweise Ontario, Kanada vor Gesetzesänderung im Jahr 2016 möglich (Wilson et al., 2015),
- Gesetze fordern eine Aufklärung der Eltern über die Impfung (und nicht die Impfung selbst); Opt-out aus persönlichen oder weltanschaulichen Gründen möglich,
- Opt-out erfordert ein spezifisches Procedere und eine schriftliche Erklärung: keine Strafe bei Nichteinhaltung der Vorgaben, zum Beispiel Ontario, Kanada (Dyer, 2015),
- Opt-out erfordert ein spezifisches Procedere und eine schriftliche Erklärung: Strafe bei Nichteinhaltung der Vorgaben und strenge Durchsetzung, zum Beispiel Australien vor Änderungen im Jahr 2016 (Leask & Danchin, 2017),
- Impfverweigerung ist mit schweren Geldstrafen oder sozialen Einschränkungen belegt: nur medizinische Ausnahmen zugelassen, zum Beispiel Kalifornien, USA nach 2016 (Delamater et al., 2017; Zipprich et al., 2015), Australien nach 2016 (Leask & Danchin, 2017).

Ergebnisse obligatorischer Impfprogramme

Die 15 ethnischen Republiken, aus denen sich die ehemalige Sozialistische Sowjetrepublik (UdSSR) und ihre kommunistischen Nachbarn zusammensetzten, verfügten alle über ein sehr starkes zentralisiertes öffentliches Gesundheitssystem mit obligatorischen Impfungen, die eine ausnahmslose Durchsetzung ermöglichten und mit hohen Impfraten verbunden waren. Bis 2018 hatte sich jedoch in vielen dieser Länder die Verbindlichkeit der Impfprogramme für Kinder deutlich geändert. Die Ukraine hat inzwischen die niedrigsten Impfraten in Europa, und Serbien und Polen erleben Proteste gegen Zwangsimpfungen.

Es gibt keine Studien über die Effekte von obligaten Impfprogrammen in Ländern mit hohem Einkommen, in Ländern mit bereits vor Einführung der Impfpflicht relativ hohen Impfquoten oder in Ländern mit obligaten Impfungen als Voraussetzung für den Besuch von Kindertagesstätten. In Belgien und Italien waren einige Impfstoffe vorgeschrieben, andere aus historischen Gründen aber nicht. Nicht obligatorische Impfstoffe wurden von der Öffentlichkeit möglicherweise als weniger wichtig und weniger notwendig empfunden. In Italien führte dies zu einer hohen Impfquote für die vorgeschriebenen Impfstoffe wie zum Beispiel Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis und Hepatitis B. Für all diese Impfungen lag die Impfquote bei über 93 Prozent, aber die für die angestrebte Herdenimmunität notwendige Quote von mindestens 95 Prozent wurde nicht erreicht. Gleichzeitig sank die Akzeptanz empfohlener, aber nicht vorgeschriebener Impfungen wie gegen Masern auf 87 Prozent (Ricciardi et al., 2018). Masernausbrüche in Italien führten dann dazu, dass Italien die Anzahl obligatorischer Impfungen erhöhte (Delamater et al., 2017). In Australien wurde im Jahr 2015 mit dem „No-Jab-No-Pay“-Gesetz die nichtmedizinische Ausnahmeregelung von bestehenden Impfvorschriften aufgehoben. Bis März 2018 waren diese Veränderungen mit einem Anstieg der Impfquote bei Fünfjährigen von 92,59 Prozent auf 94,34 Prozent verbunden (Leask & Danchin, 2017).

Unbeabsichtigte Folgen obligatorischer Impfprogramme

Obligatorische Impfprogramme können unbeabsichtigte Folgen haben. Die Aufhebung von nichtmedizinischen Ausnahmen bei der Impfpflicht, das heißt Ausnahmen aus weltanschaulichen Gründen, hat zu einer Zunahme der medizinischen Ausnahmen in Kalifornien, USA, wie auch in Australien geführt (Ricciardi et al., 2018). Regionen mit den vor Erlass des restriktiveren Gesetzes höchsten Quoten persönlicher Ausnahmen haben jetzt die am stärksten steigenden Quoten medizinischer Ausnahmen. Dies deutet auf ein „Austricksen“ des Systems hin und daraus abgeleitet leider weiterhin auf ein Nickerreichen der Durchimpfung der Zielgruppe.

In Serbien reagierte die Regierung auf den Rückgang der Masern-Mumps-Röteln-Impfung (MMR-Impfung) und den Ausbruch von Masern in den Jahren 2014/2015 mit einer erheblichen Verschärfung der obligatorischen Impfung und strenger Strafen. Aufgrund unzureichender Aufklärung der Bevölkerung über die Gründe für die Änderungen führte das verschärzte Gesetz aber zu einer verstärkten Stimmung gegen Impfungen und verstärkter Aufmerksamkeit für negative Impfbotschaften in den Medien. Im Ergebnis wird das Problem der zu geringen Impfquote in Serbien nun noch durch ein geringeres Vertrauen in das Impfprogramm verstärkt.

Schlussfolgerungen

Es gibt keinen Standard für die Einführung und Durchführung obligatorischer Impfungen. Es gibt Unterschiede bezüglich der Art und Anzahl obligatorischer Impfstoffe, der Altersgruppen, für die Impfungen vorgeschrieben sind, der Flexibilität beziehungsweise Starrheit des Programms (zum Beispiel bezüglich der Möglichkeiten zum Opt-Out), der Strafen oder Anreize. Auch die Durchsetzung der Impfpflicht ist nicht einheitlich. Vorliegende Studien zeigen, dass die Einführung obligatorischer Impfungen für Kinder kein Garant dafür ist, dass das Problem der zu geringen Impfquoten überwunden wird. Studien zeigen auch, dass es keinen großen Unterschied zwischen den Impfquoten in Ländern gibt, die Impfungen nur empfehlen, und Ländern, die diese vorschreiben (Salmon et al., 2006). Darüber hinaus sind unbeabsichtigte Folgen, wie eine reduzierte Akzeptanzrate von nicht obligatorischen Impfungen, zu erwarten. Zusammenfassend lässt sich sagen: Es gibt keine einfache Lösung für ein komplexes Problem.

Literatur

- Delamater, P. L., Leslie, T. F. & Yang, Y. T. (2017). Change in Medical Exemptions From Immunization in California After Elimination of Personal Belief Exemptions. *JAMA*, 318, 863–864.
- Dyer, O. (2015). Ontario suspends unvaccinated children from school and proposes mandatory classes for parents. *BMJ*, 351, h6821.
- Haverkate, M., D'Ancona, F., Giambi, C., Johansen, K., Lopalco, P. L., Cozza, V., Appelgren, E., Gatekeepers, V. P. & Contact, P. (2012). Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill*, 17.
- Immunisation Act 2017. (2017). An Act to provide for compulsory immunisation of children, women of reproductive age and other target groups against immunisable diseases; to establish the Immunisation Fund and to provide for other incidental matter [Online]. Uganda. Available: <https://ulii.org/node/27644> [Accessed 03.06.2019].
- Leask, J. & Danchin, M. (2017). Imposing penalties for vaccine rejection requires strong scrutiny. *J Paediatr Child Health*, 53, 439–444.
- Lee, C. & Robinson, J. L. (2016). Systematic review of the effect of immunization mandates on uptake of routine childhood immunizations. *J Infect*, 72, 659–666.
- Ontario Reg. 137/15. 2018. Child Care and Early Years Act, 2014, ONTARIO REGULATION 137/15 [Online]. Available: <https://www.ontario.ca/laws/regulation/150137#BK46> [Accessed 03.06.2019].
- Ricciardi, W., Boccia, S. & Siliquini, R. (2018). Moving towards compulsory vaccination: the Italian experience. *Eur J Public Health*, 28, 2–3.
- Salmon, D. A., Teret, S. P., Macintyre, C. R., Salisbury, D., Burgess, M. A. & Halsey, N. A. (2006). Compulsory vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. *Lancet*, 367, 436–42.
- Senate Bill. 2015. Senate Bill No. 277, CHAPTER 35 [Online]. Available: https://leginfo.legislature.ca.gov/faces/billNavClient.xhtml?bill_id=201520160SB277#content_anchor [Accessed 03.06.2019].
- Walkinshaw, E. (2011). Mandatory vaccinations: The international landscape. *CMAJ*, 183, E1167–8.
- Ward, J. K., Colgrove, J. & Verger, P. (2018). Why France is making eight new vaccines mandatory. *Vaccine*, 36, 1801–1803.

- Wilson, S. E., Seo, C. Y., Lim, G. H., Fediurek, J., Crowcroft, N. S. & Deeks, S. L. (2015). Trends in medical and nonmedical immunization exemptions to measles-containing vaccine in Ontario: an annual cross-sectional assessment of students from school years 2002/03 to 2012/13. *CMAJ Open*, 3, E 317–23.
- Yezli, S. (2018). The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review. *Travel Med Infect Dis*, 24, 51–58.
- Zipprich, J., Winter, K., Hacker, J., Xia, D., Watt, J., Harriman, K., Centers for Disease, C. & Prevention (2015). Measles outbreak--California, December 2014–February 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64, 153–4.

Anhang

Anhang

Veronika Lappe, Ingrid Schubert

Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen

Im vorliegenden Report werden die bei der BARMER vorhandenen Abrechnungsdaten zu den verordneten Arzneimitteln, Diagnosen und ambulant erbrachten Leistungen der Versicherten herangezogen, um den Umfang und die Art des Arzneimittelverbrauchs sowie Erkrankungshäufigkeiten bei BARMER-Versicherten zu beschreiben. Diese Daten wurden ursprünglich zu anderen Zwecken – vor allem zu Abrechnungszwecken – erhoben und werden in sekundärer Nutzung für wissenschaftliche Analysen herangezogen. Wie auch bei Studien mit Primärdaten (Befragungen oder Patientenuntersuchungen) gelten besondere Regeln und Empfehlungen, die bei der Datennutzung und Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und auch bei den hier durchgeführten Analysen zur Anwendung gekommen sind. Eine ausführliche Beschreibung der vorhandenen Datenquellen und Anwendungsmöglichkeiten findet sich im Handbuch „Routinedaten im Gesundheitswesen“ (Swart et al., 2014). Hinweise zum Umgang mit Routinedaten gibt die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (AGENS, 2015).

Für die hier durchgeführten Analysen werden entsprechend den Datenschutzbestimmungen pseudonymisierte Daten genutzt, das bedeutet, dass der einzelne Versicherte nicht identifizierbar ist, aber verschiedene Informationen zum Versicherten, wie etwa die Diagnosen oder ambulanten Leistungen und die Verordnungen, mittels einer Pseudo-Versichertennummer zusammengeführt werden können. Somit kann der Umfang des Arzneimittelverbrauchs in Relation zur Häufigkeit von Erkrankungen gesetzt werden und die Versorgung der Versicherten im Spiegel der Krankenkassendaten nachgezeichnet werden.

Nachstehend werden einige allgemeine Informationen zu den Daten und ihrer Nutzung gegeben. Wichtige Details, die nur auf spezielle Analysen zutreffen, sind bei den jeweiligen Auswertungen vermerkt.

Datengrundlage

Die Auswertungen für den vorliegenden Arzneimittelreport beruhen auf den gemeinsamen und vereinheitlichten Datenbeständen der am 1. Januar 2010 fusionierten BARMER und GEK. Die Daten der am 1. Januar 2017 ebenfalls zur BARMER fusionierten Deutschen BKK waren für diese Auswertung noch nicht in den Datenbeständen verfügbar. Zum Auswertungsbeginn der Analysen für das Schwerpunktthema standen die Daten bis einschließlich 2017 zur Verfügung. Für den allgemeinen Teil konnten Daten bis einschließlich 2018 ausgewertet werden.

Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit, über die Aussagen getroffen werden, sind die Versicherten der BARMER. Hierzu zählen die Mitglieder (pflicht- und freiwillig versichert), die mitversicherten Familienangehörigen sowie Rentner, die im jeweiligen Beobachtungsjahr bei der BARMER mindestens einen Tag versichert waren. Abweichend von den Vorjahren wurden Versicherte ohne Angabe der KV-Region, in der sie wohnen, nicht in die Grundgesamtheit des Jahres 2018 eingeschlossen.

Wie schon im letztjährigen Report werden – wie nachstehend erläutert – in den Auswertungen „Versicherte, gewichtet mit ihrer Versicherungszeit“ berücksichtigt, um Effekten, die durch nicht ganzjährige Versicherungszeiten entstehen, Rechnung zu tragen. Da Versicherte durch Ein- und Austritte, Geburt und Tod nicht immer das ganze Jahr der Krankenkasse angehören, wird bei den Berechnungen der Versichertenzahlen oder der Zahl der Inanspruchnehmer jeder Versicherte nur mit dem Anteil berücksichtigt, zu dem er im jeweils betrachteten Jahr versichert war. War er beispielsweise 183 Tage von 366 Tagen im Jahr 2016 versichert, fließt er nur als „0,5-Versicherter“ in die Berechnung ein. Er wird also mit dem Anteil seiner Versicherungstage pro Jahr gewichtet, der zwischen 1/365 und 365/365 beziehungsweise bei Schaltjahren 1/366 und 366/366 liegen kann. Versicherte können nur während ihrer Versicherungszeit Leistungen in Anspruch nehmen. Wenn Kosten oder Leistungen pro Empfänger berechnet werden, beispielsweise verordnete Tagesdosen (DDD) eines Arzneimittels, wird deswegen jeder Empfänger nur dem Anteil seiner Versicherungstage entsprechend berücksichtigt. Haben beispielsweise zehn Versicherte, die jeweils nur ein halbes Jahr versichert waren, zusammen 100 DDD eines

Arzneimittels erhalten, wird die DDD pro Empfänger folgendermaßen berechnet: $100 \text{ DDD} / 10 \times 0,5$. Das entspricht 20 DDD pro Empfänger.

Zu den Versicherten standen Informationen zu Alter, Geschlecht, Versichertenzeiten und KV-Region beziehungsweise Bundesland des Wohnortes (Stammdaten) zur Verfügung.

Arzneimittelverordnungen

Ausgewertet werden Abrechnungsdaten der BARMER zu verordneten Arzneimitteln der Jahre 2010 bis 2018, um den Arzneimittelverbrauch in Menge und Kosten über die Zeit darzustellen.

Die in diesem Report ausgewiesenen Arzneimittelverordnungen umfassen nur die Arzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden, das bedeutet verschreibungspflichtige Arzneimittel, die einem Versicherten verordnet und an ihn oder an den Arzt zur Applikation abgegeben worden sind. Apothekenpflichtige (außer bei Kindern bis zwölf Jahre oder bei Erstattung aufgrund der Regelungen der Arzneimittelrichtlinie) sowie freiverkäufliche Arzneimittel bleiben unberücksichtigt. Hierunter fällt auch die Selbstmedikation (OTC = Over-the-counter-Präparate), die ebenfalls nicht in die Analysen einbezogen werden kann. Arzneimittel, die der Arzt über den Sprechstundenbedarf abrechnet, können wegen fehlenden Versichertenbezugs nicht berücksichtigt werden.

Jedes Fertigarzneimittel ist anhand einer bundeseinheitlichen Nummer, der sogenannten Pharmazentralnummer (PZN), erkennbar. Über die Stammdaten des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) wird für die Analyse ein aus Zahlen und Buchstaben bestehender Kode, die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC-Kode), zugeordnet sowie die für den ATC-Kode definierten Tagesdosen (DDD) (DIMDI 2019). Dadurch sind der Wirkstoff und die Verordnungsmenge in DDD erkennbar. Beim Vergleich mehrerer Jahre wird die aktuellste WIdO-Stammdaten für alle Auswertungsjahre verwendet. Für das Schwerpunktthema „Impfungen bei Kindern und Jugendlichen“ wird die Datei mit Stand vom Februar 2018, für die anderen Analysen die Datei mit Stand vom Februar 2019 herangezogen.

Einige therapeutische Gruppen, die insbesondere für die Übersichten zum Gesamtmarkt in diesem Report nicht von Interesse sind, werden ausgeschlossen. Das betrifft folgende ATC-Gruppen: Diagnostika (V04), allgemeine Diätetika (V06), alle übrigen nichttherapeutischen Mittel (V07), Radiodiagnostika (V09), Wundverbände (V20), Homöopathika und Anthroposophika (V60), Rezepturen (V70) und Sondergruppen (V90). Stationär angewandte Arzneimittel werden überwiegend über Pauschalen abgerechnet und sind damit, von Ausnahmen abgesehen, nicht in den Daten abgebildet und somit einer Analyse nicht zugänglich.

Neben Fertigarzneimitteln kommen individuell für den Patienten hergestellte parenterale Spezialrezepturen zum Einsatz. Diese spielen beispielsweise bei der onkologischen Therapie und bei Biologika eine große Rolle. Im ambulanten Sektor sind die eingesetzten Rezepturen durch eine Sonder-Pharmazentralnummer gekennzeichnet. Für diese Rezepturen erfolgt laut 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine zusätzliche Datenlieferung an die Krankenkasse mit den in der Rezeptur verarbeiteten Fertigarzneimitteln, so dass – wie bei den Fertigarzneimitteln – die verarbeiteten Wirkstoffe und die verordneten Tagesdosen erkennbar sind. Ebenso liegen damit auch Angaben zum Verwurf vor, das bedeutet zur Menge, die aus der zur Herstellung der Rezeptur angebrochenen Packung übrigbleibt und gegebenenfalls „verworfen“, also entsorgt werden muss. Dieser Anteil, der nicht zur Anwendung kommt, muss ebenfalls erstattet werden und wird bei den Angaben zu Verordnungsmenge und Kosten bei den allgemeinen Analysen einbezogen.

Bei der jahresweisen Betrachtung werden die im jeweiligen Jahr abgerechneten Verordnungen herangezogen. Das Ausstellungsdatum der Verordnung kann in einzelnen Fällen im Vorjahr liegen.

Im Report wird als Kennzahl für den Arzneimittelverbrauch die Anzahl an verordneten Tagesdosen ausgewiesen. Bei der Berechnung der in einer Packung enthaltenen Tagesdosen wird die international für jeden Arzneimittelwirkstoff definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Aus der in der Packung enthaltenen Wirkstoffmenge kann damit die enthaltene Anzahl an Tagesdosen errechnet werden. Die DDD ist eine rechnerische Größe (keine Therapieempfehlung) und bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der

Hauptindikation. Methodische Grenzen findet dieses Verfahren dort, wo die Dosierung des Arzneimittelwirkstoffes erhebliche Unterschiede bei der Behandlung von unterschiedlichen Indikationen aufweist (beispielsweise wie bei Spironolacton), oder wenn sich die Dosierung mit dem Vorliegen einer Organfunktionseinschränkung, zum Beispiel der Nieren, relevant ändert.

Arzneimittelausgaben

Arzneimittelausgaben werden auf Basis des Apothekenabgabepreises in Euro und pro Versicherten gewichtet mit seiner Versichertenzzeit ausgewiesen. Bei Rezepturen wird der Apothekenabgabepreis für die komplette Rezeptur einschließlich der Kosten für weitere Rezepturbestandteile, beispielsweise Trägerlösungen und die Kosten für die Anfertigung der Rezeptur, herangezogen. Zuzahlungen der Versicherten und Kosteneinsparungen durch Rabattverträge werden hierbei nicht berücksichtigt.

Facharztgruppenuordnung

Bei den Auswertungen zur Facharztgruppe der rezeptausstellenden beziehungsweise Impfleistungen erbringenden Ärzte wird die Zuordnung über die 2008 eingeführte Fachgebietskodierung in der achten und neunten Stelle der lebenslangen Arztnummer (LANR) vorgenommen. Da die Darstellung aller möglichen Fachgruppen zu unübersichtlich wäre, wurden diese für die Auswertungen in Kapitel 1 in einigen Hauptgruppen zusammengefasst (Einteilung der Facharztgruppen auf Seite 248), wobei die Gruppen „sonstige Ärzte“ und „unbekannt“ bei den Ergebnissen nicht aufgeführt werden.

Auswertung, differenziert nach Region

Regionale Varianz zeigt sich in vielen Analysen zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen, wie beispielsweise dargestellt in den verschiedenen BARMER-Reporten oder für operative Eingriffe im Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung (www.versorgungsatlas.de). Im vorliegenden Report wird das Verordnungsverhalten nach den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) beziehungsweise nach Bundesländern untersucht, wobei die KV-Regionen den Bundesländern außer in Nordrhein-Westfalen (KV Nordrhein und KV Westfalen-Lippe) entsprechen. Wenn ein

direkter Vergleich der Regionen Fokus der Auswertung ist, der nicht von einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Population beeinflusst ist, werden die Ergebnisse auf die bundesdeutsche Bevölkerung zum Stichtag 31. Dezember 2017 standardisiert (Statistisches Bundesamt [Destatis], 2019). Bei dem als direkte Standardisierung (RKI GBE-Glossar) bezeichneten Verfahren erfolgt die Standardisierung auf Zehn-Jahres-Altersgruppen und Geschlecht. Bei den Analyseergebnissen handelt es sich somit um die Werte, die sich ergeben würden, wenn die BARMER-Versicherten in diesen Regionen die Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (gesamt, nicht nur der gesetzlich Krankenversicherten) aufweisen würden. Es ist bei den Tabellen und Abbildungen jeweils angegeben, wenn eine Standardisierung erfolgte.

Schwerpunktthema „Impfungen bei Kindern und Jugendlichen“

Studienpopulationen

Bei den Auswertungen des Schwerpunktthemas „Impfungen bei Kindern und Jugendlichen“ wurden Impfungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren analysiert. Bei Auswertungen, die sich nicht auf Kohorten durchgängig versicherter Personen beziehen, wurden – wie oben beschrieben – nicht ganzjährig Versicherte mit dem Anteil ihrer Versichertentage pro Jahr gewichtet. Impfungen sollten in einem bestimmten Alter erfolgen. Zur Darstellung der Inanspruchnahme von Impfleistungen ist eine lückenlose Versicherungszeit erforderlich. Deshalb wurden für diesen Report unterschiedliche Kohorten (feste Gruppen von Versicherten) gebildet, die ihrerseits unterschiedlich lang – zwei bis sechs Jahre – beobachtet wurden. Um beispielsweise die Durchführung der von der STIKO (Ständige Impfkommission) empfohlenen Grundimmunisierung zu betrachten, wurde eine Kohorte von Kindern gebildet, die im Geburtsjahr und bis zum Ende des Jahres, in dem sie zwei beziehungsweise vier beziehungsweise sechs Jahre alt wurden, durchgängig versichert waren. Es wurden somit Impfungen von Kindern der Geburtskohorten 2010 bis 2015 im Geburtsjahr bis Ende des zweiten, vierten oder sechsten Jahres nach dem Jahr der Geburt, maximal bis Ende des Jahres 2017, betrachtet. Bei den Auswertungen zur HPV-Impfung wurden die Impfungen einer Kohorte BARMER-versicherter Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, bis Ende 2017 betrachtet.

Impfungen

Die im Impfkalender der STIKO aufgeführten Impfungen werden mit Impfstoffen durchgeführt, die über den Sprechstundenbedarf zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden und nicht über patientenbezogene Einzelverordnungen. Eine Ausnahme stellt die HPV-Impfung dar, die in manchen Bundesländern über Einzelverordnung abgerechnet wird. Für die Analyse der Impfungen bei Kindern und Jugendlichen konnten deshalb nicht die Impfstoffverordnungen herangezogen werden, sondern es wurde die Abrechnung der Impfung in der ambulanten Versorgung durch den Arzt über EBM-Ziffern ausgewertet. Die Abrechnungsziffern sind in der Anlage 2 der Schutzimpfungsrichtlinie festgelegt (GBA 2018). Den Abrechnungsziffern ist zu entnehmen, gegen welche Erkrankung geimpft wurde und ob die Impfung in Kombination mit Impfstoffen gegen weitere Erkrankungen erfolgte. Die dritte Stelle der EBM-Ziffer gibt die Anzahl der Impfstoffe in Kombination an. Folgende EBM-Ziffern wurden in die Auswertung einbezogen: 89100, 89101, 89103, 89104, 89106–89108, 89110, 89113–89126, 89200–89203, 89300–303, 89400–89401, 89500 und 89600. Die EBM-Ziffern sind durch die Buchstaben A, B und R ergänzt, durch die angegeben werden kann, ob es sich (A) um die erste Dosis eines Impfzyklus beziehungsweise eine unvollständige Impfserie handelt oder (B) um die letzte Dosis eines Impfzyklus nach Fachinformation oder eine abgeschlossene Impfung oder (R) um eine Auffrischimpfung. Da diese Buchstabenzusätze nicht zuverlässig zutreffend genutzt werden (Rieck, 2014), wurden sie für die Bestimmung vollständiger Impfzyklen nicht herangezogen. Neben den EBM-Ziffern der Schutzimpfungsrichtlinie wurden noch Sonderziffern berücksichtigt, die nur für bestimmte Kassenärztliche Vereinigungen (KV) und nur für bestimmte Zeiträume gelten. Hier kann eine Ziffer je nach KV und Zeitraum unterschiedliche Bedeutungen haben.

Hochrechnung auf die Bevölkerung Deutschlands

Da bei den Auswertungen zu Impfungen Kinder jeweils nur eines Geburtsjahrgangs betrachtet werden, können die Impfquoten verschiedener Regionen ohne Altersstandardisierung verglichen werden. Da – wie auch frühere Untersuchungen zeigten (RKI, 2008) – keine relevanten Geschlechtsunterschiede bei der Inanspruchnahme von Impfungen bestehen, ist keine Geschlechtsstandardisierung erforderlich, um die Impfquoten verschiedener Regionen vergleichen zu können. Es werden Hochrechnungen auf die bundesdeutsche Bevölkerung zum Stichtag 31. Dezember 2017 (Statistisches Bundesamt

[Destatis], 2019) nach Geschlecht durchgeführt, um beispielsweise eine Abschätzung zu geben, wie viele Kinder in Deutschland nicht geimpft sind. Eine solche Hochrechnung unterstellt, dass das Impfverhalten von Versicherten anderer gesetzlicher Krankenkassen und privater Krankenkassen nicht wesentlich von dem BARMER-Versicherter abweicht.

Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der Impfung

Von Interesse ist herauszufinden, welche Faktoren das Impfverhalten beeinflussen. In den Routinedaten sind einige Angaben wie Geschlecht des Kindes oder Hinweise zu den Eltern (zum Beispiel Alter der Mutter bei Geburt) vorhanden. Mittels eines statistischen Modells (log-binominales Regressionsmodell) wird die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Impfung gemäß STIKO-Empfehlung untersucht.

Die Berechnungen wurden mit der Statistik-Software SAS, Version 9.4 durchgeführt. Als potenzielle Prädiktoren (Einflussvariablen) wurden dabei das Geschlecht des Kindes, Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm, Teilnahme am BARMER Homöopathievertrag, Alter der Mutter bei Geburt und berufliche Bildung der Mutter (berufliche Bildung des Vaters, wenn für die Mutter keine Angabe vorhanden war) berücksichtigt.

Ein von Thomas G. Grobe entwickelter und dankenswerterweise für diesen Report zur Verfügung gestellter Algorithmus erlaubt es, BARMER-versicherte Kinder und Jugendliche den Eltern beziehungsweise Elternteilen zuzuordnen, wenn sie im Zeitraum der Datenverfügbarkeit ab dem Jahr 2005 zumindest zeitweilig über ein Elternteil familienversichert waren, der zu diesem Zeitpunkt selbst Mitglied der BARMER war. Der zweite Elternteil konnte zugeordnet werden, wenn er über denselben BARMER-Versicherten wie das Kind familienversichert war. Mit diesem Verfahren dürften die Elternteile in der Regel richtig zugeordnet werden, es kann jedoch nicht festgestellt werden, ob es sich um leibliche, adoptierte oder Kinder aus vorausgehenden Partnerschaften beziehungsweise Enkelkinder, die bei Großeltern leben, handelt. Das Verfahren der Zuordnung von Elternteilen in den Daten der BARMER wurde in einem Beitrag in „Gesundheitswesen aktuell“ beschrieben (Grobe, 2017). Den 2015 geborenen Kindern, die bis Ende 2017 durchgängig versichert waren, konnte zu 99,2 Prozent mindestens ein Elternteil zugeordnet werden, zu 89,7 Prozent ein weiblicher und zu 38,4 Prozent ein männlicher Elternteil.

Für die identifizierten Elternteile lässt sich deren Alter bei der Geburt der Kinder ermitteln. Da der weibliche Elternteil deutlich häufiger zugeordnet werden konnte, wurde das Alter der Mutter bei Geburt als Einflussfaktor ausgewertet.

Bei berufstätigen Elternteilen kann aus den vom Arbeitgeber an die Krankenkasse übermittelten Angaben zur Tätigkeit der höchste Ausbildungsabschluss ermittelt werden. Die Angaben sind nach der siebten Stelle des Tätigkeitsschlüssels der Bundesagentur für Arbeit kodiert und gliedern sich neben „Abschluss unbekannt“ in sechs Kategorien. Es soll vom Arbeitgeber der höchste Ausbildungsabschluss, unabhängig davon, ob er für die aktuell ausgeübte Tätigkeit erforderlich ist, angegeben werden. Für die Auswertung wurden wegen sonst zu geringer Zellenbesetzung die Kategorien „Meister-/Techniker- oder gleichwertiger Fachschulabschluss“ und „Bachelor“ sowie „Diplom/Magister/Master/Staatsexamen“ und „Promotion“ jeweils zusammengefasst. Es wurde der höchste für den jeweiligen Versicherten angegebene Ausbildungsabschluss gewertet.

Das BARMER Kinder- und Jugendprogramm (www.barmer.de/paedexpert) startete am 1. Juli 2013 und bietet den teilnehmenden Familien zusätzliche Früherkennungsuntersuchungen für Kinder im Alter von 7 bis 8 Jahren (Paed.Check® 7.0 [U10]), 9 bis 10 Jahren (Paed.Check® 9.0 [U11]) sowie für Jugendliche im Alter von 16 bis 17 Jahren (Paed.Check® 16.0 [J2]). Der Umfang der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen (U-Untersuchungen [J1]) ist erweitert, es wird ein Amblyopiescreening angeboten, und der Baustein PaedExpert® ermöglicht erforderlichenfalls einen speziellen Facharzt für Kinder hinzuzuziehen. Die Früherkennungsuntersuchungen U10, U11 und J2 werden schon seit der Fusion mit der Gmünder Ersatzkasse am 1. Januar 2010 angeboten.

Für Versicherte, die eine homöopathische Behandlung wünschen, besteht die Möglichkeit, am BARMER Homöopathievertrag teilzunehmen (<https://www.barmer.de/leistungen-beratung/leistungen/leistungen-a-z/homoeopathie-9884>). Der bundesweite Homöopathievertrag der BARMER mit dem Deutschen Zentralverein homöopathischer Ärzte (DZVhÄ) läuft seit Beginn des Jahres 2011, regionale Verträge bestanden schon früher. Die homöopathisch qualifizierten Vertragsärzte können mit der BARMER die homöopathische Behandlung der am Vertrag teilnehmenden Versicherten abrechnen.

Literatur

Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen (3. Fassung, Version 2012/2014). Gesundheitswesen 2015; 77(02): 120–126. DOI: 10.1055/s-0034-1396815.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. <https://www.wido.de/publikationen-produkte/ärzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/>

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA) (2018): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20i Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/ SI-RL). <https://www.g-ba.de/richtlinien/60/>

Grobe, T. G. (2017). Risikofaktoren für Kopfschmerzen. BARMER Gesundheitswesen aktuell 2017, 296f. www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/gesundheitswesen-aktuell/gesundheitswesen-aktuell-2017-133054.

Rieck, T., Feig, M., Eckmanns, T., Benzler, J., Siedler, A. & Wichmann, O. (2014). Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 10:2, 476–484, <https://doi.org/10.4161/hv.26986>

Robert Koch-Institut. GBE-Glossar-Standardisierung. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/gbe_glossar_catalog.html?nn=2370676&cms_lv2=3686306

Robert Koch-Institut (Hrsg.), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.) (2008). Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. RKI, Berlin.

Statistisches Bundesamt (2019). Bevölkerung Deutschland zum Stichtag 31.12.2017, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> Tabellen-Code 12411–0006

Swart, E., Ihle, P., Gothe, H. & Matusiewicz, D. (Hrsg.) (2014). Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern.

Einteilung der Facharztgruppen

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
00	unbekannt	unbekannt
01	Allgemeinmediziner (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Intern.)
02	Arzt / praktischer Arzt (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Intern.)
03	Internist (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Intern.)
04	Anästhesiologie	sonstige Ärzte
05	Augenheilkunde	Augenheilkunde
06	Chirurgie/Rheumatologie	sonstige Ärzte
07	Gefäßchirurgie	sonstige Ärzte
08	Viszeralchirurgie	sonstige Ärzte
09	Kinderchirurgie	sonstige Ärzte
10	Orthopädie	Orthopädie
11	Unfallchirurgie	sonstige Ärzte
12	Chirurgie/Rheumatologie	sonstige Ärzte
13	Plastische Chirurgie	sonstige Ärzte
14	Thoraxchirurgie	sonstige Ärzte
15	Frauenheilkunde	Gynäkologen
16	Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	sonstige Ärzte
17	Gynäkologische Onkologie	Hämatologie und Onkologie
18	Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin	sonstige Ärzte
19	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	Hals-Nasen-Ohren-Arzt
20	Phoniatrie	sonstige Ärzte
21	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Hautarzt
22	Sonstige	sonstige Ärzte
23	Internist (FA)	sonstige Ärzte
24	Angiologie	sonstige Ärzte
25	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie
26	Gastroenterologie	Gastroenterologie
27	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
28	Kardiologie	Kardiologie
29	Nephrologie	Nephrologie

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
30	Pneumologie	Pneumologie
31	innere Medizin / Rheumatologie	Rheumatologie
32	Geriatrie	Geriatrie
33	Infektiologie	sonstige Ärzte
34	Kinderarzt (Hausarzt)	Kinderarzt
35	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Hausarzt)	Kinderarzt
36	Kinder-Kardiologie (Hausarzt)	Kinderarzt
37	Neonatologie (Hausarzt)	Kinderarzt
38	Neuropädiatrie (Hausarzt)	Kinderarzt
39	Kinder-Pneumologie (Hausarzt)	Kinderarzt
40	Kinderarzt (Facharzt)	Kinderarzt
41	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Facharzt)	Hämatologie und Onkologie
42	Kinder-Kardiologie (Facharzt)	Kardiologie
43	Neonatologie (Facharzt)	sonstige Ärzte
44	Neuropädiatrie (Facharzt)	sonstige Ärzte
45	Kinder-Pneumologie (Facharzt)	Pneumologie
46	Kinder- und Jugendmedizin (Teilnahme an haus- und fachärztlicher Versorgung)	Kinderarzt
47	Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie
48	Laboratoriumsmedizin	sonstige Ärzte
49	Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie	sonstige Ärzte
50	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie	sonstige Ärzte
51	Nervenheilkunde	Neurologie – Nervenheilkunde
52	Neurochirurgie	sonstige Ärzte
53	Neurologie	Neurologie - Nervenheilkunde
54	Nuklearmedizin	sonstige Ärzte
55	Neuropathologie	sonstige Ärzte
56	Pathologie	sonstige Ärzte
57	physische und rehabilitative Medizin	sonstige Ärzte

Facharztgruppe laut LANR	Fachgebiet	Einteilung durch BARMER
58	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie
59	forensische Psychiatrie	Psychiatrie und Psychotherapie
60	psychosomatische Medizin und Psychotherapie	sonstige Ärzte
61	psychotherapeutisch tätiger Arzt	sonstige Ärzte
62	Radiologie	sonstige Ärzte
63	Kinderradiologie	sonstige Ärzte
64	Neuroradiologie	sonstige Ärzte
65	Strahlentherapie	sonstige Ärzte
66	Transfusionsmedizin	sonstige Ärzte
67	Urologie	Urologie
68	psychologischer Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie
69	Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie
70–98	zur freien Verfügung der kassenärztlichen Vereinigungen	sonstige Ärzte
99	sonstige Ärzte	sonstige Ärzte
Z	Zahnärzte	sonstige Ärzte

Quelle: BARMER-Daten 2018

Verzeichnisse

Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Hemmstoff, Angiotensin Converting Enzyme
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DDD	englisch: defined daily dose (deutsch: angenommene mittlere Tagesdosis)
D2017	standardisiert nach durchschnittlicher Bevölkerung Deutschland 2017; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	humane Papillomaviren
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HTA	Health Technology Assessment
IfSG	Infektionsschutzgesetzes
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation

KiGGS-Studie	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KJP	Kinder- und Jugendprogramm
LANR	lebenslange Arztnummer
MMR	Masern-Mumps-Röteln
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch V
STIKO	Ständige Impfkommission
SOP	Standard Operation Procedure
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel und Rezepturen BARMER-Versicherter 2010 bis 2018.....	27
Abbildung 1.2:	Veränderung der Ausgaben für Fertigarzneimittel ohne Rezepturen (2010 bis 2018) und mit Rezepturen (2015 bis 2018) für BARMER-Versicherte in Euro	29
Abbildung 1.3:	Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER- Versicherten 2010 bis 2018	30
Abbildung 1.4:	Anteil an den Arzneimittelausgaben mit Rezepturen nach Anteil der BARMER-Versicherten im Jahr 2018.....	46
Abbildung 1.5:	Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2010 bis 2018	48
Abbildung 1.6:	Anzahl verordneter Tagesdosen pro Jahr nach Lebensalter in Jahren für BARMER-Versicherte in 2018 im Vergleich zu 2014.....	68
Abbildung 1.7:	Kosten verordneter Arzneimittel pro Jahr nach Lebensalter in Jahren für BARMER-Versicherte in 2018 im Vergleich zu 2014 in Euro.....	69
Abbildung 1.8:	Anteil Patienten mit Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie über 100.000 Euro pro 1.000 BARMER-Versicherte mit onkologischer Arzneimitteltherapie	91
Abbildung 1.9:	Regionale Unterschiede der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient bei mit Onkologika behandelten BARMER-Versicherten in 2018	99
Abbildung 2.1:	Verwendung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren.....	109
Abbildung 2.2:	Einflussfaktoren auf die vollständige Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren	124
Abbildung 2.3:	In 2015 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland	128
Abbildung 2.4:	In 2013 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten vier Lebensjahren nach Bundesland.....	129

Abbildung 2.5:	In 2011 geborene Kinder ohne Impfung in den ersten sechs Lebensjahren nach Bundesland.....	130
Abbildung 2.6:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Tetanus-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	135
Abbildung 2.7:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Diphtherie-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	135
Abbildung 2.8:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Pertussis-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	136
Abbildung 2.9:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Hib-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	136
Abbildung 2.10:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Poliomyelitis-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	137
Abbildung 2.11:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Hepatitis-B-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	137
Abbildung 2.12:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Pneumokokken-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	139
Abbildung 2.13:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Rotaviren-Impfung in 2017 nach Lebensalter	142
Abbildung 2.14:	Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	149
Abbildung 2.15:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Masern-Impfung im Jahr 2017 nach Lebensalter für alle Bundesländer ohne Sachsen und für Sachsen	151
Abbildung 2.16:	Vollständige Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Bundesländern	152
Abbildung 2.17:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Mumps-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	158
Abbildung 2.18:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Röteln-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	164
Abbildung 2.19:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Varizellen-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	166

Abbildung 2.20:	Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Meningokokken-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	169
Abbildung 2.21:	Vollständigkeit der HPV-Impfung nach Bundesländern bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017	173
Abbildung 2.22:	Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der HPV-Impfung bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017	175
Abbildung 2.23:	Anteil Mädchen mit mindestens einer HPV-Impfung im jeweiligen Alter im Jahr 2017 nach Teilnahme am BARMER Kinder- und Jugendprogramm.....	178
Abbildung 2.24:	HPV-Impfungen im Jahr 2010 und im Jahr 2017 nach durchführendem Facharzt und nach Alter der Mädchen.....	180
Abbildung 2.25:	Anteil Mädchen mit HPV-Impfung im Jahr 2010 und 2017 nach Lebensalter	182

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2018.....	26
Tabelle 1.2: Gesamtausgaben für Fertigarzneimittel (inklusive Rezepturen) BARMER-Versicherter 2010 bis 2018	28
Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018.....	32
Tabelle 1.4: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten nach Kosten pro Versicherten mit Arzneimittel-Therapie im Jahr 2018	34
Tabelle 1.5: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen von 2010 bis 2018 (Top 5 über alle Jahre) und durchschnittlichen Jahreskosten 2010 bis 2018 pro Versicherten (ohne Rezepturen)	35
Tabelle 1.6: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2017 bis 2018.....	36
Tabelle 1.7: ATC-Gruppen mit den größten absoluten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018 im Vergleich zu 2017	38
Tabelle 1.8: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L04 – Immunsuppressiva	39
Tabelle 1.9: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe B02 – Antihämorrhagika.....	40
Tabelle 1.10: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L01 – antineoplastische Mittel	41
Tabelle 1.11: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe B01 – Antikoagulanzen	42
Tabelle 1.12: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen im Jahresvergleich 2018 mit dem Jahr 2017 in der ATC-Gruppe L02 – endokrine Therapie.....	43
Tabelle 1.13: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2018	45

Tabelle 1.14: Anteil BARMER-Versicherter mit Arzneimittelverordnungen mit darauf entfallendem Anteil Arzneimittelausgaben im Jahr 2018	47
Tabelle 1.15: Top 20 der am meisten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimittel-Therapie im Jahr 2018	50
Tabelle 1.16: Top 20 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten im Jahr 2018	52
Tabelle 1.17: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen im Jahr 2018	53
Tabelle 1.18: Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2018 und 2014	55
Tabelle 1.19: Durchschnittliche Ausgaben für verschreibungspflichtige Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes	56
Tabelle 1.20: Anzahl mit verschreibungsfähigen Arzneimitteln behandelter BARMER-Versicherter nach Arztgruppe im Jahr 2018	57
Tabelle 1.21: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018	59
Tabelle 1.22: Die am häufigsten durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordneten Arzneimittelwirkstoffe nach DDD bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018	60
Tabelle 1.23: Arzneimittelwirkstoffe nach Anteil der Hausärzte mit Verordnung dieses Wirkstoffes im Jahr 2018	61
Tabelle 1.24: Durch Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordnete Arzneimittelwirkstoffe bei BARMER-Versicherten nach Anzahl Versicherter mit diesen Arzneimitteln im Jahr 2018	63
Tabelle 1.25: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte 2018	64
Tabelle 1.26: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2018	65

Tabelle 1.27: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht 2018	66
Tabelle 1.28: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht 2014	67
Tabelle 1.29: Altersverteilung BARMER-Versicherter nach KV-Region im Jahr 2018	70
Tabelle 1.30: Anteil BARMER-Versicherter mit Verordnung von Arzneimitteln nach KV-Region im Jahr 2018	71
Tabelle 1.31: Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten nach KV-Region im Jahr 2018	72
Tabelle 1.32: Alters- und geschlechtskorrigierte Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten im Jahr 2018 nach KV-Region	73
Tabelle 1.33: Im März 2019 in Deutschland zugelassene und verfügbare biosimilare Wirkstoffe	75
Tabelle 1.34: Nicht genutzte Einsparungsmöglichkeiten durch Verzicht auf Biosimilarverordnung im Jahr 2018	77
Tabelle 1.35: Relative Verordnungshufigkeit biosimilarer Arzneimittel nach KV-Regionen im Jahr 2018	79
Tabelle 1.36: Spannweite der Biosimilarquoten nach KV-Regionen insgesamt in den Jahren 2017 und 2018	80
Tabelle 1.37: Übersicht der Rangpositionen der Biosimilarquoten der KV Regionen	81
Tabelle 1.38: Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenzarzneimittel statt Biosimilar nach Wirkstoff und KV-Region im Jahr 2018	82
Tabelle 1.39: Vergleich der relativen Verordnungshufigkeit biosimilarer Arzneimittel im Jahr 2018 mit 2017 nach KV-Regionen	85
Tabelle 1.40: Vergleich der Verordnungshufigkeit biosimilaren Infliximabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen	86
Tabelle 1.41: Vergleich der Verordnungshufigkeit biosimilaren Adalimumabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen	87
Tabelle 1.42: Vergleich der Verordnungshufigkeit biosimilaren Rituximabs im Jahr 2018 mit dem Jahr 2017 nach KV-Regionen	88

Tabelle 1.43:	Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor	90
Tabelle 1.44:	Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfänger bei BARMER-Versicherten im Jahr 2018	92
Tabelle 1.45:	Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten in 2018	95
Tabelle 1.46:	Umsatzstärkste onkologische Arzneimittel mit mehr als 40.000 Euro Kosten pro Empfänger	96
Tabelle 1.47:	Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten in 2018	97
Tabelle 2.1:	STIKO-Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder und Jugendliche	106
Tabelle 2.2:	Verwendung von Kombinationsimpfstoffen bei der Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren	108
Tabelle 2.3:	Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten beiden Lebensjahren geimpfte Kinder nach Geburtsjahr	114
Tabelle 2.4:	Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten vier Lebensjahren geimpfte Kinder nach Geburtsjahr	115
Tabelle 2.5:	Im Jahr 2011 geborene Kinder mit vollständigem Impfstatus nach STIKO-Empfehlung nach zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren	116
Tabelle 2.6:	Vollständig nach Empfehlungen der STIKO in den ersten beiden Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2015 nach Geschlecht	117
Tabelle 2.7:	Vollständig nach Empfehlung der STIKO in den ersten vier Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2013 nach Geschlecht	118
Tabelle 2.8:	Vollständig nach Empfehlungen der STIKO in den ersten sechs Lebensjahren geimpfte Kinder der Geburtskohorte 2011 nach Geschlecht	119
Tabelle 2.9:	Vollständige Grundimmunisierung nach Empfehlung der STIKO bei Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Hib, Poliomyelitis und Hepatitis B	

der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland	120
Tabelle 2.10: Vollständige Grundimmunisierung nach Empfehlungen der STIKO bei Pneumokokken, Rotaviren, Meningokokken C, Masern, Mumps, Röteln und Varizellen der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren nach Bundesland.....	121
Tabelle 2.11: Einflussfaktoren auf die vollständige Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren	125
Tabelle 2.12: Grundimmunisierung der 2015 geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren.....	132
Tabelle 2.13: Häufigkeit kodierter Keuchhustenerkrankungen (Pertussiserkrankungen) BARMER-versicherter Kinder und Jugendlicher in den Jahren 2010 bis 2017	133
Tabelle 2.14: Grundimmunisierung gegen Pneumokokken in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	140
Tabelle 2.15: Grundimmunisierung gegen Rotaviren in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	142
Tabelle 2.16: Häufigkeit kodierter Masernfälle bei bis 18-jährigen BARMER-Versicherten in den Jahren 2010 bis 2017	145
Tabelle 2.17: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	148
Tabelle 2.18: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten vier Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	148
Tabelle 2.19: Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten sechs Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	149
Tabelle 2.20: Vollständige Grundimmunisierung gegen Masern in den ersten zwei, vier beziehungsweise sechs Lebensjahren nach Bundesländern	153
Tabelle 2.21: Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Mumpserkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017	156
Tabelle 2.22: Grundimmunisierung gegen Mumps in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	157
Tabelle 2.23: Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Rötelerkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017	159

Tabelle 2.24:	Grundimmunisierung gegen Röteln in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Mädchen	162
Tabelle 2.25:	Röteln-Impfung bei Mädchen in den ersten vier Lebensjahren	162
Tabelle 2.26:	Röteln-Impfung bei Mädchen in den ersten sechs Lebensjahren	163
Tabelle 2.27:	Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen kodierter Varizellenerkrankungen in den Jahren 2010 bis 2017	165
Tabelle 2.28:	Grundimmunisierung gegen Varizellen in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	167
Tabelle 2.29:	Grundimmunisierung gegen Menigokokken C in den ersten beiden Lebensjahren nach Geburtsjahr der Kinder	168
Tabelle 2.30:	Anzahl der HPV-Impfungen von 2011 bis 2017 bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden.....	172
Tabelle 2.31:	Einflussfaktoren auf die Vollständigkeit der HPV-Impfung bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden, unter Berücksichtigung der Impfungen von 2011 bis 2017	176
Tabelle 2.32:	Impfende Fachärzte bei HPV-Impfungen von 2011 bis 2017 bei Mädchen, die 2011 zwölf Jahre alt wurden.....	179

Literaturverzeichnis

- Aguiar, P. M., De Mendonca Lima, T., Colleoni, G. W. B. & Storpirtis, S. (2017). Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol*, 113, 195–212.
- Amirthalingam, G., White, J. & Ramsay, M. (2012). Measuring childhood vaccine coverage in England: the role of Child Health Information Systems. *Euro Surveill*, 17.
- Arenz, S., Fischer, R. & Wildner, M. (2009). Measles outbreak in Germany: clinical presentation and outcome of children hospitalized for measles in 2006. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 1030–2.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2017). Leitfaden Biosimilars [Online]. Available: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/index.html> [Accessed 24.06.2019].
- Awa, K., Satoh, H., Hori, S. & Sawada, Y. (2012). Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther*, 37, 469–74.
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (2017). Gesundheitsreport Bayern. Impfstatus der Kinder in Bayern . Fokus Masern-Update 2017 [Online]. Available: https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/gesundheitsreport_2017_01.pdf [Accessed 20.05. 2019].
- Bester, J. C. (2016). Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr*, 170, 1209–1215.
- Bitzegeio, J., Majowicz, S., Matysiak-Klose, D., Sagebiel, D. & Werber, D. (2019). Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill*, 24.
- Blackwell, K., Gascon, P., Krendyukov, A., Gattu, S., Li, Y. & Harbeck, N. (2018). Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: a phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*, 29, 244–249.
- Blauvelt, A., Lacour, J. P., Fowler, J. F., Jr., Weinberg, J. M., Gospodinov, D., Schuck, E., Jauch-Lembach, J., Balfour, A. & Leonardi, C. L. (2018). Phase III randomized study of

- the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*, 179, 623–631.
- Bleker, S. M., Cohen, A. T., Buller, H. R., Agnelli, G., Gallus, A. S., Raskob, G. E., Weitz, J. I., Curto, M., Sisson, M. & Middeldorp, S. (2016). Clinical presentation and course of bleeding events in patients with venous thromboembolism, treated with apixaban or enoxaparin and warfarin. Results from the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*, 116, 1159–1164.
- Bohm, R., Meier, N. W., Gross, M., Korn, L. & Betsch, C. (2019). The willingness to vaccinate increases when vaccination protects others who have low responsibility for not being vaccinated. *J Behav Med*, 42, 381–391.
- Branch, K. R., Probstfield, J. L., Eikelboom, J. W., Bosch, J., Maggioni, A. P., Cheng, R. K., Bhatt, D. L., Avezum, A., Fox, K. a. A., Connolly, S. J., Shestakova, O. & Yusuf, S. (2019). Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients with Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *Circulation*.
- Buchanan, R. & Bonthius, D. J. (2012). Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol*, 19, 107–14.
- Bundesministerium für Gesundheit (2019). Impfpflicht [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/impfpflicht.html> [Accessed 17.07.2019].
- Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (2018a). Impfempfehlungen für Kinder (0–12 Jahre). 2019.
- Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., Sturkenboom, M., Perez-Gutthann, S. & Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, P. (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 35, 1127–46.
- Center for Disease Control and vaccination (2018). Measles Vaccination [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/measles/vaccination.html>
- Chang, C. H., Chen, H. C., Lin, J. W., Kuo, C. W., Shau, W. Y. & Lai, M. S. (2011). Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20, 763–71.
- Choo, P. W., Donahue, J. G., Manson, J. E. & Platt, R. (1995). The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis*, 172, 706–12.

- Cross, G. B., Moghaddas, J., Buttery, J., Ayoub, S. & Korman, T. M. (2016). Don't aim too high: Avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician*, 45, 303–6.
- Dabbagh, A., Laws, R. L., Steulet, C., Dumolard, L., Mulders, M. N., Kretsinger, K., Alexander, J. P., Rota, P. A. & Goodson, J. L. (2018). Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67, 1323–1329.
- Delamater, P. L., Leslie, T. F. & Yang, Y. T. (2017). Change in Medical Exemptions From Immunization in California After Elimination of Personal Belief Exemptions. *JAMA*, 318, 863–864.
- Descamps, D., Hardt, K., Spiessens, B., Izurieta, P., Verstraeten, T., Breuer, T. & Dubin, G. (2009). Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*, 5, 332–40.
- Dewan, P. & Gupta, P. (2019). 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Maternal and Congenital Rubella before 1964: Frequency, Clinical Features, and Search for Isoimmune Phenomena. *J Pediatr*, 205, 82.
- Dickson, I. (2017). Ibd: Ustekinumab therapy for Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14, 4.
- Edelstein, M. & Pebody, R. (2014). Can we achieve high uptakes of influenza vaccination of healthcare workers in hospitals? A cross-sectional survey of acute NHS trusts in England. *Epidemiol Infect*, 142, 438–47.
- European Commission (2018). State of vaccine confidence in the EU 2018. European Union. [Online]. Luxembourg: : Publications Office of the European Union Available: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2018_vaccine_confidence_en.pdf [Accessed 20.05.2019].
- European Medicines Agency (Ema) (2005). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): ICH Topic Q5E Comparability of biotechnological/biological products. Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf (letzter Zugriff: 28.02.2017). London, Juni.
- European Medicines Agency (Ema) (2014). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing

- biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2015/01/WC500180219.pdf (letzter Zugriff: 28.02.2017). London, 18. Dezember.
- Freiburg GRADE Center (2017). Freiburg University GRADE Center [Online]. Available: <http://de.gradeworkinggroup.org/> [Accessed 04.06.2019].
- Ge, Y. L., Zhai, X. W., Zhu, Y. F., Wang, X. S., Xia, A. M., Li, Y. F. & Zeng, M. (2017). Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. *Chin Med J (Engl)*, 130, 1320–1326.
- Gengo, F. M., Rubin, L., Robson, M., Rainka, M., Gengo, M. F., Mager, D. E. & Bates, V. (2008). Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol*, 48, 117–22.
- Gerdes, S., Thaci, D., Griffiths, C. E. M., Arenberger, P., Poetzl, J., Wuerth, G., Afonso, M. & Woehling, H. (2018). Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32, 420–427.
- Giangrande, P., Seitz, R., Behr-Gross, M. E., Berger, K., Hilger, A., Klein, H., Schramm, W. & Mannucci, P. M. (2014). Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*, 20, 322–5.
- Gilkey, M. B., Calo, W. A., Moss, J. L., Shah, P. D., Marcinia, M. W. & Brewer, N. T. (2016). Provider communication and HPV vaccination: The impact of recommendation quality. *Vaccine*, 34, 1187–92.
- Glanz, J. M., Newcomer, S. R., Daley, M. F., Destefano, F., Groom, H. C., Jackson, M. L., Lewin, B. J., McCarthy, N. L., McClure, D. L., Narwaney, K. J., Nordin, J. D. & Zerbo, O. (2018). Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age. *JAMA*, 319, 906–913.
- Grimm, S. E., Fayter, D., Ramaekers, B. L. T., Petersohn, S., Riemsma, R., Armstrong, N., Pouwels, X., Witlox, W., Noake, C., Worthy, G., Kleijnen, J. & Joore, M. A. (2019). Pembrolizumab for Treating Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: An

- Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoconomics*.
- Gupta, R. K., Best, J. & Macmahon, E. (2005). Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ*, 330, 1132–5.
- Habib, M. I., Kazi, S. G., Ahmed Khan, K. M. & Zia, N. (2014). Rota virus Diarrhea in Hospitalized Children. *J Coll Physicians Surg Pak*, 24, 114–7.
- Hahne, S., Macey, J., Van Binnendijk, R., Kohl, R., Dolman, S., Van Der Veen, Y., Tipple, G., Ruijs, H., Mazzulli, T., Timen, A., Van Loon, A. & De Melker, H. (2009). Rubella outbreak in the Netherlands, 2004–2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J*, 28, 795–800.
- Harder, T., Koch, J., Von Kries, R. & Wichmann, O. (2019). The new standard operating procedure of the German standing committee on vaccination (STIKO): history, structure, and implementation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 392–399.
- Hecht, J. & Siedler, A. (2017). The epidemiology of varicella disease in Germany after introduction of a vaccination recommendation: Analysis of mandatory and sentinel data between 2002 and 2014. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60, 118–126.
- Hochhaus, A., Saglio, G., Hughes, T. P., Larson, R. A., Kim, D. W., Issaragrisil, S., Le Coutre, P. D., Etienne, G., Dorlhiac-Llacer, P. E., Clark, R. E., Flinn, I. W., Nakamae, H., Donohue, B., Deng, W., Dalal, D., Menssen, H. D. & Kantarjian, H. M. (2016). Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*, 30, 1044–54.
- Hussain, M., Melegaro, A., Pebody, R. G., George, R., Edmunds, W. J., Talukdar, R., Martin, S. A., Efstratiou, A. & Miller, E. (2005). A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect*, 133, 891–8.
- Hviid, A., Rubin, S. & Muhlemann, K. (2008). Mumps. *Lancet*, 371, 932–44.
- Iqbal, S., Barile, J. P., Thompson, W. W. & Destefano, F. (2013). Number of antigens in early childhood vaccines and neuropsychological outcomes at age 7–10 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22, 1263–70.
- Jacobsen, S. J., Ackerson, B. K., Sy, L. S., Tran, T. N., Jones, T. L., Yao, J. F., Xie, F., Cheetham, T. C. & Saddier, P. (2009). Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*, 27, 4656–61.

- Jacobson Vann, J. C., Jacobson, R. M., Coyne Beasley, T., Asafu Adjei, J. K. & Szilagyi, P. G. (2018). Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Jin, Z., Xiang, R., Qing, K., Li, X., Zhang, Y., Wang, L., Zhu, H., Mao, Y., Xu, Z. & Li, J. (2018). The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. *Ann Hematol*.
- Jorch, G., Kleine, M. & Erwig, H. (1984). Coincidence of virus encephalitis and measles-mumps vaccination. *Monatsschr Kinderheilkd*, 132, 299–300.
- Kantarjian, H. M., Deangelo, D. J., Stelljes, M., Martinelli, G., Liedtke, M., Stock, W., Gokbuget, N., O'brien, S., Wang, K., Wang, T., Paccagnella, M. L., Sleight, B., Vandendries, E. & Advani, A. S. (2016). Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 375, 740–53.
- Kasper, S., Allerberger, F., Aberle, S., Holzmann, H., Redlberger, M., Daghofe, E., Jakse, H., Wassermann-Neuhold, M., Feenstra, O., Krischka, C., Kuo, H. W., Sagel, U. & Schmid, D. (2010). Rubella in Austria 2008–2009: no longer a typical childhood disease. *Pediatr Infect Dis J*, 29, 448–52.
- Kavakli, K., Yang, R., Rusen, L., Beckmann, H., Tseneklidou-Stoeter, D., Maas Enriquez, M. & Investigators, L. I. S. (2015). Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81–8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost*, 13, 360–9.
- Koskiniemi, M. & Vaheri, A. (1989). Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet*, 1, 31–4.
- Liese, J. G., Grote, V., Rosenfeld, E., Fischer, R., Belohradsky, B. H., V Kries, R. & Group, E. V. S. (2008). The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*, 27, 119–24.
- Liu, X., Thompson, J., Phatak, H., Mardekian, J., Porcari, A., Johnson, M. & Cohen, A. T. (2016). Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism. An analysis of the AMPLIFY-EXT trial. *Thromb Haemost*, 115, 161–8.
- Ludlow, M., Mcquaid, S., Milner, D., De Swart, R. L. & Duprex, W. P. (2015). Pathological consequences of systemic measles virus infection. *J Pathol*, 235, 253–65.
- Machado, M. A., Maciel, A. A., De Lemos, L. L., Costa, J. O., Kakehasi, A. M., Andrade, E. I., Cherchiglia, M. L. & Acurcio Fde, A. (2013). Adalimumab in rheumatoid arthritis

- treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol*, 53, 419–30.
- Mayer, L., Kappos, L., Racke, M. K., Rammohan, K., Traboulsee, A., Hauser, S. L., Julian, L., Kondgen, H., Li, C., Napieralski, J., Zheng, H. & Wolinsky, J. S. (2019). Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*, 30, 236–243.
- Mccool, R., Wilson, K., Arber, M., Fleetwood, K., Toupin, S., Thom, H., Bennett, I. & Edwards, S. (2019). Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 29, 55–61.
- Mina, M. J., Metcalf, C. J., De Swart, R. L., Osterhaus, A. D. & Grenfell, B. T. (2015). Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*, 348, 694–9.
- Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie (MASGF) (2017). In puncto Gesundheitsschutz: Gesundheit von Schülerinnen und Schülern in Brandenburg [Online]. Potsdam. Available: https://www.uni-potsdam.de/fileadmin01/projects/zelb/Dokumente/Publikationen/kentron/Broschur_INPUNCTO-2017.pdf
- Moss, W. J. (2017). Measles. *Lancet*, 390, 2490–2502.
- Muller-Nordhorn, J., Hettler-Chen, C. M., Keil, T. & Muckelbauer, R. (2015). Association between sudden infant death syndrome and diphtheria-tetanus-pertussis immunisation: an ecological study. *BMC Pediatr*, 15, 1.
- Muscat, M., Ben Mamou, M., Singh, S., De Kat, C., Jankovic, D., Huseynov, S., Deshevoi, S., Datta, S. & O'connor, P. (2019). Elimination of measles in the WHO European Region-challenges persist. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 440–449.
- Narayan, V., Kahlmeyer, A., Dahm, P., Skoetz, N., Risk, M. C., Bongiorno, C., Patel, N., Hwang, E. C., Jung, J. H., Gartlehner, G. & Kunath, F. (2018). Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD012838.
- Neuhauser, H., Poethko-Müller, C. & Ki, G. G. S. S. G. (2014). Chronic and vaccine-preventable diseases in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study:

- first follow up (KiGGS wave 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57, 779–88.
- Niewald, A. K., Oedingen, C. & Razum, O. (2019). What Can Health Journalism Achieve? A Criterion-Based Evaluation of Print Media Coverage of the HPV Vaccine in Germany, 2006 to 2009. *Gesundheitswesen*, 81, 150–156.
- Oberle, D., Mentzer, D., Rocha, F., Streit, R., Weisser, K. & Keller-Stanislawski, B. (2019). Postvaccinal complications and management of suspected cases. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 450–461.
- Oudard, S., Fizazi, K., Sengelov, L., Daugaard, G., Saad, F., Hansen, S., Hjalm-Eriksson, M., Jassem, J., Thiery-Vuillemin, A., Caffo, O., Castellano, D., Mainwaring, P. N., Bernard, J., Shen, L., Chadja, M. & Sartor, O. (2017). Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*, 35, 3189–3197.
- Pehlivan, K. C., Duncan, B. B. & Lee, D. W. (2018). Car-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. *Curr Hematol Malig Rep*, 13, 396–406.
- Pellicano, R. (2014). Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 60, 255–61.
- Pennant, K. N., Costa, J. J., Fuhlbrigge, A. L., Sax, P. E., Szent-Gyorgyi, L. E., Coblyn, J. & Desai, S. P. (2015). Improving Influenza and Pneumococcal Vaccination Rates in Ambulatory Specialty Practices. *Open Forum Infect Dis*, 2, ofv119.
- Perez, S., Fedoruk, C., Shapiro, G. K. & Rosberger, Z. (2016). Giving Boys a Shot: The HPV Vaccine's Portrayal in Canadian Newspapers. *Health Commun*, 31, 1527–38.
- Poethko-Müller, C. & Mankertz, A. (2011). 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*, 29, 7949–59.
- Poethko-Müller, C., Kuhnert, R., Gillesberg Lassen, S. & Siedler, A. (2019). Vaccination coverage of children and adolescents in Germany: New data from KiGGS Wave 2 and trends from the KiGGS study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 410–421.
- Priest, N. D. (2004). The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit*, 6, 375–403.

- Probiosimilars (2019). Available: <https://probiosimilars.de/> [Accessed 24.06.2019].
- Redelings, M. D., Sorvillo, F. & Simon, P. (2005a). A population-based analysis of pneumococcal disease mortality in California, 1989–1998. *Public Health Rep*, 120, 157–64.
- Redelings, M. D., Sorvillo, F., Simon, P. & Mascola, L. (2005b). Declining early childhood mortality from invasive pneumococcal disease: the impact of vaccination. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159, 195–6.
- Remschmidt, C., Walter, D., Schmich, P., Wetzstein, M., Delere, Y. & Wichmann, O. (2014). Knowledge, attitude, and uptake related to human papillomavirus vaccination among young women in Germany recruited via a social media site. *Hum Vaccin Immunother*, 10, 2527–35.
- Ricciardi, W., Boccia, S. & Siliquini, R. (2018). Moving towards compulsory vaccination: the Italian experience. *Eur J Public Health*, 28, 2–3.
- Rieck T., F. M., Siedler A. & Wichmann O. (2018). Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland [Online]. Available: <https://edoc.rki.de/handle/176904/2922>
- Robert Koch-Institut (RKI) (2017). Infektiologisches Jahrbuch [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2017.html
- Robert Koch-Institut (RKI) (2018a). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut – 2018/2019. Epidemiologisches Bulletin, 34.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2019). Epidemiologisches Bulletin Nr. 18 [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/18_19.html
- Robert Koch-Institut (RKI) (2013). Schutzimpfung gegen Rotaviren: Häufig gestellte Fragen und Antworten [Online]. Available: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Rota/FAQ-Liste_Rotavirus_Impfen.html#FAQId4210232
- Robert Koch-Institut (RKI) (2015). Wissenschaftliche Begründung zur Änderung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Säuglinge. *Epid Bull* 377–91.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2018). Ständige Impfkommission (STIKO): Neuerungen in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI für 2018/2019. *Epid Bull* 35, 383–390.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2018a). Humane Papillomviren. RKI-Ratgeber [Online]. Available: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber HPV.html>

- Robert Koch-Institut (RKI) (2018c). Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull*, 34, 335–382.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2018e). Windpocken (Varizellen), Gürtelrose (Herpes zoster). RKI-Ratgeber [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html [Accessed 20.05.2019].
- Robert Koch-Institut (RKI) (2019). Impfkalender in 20 Sprachen [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Impfkalender_mehrsprachig_Uebersicht_tab.html [Accessed 04.06.2019].
- Robert Koch-Institut (RKI). (2018d). STIKO@rki - die erste Impf-App für Ärzte [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/App/STIKO-App_node.html
- Russell, R. R. & Donald, J. C. (1958). The neurological complications of mumps. *Br Med J*, 2, 27–30.
- Schelling, J., Thorvaldsson, I. & Sanftenberg, L. (2019). Digital vaccination management systems may improve immunization rates in primary healthcare. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62, 433–439.
- Schmitz, R., Poethko-Müller, C., Reiter, S. & Schlaud, M. (2011). Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Dtsch Arztbl Int*, 108, 99–104.
- Schulein, S., Taylor, K. J., Konig, J., Claus, M., Blettner, M. & Klug, S. J. (2016). Factors influencing uptake of HPV vaccination among girls in Germany. *BMC Public Health*, 16, 995.
- Schulein, S., Taylor, K. J., Konig, J., Claus, M., Blettner, M. & Klug, S. J. (2016). Factors influencing uptake of HPV vaccination among girls in Germany. *BMC Public Health*, 16, 995.
- Seelig, C. B., Maloley, P. A. & Campbell, J. R. (1990). Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J*, 83, 1144–8.
- Shiri, T., Datta, S., Madan, J., Tservadze, A., Royle, P., Keeling, M. J., McCarthy, N. D. & Petrou, S. (2017). Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 5, e51–e59.

- Siedler, A. & Arndt, U. (2010). Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill*, 15.
- Siedler, A. & Dettmann, M. (2014). Hospitalization with varicella and shingles before and after introduction of childhood varicella vaccination in Germany. *Hum Vaccin Immunother*, 10, 3594–600.
- Spackova, M., Muehlen, M. & Siedler, A. (2010). Complications of varicella after implementation of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J*, 29, 884–6.
- Takla, A., Wiese-Posselt, M., Harder, T., Meerpohl, J. J., Robl-Mathieu, M., Terhardt, M., Van Der Sande, M., Wichmann, O., Zepp, F. & Klug, S. J. (2018). Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61, 1170–1186.
- Takla, A., Wiese-Posselt, M., Harder, T., Meerpohl, J. J., Robl-Mathieu, M., Terhardt, M., Van Der Sande, M., Wichmann, O., Zepp, F. & Klug, S. J. (2018). Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61, 1170–1186.
- The Lancet Oncologie. 2018. Editorial: Car T-cell therapy: perceived need versus actual evidence. *Lancet Oncol*, 19, 1259.
- Thornton, J. (2019). Measles cases in Europe tripled from 2017 to 2018. *BMJ*, 364, l634.
- Turner, B., Cree, B. A. C., Kappos, L., Montalban, X., Papeix, C., Wolinsky, J. S., Buffels, R., Fiore, D., Garren, H., Han, J. & Hauser, S. L. (2019). Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*, 266, 1182–1193.
- Ushida, M., Katow, S. & Furukawa, S. (2003). Congenital rubella syndrome due to infection after maternal antibody conversion with vaccine. *Jpn J Infect Dis*, 56, 68–9.
- Vandermeulen, C., Leroux-Roels, G. & Hoppenbrouwers, K. (2009). Mumps outbreaks in highly vaccinated populations: What makes good even better? *Hum Vaccin*, 5, 494–6.
- Ward, J. K., Colgrove, J. & Verger, P. (2018). Why France is making eight new vaccines mandatory. *Vaccine*, 36, 1801–1803.
- Whelan, J., Van Binnendijk, R., Greenland, K., Fanoy, E., Khargi, M., Yap, K., Boot, H., Veltman, N., Swaan, C., Van Der Bij, A., De Melker, H. & Hahne, S. (2010). Ongoing mumps outbreak in a student population with high vaccination coverage, Netherlands, 2010. *Euro Surveill*, 15.

- WHO (2019a). Ten threats to global health [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- WHO (2019b). New measles surveillance data for 2019 [Online]. Available: <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/>
- WHO (2019c). Ten threats to global health [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- WHO Masern (2019) [Online]. Available: <https://www.who.int/immunization/newsroom/measles-data-2019/en/>
- Wichmann, O. & Ultsch, B. (2013). [Effectiveness, population-level effects, and health economics of measles and rubella vaccination]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 1260–9.
- Yezli, S. (2018). The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review. *Travel Med Infect Dis*, 24, 51–58.
- Zhao, S., Chadwick, L., Mysler, E. & Moots, R. J. (2018). Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 20, 57.

Autorenverzeichnis

Cornelia Betsch, Prof. Dr., DFG Heisenberg-Professur für Gesundheitskommunikation,
Philosophische Fakultät der Universität Erfurt

Oliver Damm, Dr., bis 28. Februar 2019 wissenschaftlicher Mitarbeiter Fakultät für
Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld, aktuell Sanofi-Aventis Deutsch-
land GmbH

Daniel Grandt, Prof. Dr. med., Klinikum Saarbrücken gGmbH, Chefarzt der Klinik für Innere
Medizin I

Wolfgang Greiner, Prof. Dr., Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften

Thomas Harder, Dr., Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

Brigitte Keller-Stanislawska, Dr., Paul-Ehrlich-Institut, Leiterin der Abteilung Sicherheit
von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Jutta Küpper-Nybelin, Dr. sc. hum., MPH, wissenschaftliche Mitarbeiterin, PMV for-
schungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.

Veronika Lappe, Dr. rer. hum. biol., MPH, wissenschaftliche Mitarbeiterin, PMV for-
schungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.

Noni E. MacDonald, Prof. MD, M. Sc., Dalhousie University, Department of Pediatrics;
UNICEF/WHO working group in vaccine demand

Doris Oberle, Dr. med. Dr. rer. biol. hum., M. Sc., Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Sicherheit
von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Wayan Philipps, Dr. med., Charité-Universitätsmedizin Berlin, Pharmakovigilanzzentrum
Embryonaltoxikologie

Viktoria Schönfeld, Dr., Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

Ingrid Schubert, Dr. rer. soc., Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.

Ole Wichmann, PD Dr., Robert Koch-Institut, Fachgebiet Impfprävention

