Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität

und

Individuelle Impfentscheidung

Dr. Steffen Rabe, Kinder- und Jugendarzt, München

„Der Zweifel ist der Beginn der Wissenschaft.

Wer nichts anzweifelt, prüft nichts.

Wer nichts prüft, entdeckt nichts.

Wer nichts entdeckt, ist blind und bleibt blind.“

Teilhard de Chardin (1881 – 1955)

Französischer Jesuit, Philosoph und Naturwissenschaftler

Die Herde und das Schwarze Schaf

Übersicht

- Herdenimmunität – Die Grundlagen
  - Basisreproduktionszahl, Herdenimmunitätsschwelle, Durchimpfungsraten, Impfstoffeffektivität...
- Herdenimmunität – Die einzelnen Impfungen
- Herdenimmunität und Impfungen – Das Résumée

Die Herde und das Schwarze Schaf

Übersicht

- Herdenimmunität – **Die Grundlagen**

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Basisreproduktionszahl R_0
  - Charakteristische Größe einer jeden Infektionskrankheit
  - Maß für deren Infektiosität:
    - Wie viele Menschen steckt ein Infektiöser in einer vollständig ungeschützten Bevölkerung sekundär an?
  - Je höher der Wert, desto ansteckender die Erkrankung

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Aus R_0 lässt sich die so genannte „Herdenimmunitätsschwelle“ H errechnen:
  - Welcher Anteil einer Bevölkerung muss gegen eine Erkrankung immun sein, damit diese sich nicht (weiter) ausbreiten kann?
  - $H = 1 - 1/R_0$ [Fine 1993]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Beispiele für R_0 und H [Smith 2010, Trotter 2009, Fine 1993]

	R_0	H
• Masern	12 – 18	83 – 94%
• Mumps	4 – 7	75 – 86%
• Röteln	6 – 7	83 – 85%
• Pertussis	12 – 17	92 – 94%
• Polio	5 – 7	80 – 86%
• Meningokokken C	1,3	17 – 26%
• Pocken	5 – 7	80 – 85%

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Herdenimmunitätsschwelle $H \neq$ Durchimpfungsrate V_C
  - H ist der für eine Herdenimmunität notwendige Anteil tatsächlich *Immuner* in der Bevölkerung
  - V_C (kritische Durchimpfungsrate) ist der für eine Herdenimmunität notwendige Anteil *Geimpfter* in der Bevölkerung

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Für eine Gleichsetzung von H und V_C müsste die Immunität nach Erkrankung und Impfung äquivalent sein bezogen auf:
  - Schutz des Einzelnen – 100% der Geimpften müssten zu 100% geschützt sein
  - Schutzdauer – (lebens-) lang anhaltender Schutz ohne Notwendigkeit des Kontakts mit dem Wilderreger *(Booster)*
  - Schutz der Gemeinschaft – Schutz vor Ansteckung *und* Erkrankung *und* Übertragung
- Kein aktueller Impfstoff erfüllt diese Voraussetzungen!

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- $H \neq V_C$
  - z. B. ist die Impfstoff-Effektivität E immer < 1, d.h. kein Impfstoff schützt alle Geimpften vollständig:
  - Ist $E < (1 - 1/R_0)$ – also die Impfstoffeffektivität E kleiner als die Herdenimmunitätsschwelle H – ist eine Elimination selbst bei vollständiger Durchimpfung unmöglich.... [Fine 2011]
  - Denn V_C errechnet sich nach
    - $V_C = (1 - 1/R_0)/E = H/E$

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Beispiel Pertussis
  - R_0 ist 12 – 17
  - E ist nach aktuellen Studien 0,53 – 0,64 [Baxter 2013]
  - V_C läge also zwischen
    - (1 – 1/12)/0,64 = 1,43 und
    - (1 – 1/17)/0,64 = 1,47
  - Für eine impfbedingte Herdenimmunität beim Keuchhusten müssten bei einem optimistischen Ansatz also zwischen 143 und 147% der Bevölkerung geimpft werden...

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Beispiel Masern
  - R_0 ist 12 – 18 (im Mittel 15)
  - E nach 2 Impfungen zwischen 0,94 [Uzicanin 2011 - Metaanalyse] und 0,99 [Boven 2010 – Ausbruch NRW 2006]
  - V_C liegt also zwischen
    - (1 – 1/15)/0,94 = 0,99 [Uzicanin 2011] und
    - (1 – 1/15)/0,99 = 0,94 [Boven 2010]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- Beispiel Masern
  - Der Schutz vor der Übertragung ist mit 92% wohl schlechter als der vor der Erkrankung [Orenstein 1985]
    - $V_C = (1 – 1/15)/0,92 = 1,01$ ...

Die Herde und das Schwarze Schaf

Herdenimmunität - Grundlagen

- $H \neq V_C$
  - Unberücksichtigt auch: Heterogenität der Gesellschaft bezüglich Immunität, Durchimpfung, (Ansteckungs-) Verhalten, ... [Fox 1971]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Übersicht

- Herdenimmunität – Die Grundlagen
  - Basisreproduktionszahl, Herdenimmunitätsschwelle, Durchimpfungsraten, Impfstoffeffektivität...

- Herdenimmunität – **Die einzelnen Impfungen**

Die Herde und das Schwarze Schaf

Tetanus

- Erkrankung wird nicht von Mensch zu Mensch übertragen
- Daher keine Herdenimmunität möglich
- Dennoch wird Impfpflicht regelmäßig gefordert [CDU 2015, FDP 2017]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Diphtherie

- Impfung erzeugt „antitoxische Immunität“
- Daher grundsätzlich keine klassische Herdenimmunität möglich
- Dennoch deutlich Rückgang toxigener *C. diphtheriae*-Stämme nach Massenimpfungen in Rumänien – *„unforeseen result of mass vaccination“* [Pappenheimer 1984, Saragea 1979]
- Erklärung: kein evolutionärer Vorteil mehr für toxigene Stämme?

Die Herde und das Schwarze Schaf

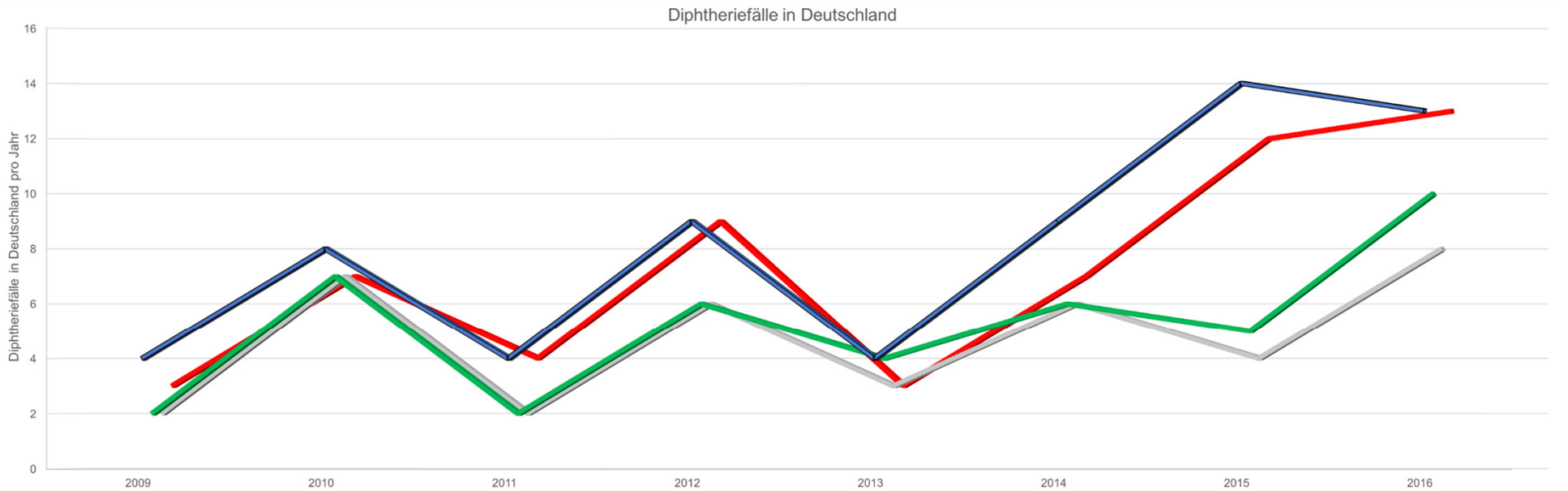
Diphtherie

- Offene Fragen:
  - Ergebnisse wurden nie reproduziert
  - Stabile epidemiologische Situation trotz unzureichender Bevölkerungsimmunität in westlichen Ländern (auch D [RKI 2009])
  - Rolle impfunabhängiger sozioökonomischer Faktoren für diese Stabilität?! [Eskola 1998]

- Probleme:
  - Zunahme v. C. ulcerans in den meisten westlichen Ländern

Die Herde und das Schwarze Schaf

Diphtherie



	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Diphtherie gesamt	4	8	4	9	4	9	14	13
C. ulcerans	2	7	2	6	4	6	5	10
in D erworben	2	7	2	6	3	6	4	8
Haut-Diphtherie	3	7	4	9	3	7	12	13

Quelle: RKI. Infektionsepidemiologische Jahrbücher meldepflichtiger Erkrankungen 2009 - 2016

[Quellen: RKI - Epidemiologische Jahrbücher 2009-2015 und Survstat@RKI]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Diphtherie

- Probleme:
  - Unklar, ob Impfimmunität gegen das Toxin von *C. ulcerans* schützt [RKI 2015] – Konsequenz für Herdenimmunität?
  - Erregerreservoir auch Haustiere [RKI 2011] – Konsequenz für Herdenimmunität?

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pertussis

- Impfung schützt (mäßig und kurz) vor *Erkrankung* [Baxter 2013]
- Impfung schützt kaum vor *Besiedlung* und *Weiterverbreitung* [Althouse 2015, Warfel 2014]
- *„Since pertussis spreads so easily, vaccine protection decreases over time, and acellular pertussis vaccines may not prevent colonization […] or spread of the bacteria,* ***we can't rely on herd immunity*** *to protect people from pertussis*.“ [CDC 2017]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pertussis

- Dies stellt auch die in D empfohlene „Kokon-Strategie“ in Frage:
  - *„significant programmatic difficulties and unproven effectiveness have led WHO to conclude that so far, there is inadequate evidence to recommend this strategy“* [WHO 2010]
  - *„Neonatal immunization, and vaccination of pregnant women and household contacts (“cocooning”) against pertussis is not recommended by WHO“* [WHO 2016]
  - gerade die größten und aktuellsten Studien finden keinen Hinweis auf deren Effektivität [Castagnini 2012, Healy 2015, Baxter 2017]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pertussis

- Dies gilt auch für die in D empfohlene Pertussisimpfung bei Jugendlichen und Erwachsenen:
  - *„No evidence could be observed of an impact of a booster dose in adolescence or adulthood on infant disease, hence an* ***adolescent booster is not generally recommended to control infant disease****...“* [WHO 2014]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Polio

- Von etwa 13 Millionen Kindern und Jugendlichen in D sind etwa 5,5%, (also etwa 700.000) nicht gegen Polio geimpft [RKI 2017]
- Der letzte in D erworbene Fall von Polio 1990
- Der letzte importierte Fall 1992

Die Herde und das Schwarze Schaf

Polio

- In D seit 1998 nur noch IPV
- diese *„[...] schützt die Geimpften zuverlässig vor Erkrankung [...]. Mit IPV geimpfte Personen können sich aber dennoch mit Polio-Viren infizieren und diese unbemerkt ausscheiden und dadurch weiterverbreiten.“* [RKI 2017]
- Potentiell wird dadurch der Anteil der unerkannt und unerkrankt Infizierten erhöht
- Gegenteil einer Herdenimmunität?

Die Herde und das Schwarze Schaf

HiB

- Die besten Daten zur (Aus-) Wirkung der HiB-Impfung liegen aus Skandinavien vor:
  - vor der Einführung der Impfung praktisch alle invasiven Hi Hi*B* [Peltola 1984, Whittaker 2017]
  - Gesamtinzidenz ca. 3,5/100.000/a, ≤ 5. LJ 49/100.000/a
  - Letalität 1 – 3% [Peltola 1990]

Die Herde und das Schwarze Schaf

HiB

- HiB-Impfung zeigte rasch hohe direkte und indirekte Effektivität:
  - Effektivität in der geimpften Altersgruppe etwa 95%
  - Deutlicher Rückgang der HiB-Erkrankungen auch in Altersgruppen, die nicht selber Zielgruppe der Impfung sind [Peltola 1999]
  - Ursache wohl Verminderung der NRR-Besiedlung mit HiB [Takala 1991, Barbour 1996, Jónsdóttir 1992]

Die Herde und das Schwarze Schaf

HiB

- 25 Jahre nach Einführung der HiB-Impfung
  - 75% der invasiven Hi-Erkrankungen werden durch „Nicht-typisierbare Hi“ (NTHi) ausgelöst
  - Betroffen vor allem Neugeborene (97% der Hi-Infektionen NTHi) [Witthaker 2017]
    - Altersbezogene Inzidenz 20/100.000/a
    - Durch keine aktuelle Impfstrategie zu schützen
  - und Menschen nach dem 65. Geburtstag [Puig 2014]
  - Beides Gruppen mit hoher Komplikationsrate und Letalität

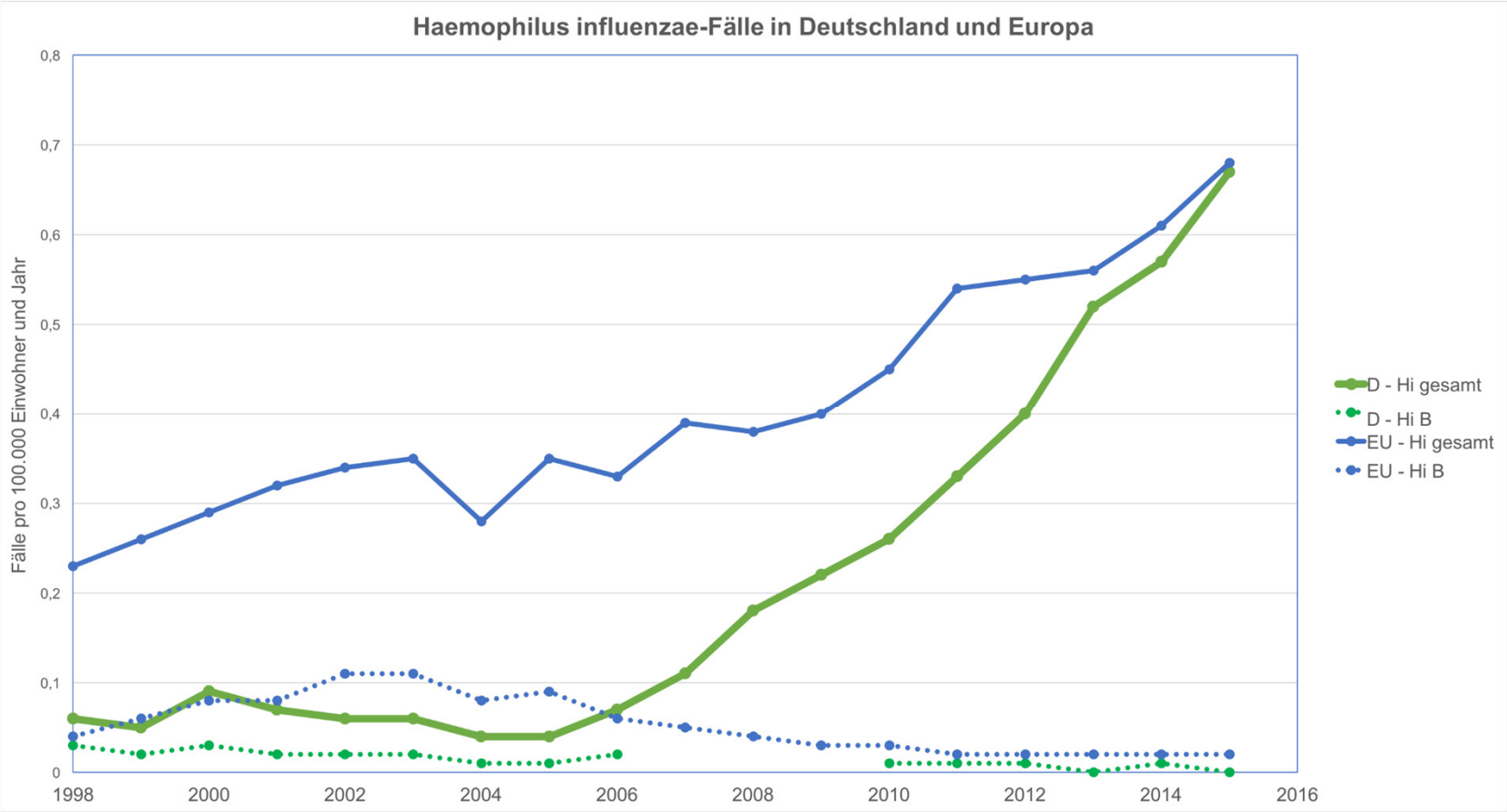
Die Herde und das Schwarze Schaf

HiB

- 25 Jahre nach Einführung der HiB-Impfung
  - Letalität EU 6 – 11%, Skandinavien 7 – 25% [ECDC Surveillance Atlas]
  - 80% der Todesfälle ≥ 45. LJ, 65% ≥ 65. LJ [ECDC 2016]
  - Gesamtinzidenz invasiver Hi-Erkrankungen steigt seit 20 Jahren kontinuierlich an [ECDC Surveillance Atlas]
    - 1998: 0,23/100.000/a
    - 2015: 0,68/100.000/a
    - Schweden 2015: 2,27/100.000/a – fast Vorimpf-Niveau

Die Herde und das Schwarze Schaf

HiB



[Quelle: ECDC 2016 und ECDC Surveillance Atlas]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Masern

- Impfung schützt hocheffektiv gegen die Erkrankung:
  - Bei Erstimpfung nach (!) dem ersten Geburtstag 95% der Geimpften geschützt [Strebel 2018]
- Impfung schützt hocheffektiv vor der Übertragung: klassische Herdenimmunität
  - *H* (92-) 95% [De Serres 2000], wichtig flächendeckend [Durrheim 2014]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Masern

- Problem: sekundäres Impfversagen [WHO 2017]
  - Ursache auch fehlender *booster* durch Wildviruskontakt
- *„vaccine-modified measles“* [Ishiwada 2001]
  - atypischer Verlauf – Quarantänemaßnahmen unterbleiben oft
  - prinzipiell ansteckend [Rosen 2011]
  - Ausmaß der Infektiosität unklar
  - Entscheidend für die Zukunft der Herdenimmunität
- Untypische/subklinische Verlaufsformen erschweren/ verhindern Eradikation [Gelderblom 1996]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Mumps

- Impfung schützt sehr unvollständig vor der Erkrankung
  - 75 – 89% der Erkrankten waren bei den letzten größeren Epidemien mindestens zweimal geimpft [Dayan 2008, CDC 2010, CDC 2016]
- Herdenimmunität??

Die Herde und das Schwarze Schaf

Mumps

- Auswirkung der Impfstrategie auf Bevölkerungsimmunität:
  - Vor-Impfära: 90% der Bevölkerung hatten Mumps bis zum 14. Geburtstag durchlebt [Quinlisk 2012]
  - Impfära?
- Auswirkungen der Impfstrategie auf Komplikationshäufigkeit
  - Hodenentzündung vor der Pubertät *„extremely rare“* [Nelson 2015]
  - Hodenentzündung ab Pubertät in bis zu 30% der Fälle
  - Haupterkrankungsalter derzeit zwischen 15 und 19 Jahren [RKI 2013]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Röteln

- Nach nur einer (!) Rötelnimpfung fast alle Geimpften sicher und anhaltend geschützt [Strebel 2011]
- Schutz auch vor Übertragung: klassische Herdenimmunität
- *H* unklar, wohl aber > 80%
  - Sonst „paradoxe“ Anstiege des konnatalen Rötelnsyndroms möglich (verminderte Viruszirkulation, Zunahme empfänglicher Frauen) [Anderson 1983]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Windpocken

- Zwei Impfdosen erreichen Serokonversionsraten von > 99% [Gershon 2018 in Vaccines]
- Hinweise auf Herdenimmunität [Streng 2013]
- Auffallend: Streubreite von *H* 70 bis 94% [Nardone 2007, ECDC 2015]
- Impfung ist derzeit nur in 7 der EU-Staaten empfohlen

Die Herde und das Schwarze Schaf

Windpocken

- Offene Fragen:
  - Rechtsverschiebung?
  - Zunahme von H. zoster im Erwachsenenalter?
  - Studienlage hierzu lt. WHO *„widersprüchlich“* [WHO 2014]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Windpocken

- Mathematische Modellierung des RKI für D [RKI 2016, Horn 2016]
  - Über Laufzeit von 100 Jahren Verdoppelung der Windpocken-Inzidenz bei Erwachsenen
  - Dadurch Erhöhung der VZV-Todesfälle
  - Zunahme von H. zoster und damit verbundener Krankenhausaufenthalte und Todesfälle über mehrere Jahrzehnte
- *„soziale Wirkungsentfaltung der Impfung“*?
- *„öffentliches Interesse an ihrer Durchführung“*?? [Hengel 2009]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pneumokokken

- Entscheidende Differenzierung zwischen
  - Klinisch relevanten und
  - Surrogatendpunkten

bei der Beurteilung einer Impfstrategie

- Von den 90 Pneumokokken-Serotypen sind in den Impfstoffen der „zweiten Generation“ 10 bzw. 13 enthalten

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pneumokokken

- Deutliche Reduktion der im Impfstoff enthaltenen Serotypen als Krankheitserreger (Surrogatparameter)
  - Mit Herdeneffekt [Loo 2014]
- Deutliches *replacement*-Phänomen von Anfang an
  - betrifft Impfstoffe der ersten und der zweiten Generation
  - *„The story of Sysiphus“* [Ladhani 2015]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pneumokokken

- Reduktion klinisch relevanter Endpunkte:
  - nicht nachweisbar (Sterblichkeit, Meningitis) [Olarte 2015]
  - oder Effektivität < 10% (Pneumonie, Mittelohrentzündung) [Ewald 2016 - Metaanalyse]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Pneumokokken

- Die größten, aktuellsten Studien finden
  - einen deutlichen, serotypenbezogenen (!) Herdeneffekt
  - Inkonsistente Effekte auf die Gesamthäufigkeit Invasiver Pneumokokkenerkrankungen (IPD) (zunächst leichte Zunahme, dann mäßige Abnahme, dann keine weitere Veränderung über mehrere Jahre) [Regev-Yochay 2017]

Die Herde und das Schwarze Schaf

Meningokokken C

- Widersprüchliche (unverstandene?) epidemiologische Situation:
  - R_0 nur 1,3 – H 25%
  - Durchimpfungsraten bei Einschulung 90% [RKI 2017]
  - *„kein ausgeprägter Herdeneffekt“*
  - *"Insgesamt sprechen diese Ergebnisse weiterhin vor allem für einen direkten Schutzeffekt der Impfung in den Altersgruppen mit hohen MenC-Impfquoten, aber noch nicht für einen ausgeprägten Herdenschutz."* [RKI 2016] – 10 Jahre nach Einführung der Impfempfehlung

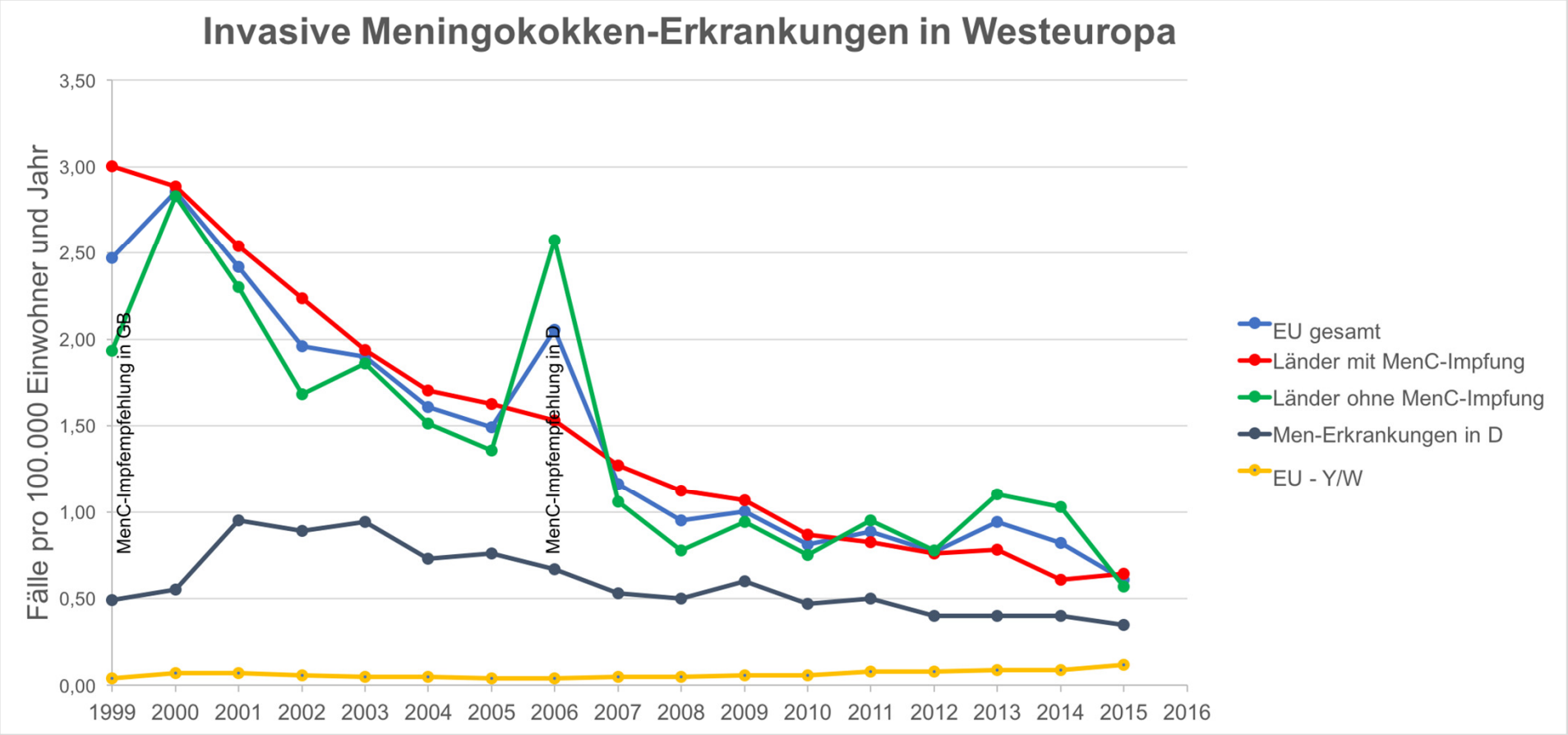
Die Herde und das Schwarze Schaf

Meningokokken C

- Epidemiologie der Meningokokken ohnehin unverstanden:

Die Herde und das Schwarze Schaf

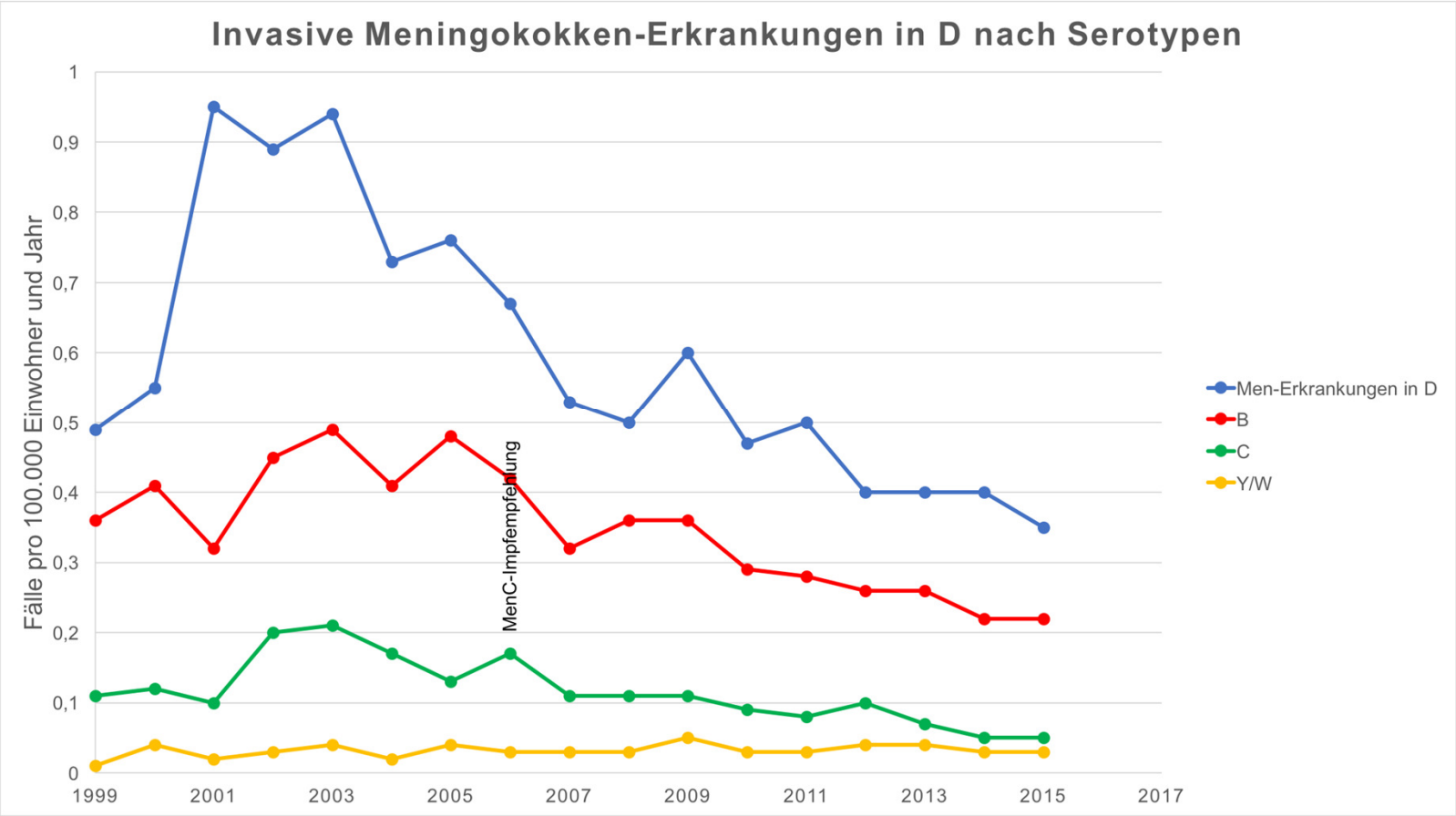
Meningokokken C



Quelle: ECDC, Surveillance Atlas. 2017

Die Herde und das Schwarze Schaf

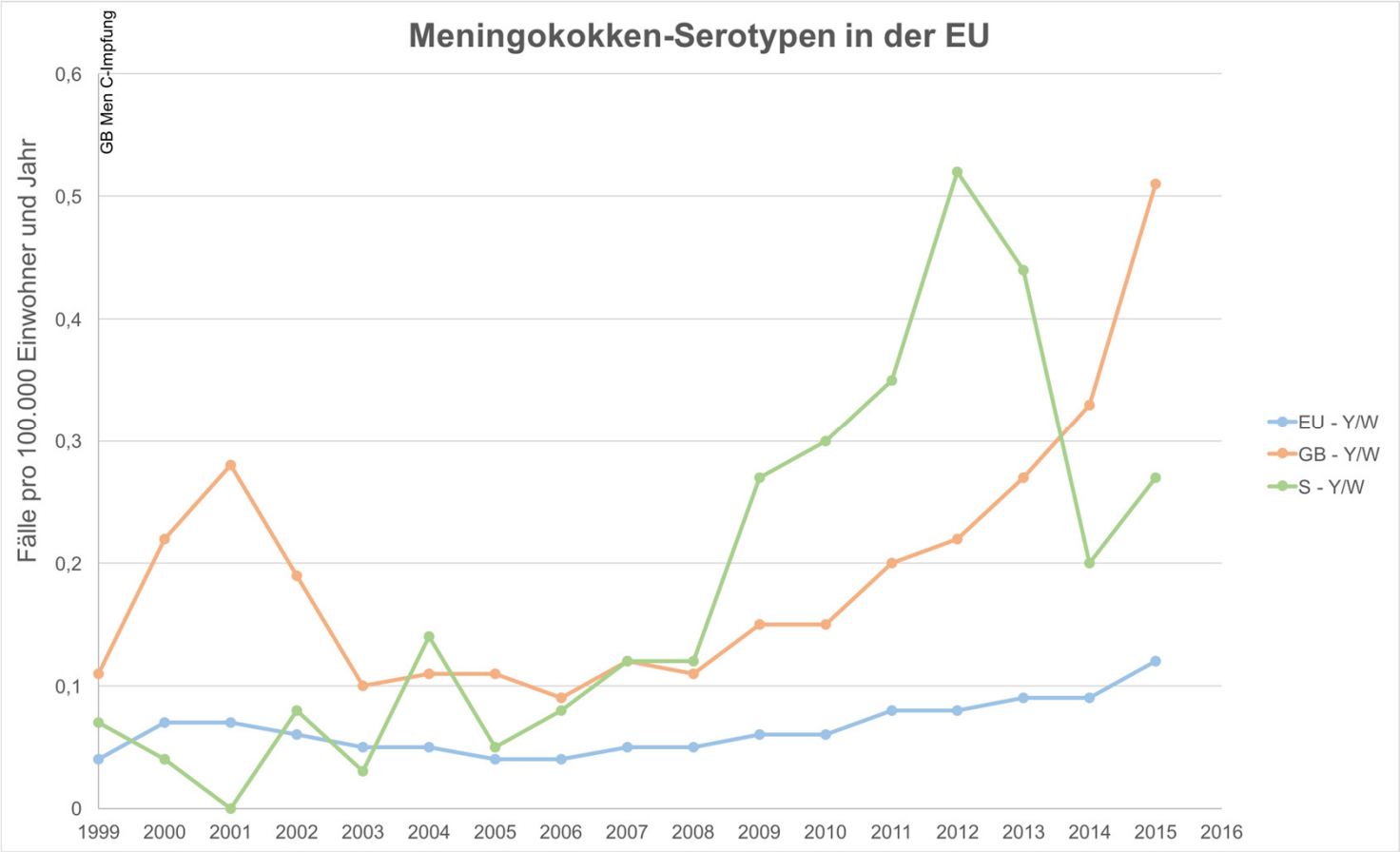
Meningokokken C



Quelle: ECDC. Surveillance Atlas. 2017

Die Herde und das Schwarze Schaf

Meningokokken C



Quelle: ECDC. Surveillance Atlas. 2017

Die Herde und das Schwarze Schaf

Übersicht

- Herdenimmunität – Die Grundlagen
  - Basisreproduktionszahl, Herdenimmunitätsschwelle, Durchimpfungsraten, Impfstoffeffektivität...
- Herdenimmunität – Die einzelnen Impfungen
- Herdenimmunität und Impfungen – **Das Résumée**

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

- Nimmt man die STIKO-Empfehlung als Maßstab
  - sind in D mehrere Hunderttausend Kinder *nicht* nach diesem Maßstab geimpft (etwa 100.000 Kinder sind gänzlich ungeimpft)
  - sind in Europa 90% der Kinder *nicht* nach diesem Maßstab geimpft, sondern in den meisten Fällen später und/oder seltener und/oder gegen weniger Erkrankungen

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

- Dies stellt die Interpretation der STIKO-Empfehlung als
  - Maßstab „richtig oder falsch“ geimpft
  - „Medizinischer Standard“
  - Grundlage einer moralischen oder juristischen Impfpflicht

in Frage

- Anders als bei zahllosen anderen medizinischen Vorgehensweisen gibt es beim Impfen im Détail keinen international akzeptierten „medizinischen Standard“.

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

- Eine durch Impfungen vermittelte „Herdenimmunität“
  - ist aktuell zwar das klassische Argument für eine moralische oder juristische Impfpflicht
  - ist aber klinisch und epidemiologisch relevant nur bei sehr (!) wenigen Impfungen anzunehmen
  - ist keineswegs gleichbedeutend mit der Herdenimmunität durch durchgemachte Erkrankungen
  - ist trotz hoher Durchimpfungsraten als alleiniger Grund nicht ausreichend, das gesunde Überleben der zahlreichen Ungeimpften oder die stabile epidemiologische Situation in Westeuropa zu erklären

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

- Eine durch Impfungen vermittelte „Herdenimmunität“
  - kann für die Bevölkerungsimmunität und Epidemiologie einzelner Erkrankungen auch negative Effekte haben, wie bei
    - Mumps (Rechtsverschiebung mit erhöhtem Komplikationsrisiko)
    - HiB (Serotypenverschiebung mit Zunahme der Letalität)
    - Pneumokokken (Serotypenverschiebung ohne substantielle Reduktion der Krankheitslast)
    - Windpocken (auch langfristige Zunahme von H. zoster und Todesfällen)

  gezeigt werden konnte

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

- Zusammengefasst ist angesichts
  - der Diversität und teilweisen Widersprüchlichkeit allein schon der europäischen Impfempfehlungen,
  - der ungeklärten und teilweise zentralen Fragen zu den (Aus-) Wirkungen der empfohlenen Impfungen und Impfprogramme,
  - der mit dem Impfen wie mit jeder anderen medizinischen Maßnahme zweifellos auch verbundenen Risiken

eine kluge, individuelle Impfentscheidung der einzig sinnvoll scheinende, eben der mittlere Weg, das *„choosing wisely“* der Prävention.

Die Herde und das Schwarze Schaf

Résumée

„Man muß die Dinge so einfach wie möglich machen.

Aber nicht einfacher.“

Albert Einstein (1879 – 1955)

Physiker

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 1

- Althouse BM, Scarpino SV. 2015. *BMC Medicine*. 13(1):
- Anderson RM, May RM. 1983. *J Hyg Camb*. 90(2):259–325
- Barbour ML. 1996. *Emerging infectious diseases*. 2(3):176
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. 2017. *Pediatrics*. 139(5):e20164091

- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. 2017. *Pediatrics*. 139(5):e20164091
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. 2017. *Pediatrics*. 139(5):e20164091

- Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. 2012. *Clinical Infectious Diseases*. 54(1):78–84

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 2

- CDU. 2015. „Sonstige Beschlüsse - 28. Parteitag der CDU Deutschlands“. https://www.cdu.de/system/tdf/media/dokumente/sonstige-beschluesse.pdf?file=1.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 59(5):125–29
- Centers for Disease Control and Prevention. 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65(29):731–34
- Centers for Disease Control and Prevention. 2017. *Pertussis | Whooping Cough | Frequently Asked Questions | CDC*. CDC. https://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs.html
- Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, et al. 2008. *New England Journal of Medicine*. 358(15):1580–1589

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 3

- De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. 2000. *American Journal of Epidemiology*. 151(11):1039–1048
- Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. 2014. *Vaccine*. 32(51):6880–83
- ECDC. 2015. *Varicella vaccination in the European Union*. Stockholm
- ECDC. 2016. *Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive Haemophilus influenzae disease.* Stockholm
- ECDC. 2016. *Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive Haemophilus influenzae disease.* Stockholm
- ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 4

- Eskola J, Lumio J, Vuopio-Varkila J. 1998. *British Medical Bulletin*. 54(3):635–645
- Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. 2016. *Dtsch Arztebl International*. 113(9):139–46
- FDP. 2017. „BESCHLUSS des 68. Ord. Bundesparteitags der FDP, Berlin, 28. bis 30 April 2017 - Kindeswohl schützen – Recht auf Impfung für alle Kinder“. https://www.fdp.de/sites/default/files/uploads/2017/05/08/2017-04-29-bpt-kindeswohl-schuetzen-recht-auf-impfung-fuer-alle-kinder.pdf.
- Fine P, Eames K, Heymann DL. 2011. *Clinical Infectious Diseases*. 52(7):911–16
- Fine PE. 1993. *Epidemiologic reviews*. 15(2):265–302

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 5

- Fox JP, Elveback L, Scott W, Gatewood L, Ackerman E. 1971. *American Journal of Epidemiology*. 94(3):179–189
- Gelderblom H. 1996. *Die Ausrottung der Pocken*. Spektrum.de. http://www.spektrum.de/magazin/die-ausrottung-der-pocken/823065
- Gershon AA. 2018. In *Plotkin's Vaccines*, ed SA Plotkin, WA Orenstein, W Offit. Philadelphia: Elsevier. 7th ed.
- Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. 2015. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 34(1):22–26
- Hengel H, von Kries R. 2009. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 52(11):1003–5

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 6

- Horn J, Karch A, Damm O, Kretzschmar ME, Siedler A, et al. 2016. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, pp. 1–11
- Ishiwada N, Addae MM, Tetteh JKA, Yempewu SM, Ofori-Adjei D, et al. 2001. *Tropical Medicine and International Health*. 6(9):694–98
- Jónsdóttir KE, Steingrímson Ó, Ólaffson Ó. 1992. *The Lancet*. 340(8813):252–53
- Ladhani SN, Ramsay ME. 2015. *Clin Infect Dis*. 61(5):776–78
- Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, et al. 2014. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 33:S161–71
- Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, et al. 2007. *Vaccine*. 25:7866–72

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 7

- Nelson. Textbook of Pediatrics. Oxford. 2015
- Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Lin PL, Romero JR, et al. 2015. *Clinical Infectious Diseases*. 61(5):767–775
- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, et al. 1985. *Bulletin of the World Health Organization*. 63(6):1055
- Pappenheimer AMJ. 1984. In *Bacterial Vaccines*, ed R Germanier, pp. 1–36. Berne
- Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, Jónsdóttir KE, Nøkleby H, Romanus V. 1999. *The Journal of infectious diseases*. 179(1):223–229
- Peltola H, Rød TO, Jónsdóttir K, Bötttger M, Coolidge JAS. 1990. *Reviews of infectious diseases*. 12(4):708–715

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 8

- Peltola H, Virtanen M. 1984. *Clinical pediatrics*. 23(5):275–280
- Puig C, Grau I, Marti S, Tubau F, Calatayud L, et al. 2014. *PLoS ONE*. 9(11):e112711
- Quinlisk MP. 2010. *The Journal of Infectious Diseases*. 202(5):655–56
- Regev-Yochay G, Katzir M, Strahilevitz J, Rahav G, Finn T, et al. 2017. *Vaccine*. 35(18):2449–56
- Robert Koch-Institut. 2009 - 2016. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009 - 2015*. Berlin

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 9

- Robert Koch-Institut. 2009. *RKI - RKI-Ratgeber für Ärzte - Diphtherie*. Robert Koch Institut. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Diphtherie.html
- Robert Koch-Institut. 2011. *Epidemiologisches Bulletin*. 2011(27):245–48
- Robert Koch-Institut. 2013. *RKI - RKI-Ratgeber für Ärzte - Mumps*. Robert Koch Institut. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mumps.html
- Robert Koch-Institut. 2016. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016(19):167–69
- Robert Koch-Institut. 2016. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016(43):471–84

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 10

- Robert Koch-Institut. 2016. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015*. Berlin
- Robert Koch-Institut. 2017. *Epidemiologisches Bulletin*. 2017(16):137–42

- Robert Koch-Institut. 2017. *Epidemiologisches Bulletin*. 2017(16):137–42

- Robert Koch-Institut. 2017. *RKI - Impfungen A - Z - Schutzimpfung gegen Poliomyelitis: Häufig gestellte Fragen und Antworten*. Robert Koch Institut. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Poliomyelitis/FAQ-Liste_Poliomyelitis_Impfen.html
- Rosen JB, Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Mercader S, et al. 2014. *Clinical Infectious Diseases*. 58(9):1205–10

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 11

- Saragea A, Maximescu P, Meitert E. 1979. In *Methods in Microbiology*, ed T Bergam, FR Norris. 13:61–176. New York
- Smith PG. 2010. *Procedia in Vaccinology*. 2(2):134–39
- Strebel PM, Gacic-Dobo M, Reef S, Cochi SL. 2011. *The Journal of Infectious Diseases*. 204(suppl_2):S579–84
- Strebel PM. 2018. In *Plotkin's Vaccines*, ed SA Plotkin, WA Orenstein, W Offit. Philadelphia: Elsevier. 7th ed.
- Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. 2013. *BMC infectious diseases*. 13(1):303
- Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, et al. 1991. *Journal of Infectious Diseases*. 164(5):982–986

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 12

- Trotter CL, Maiden MC. 2009. *Expert Review of Vaccines*. 8(7):851–61
- Uzicanin A, Zimmerman L. 2011. *The Journal of Infectious Diseases*. 204(suppl_1):S133–49
- van Boven M, Kretzschmar M, Wallinga J, O'Neill PD, Wichmann O, Hahne S. 2010. *Journal of The Royal Society Interface*. 7(52):1537–44
- Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. 2014. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 111(2):787–92
- Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, et al. 2017. *Emerging Infectious Diseases*. 23(3):396–404

- Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M, et al. 2017. *Emerging Infectious Diseases*. 23(3):396–404

Die Herde und das Schwarze Schaf

Literatur 13

- WHO. 2010. *Weekly Epidemiological Record*. 85(40):385–400
- WHO. 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf
- WHO. 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 89(25):265–88
- WHO. 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 92(17):205–227
- WHO. *WHO | WHO recommendations for routine immunization - summary tables*. World Health Organization. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/ [Abruf 17.11.2016]