

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jochen Gensichen

Interventionen zur Steigerung der
saisonalen Influenza-Impfquote bei chronisch
Kranken in der
Allgemeinmedizin:
Ein systematischer Review

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Felix Konstantin Brombacher

aus

München

2023

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Gensichen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ralf Wagner
Prof. Dr. Eva Grill

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Linda Sanftenberg

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

A ZUSAMMENFASSUNG

I HINTERGRUND

Trotz klarer Empfehlung seitens verschiedener renommierter Gremien verbleiben die Impfquoten gegen die saisonale Influenza in Deutschland und vielen anderen Ländern weit unter dem empfohlenen Niveau. Besonders gefährdet sind Patienten mit chronischen Vorerkrankungen, da eine Influenza-Infektion bei ihnen häufig einen schweren Verlauf nimmt und mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Da ein Großteil der Arztkontakte von chronisch kranken Patienten mit Hausärzten stattfindet, bietet sich die Allgemeinmedizin als medizinisches Umfeld für Interventionen zur Verbesserung dieser Situation an.

II FRAGESTELLUNG

Welche Interventionen sind zur Steigerung der saisonalen Influenza-Impfquoten in der Allgemeinmedizin bei chronisch Kranken geeignet?

III MATERIAL UND METHODEN

Im Rahmen eines systematischen Reviews erfolgte eine methodische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, CENTRAL, EMBASE und ERIC. Zusätzlich wurden Referenzen vergleichbarer Arbeiten und Studienregister nach passenden Artikeln durchsucht. Generell wurden nur deutsch- oder englischsprachige randomisierte kontrollierte Studien entsprechend unserer Einschlusskriterien berücksichtigt. Daraufhin erfolgte eine Vorauswahl der Titel und Zusammenfassungen von zwei unabhängigen Autoren. Im weiteren Verlauf wurden die Volltexte der eingeschlossenen Arbeiten überprüft, relevante Daten extrahiert und eine Bias-Bewertung vorgenommen. Die Kategorisierung der identifizierten Interventionen erfolgte unter anderem anhand von Zielgruppe und Art der Intervention, sowie der Anzahl der darin enthaltenen Einzelkomponenten. Außerdem erfolgte eine Betrachtung der Maßnahmen in Abhängigkeit des Gesundheitssystems und in verschiedenen Subgruppen. Das vollständige Studienprotokoll wurde vor der Durchführung in PROSPERO veröffentlicht (CRD42018114163).

IV ERGEBNISSE

Insgesamt konnten 2895 Studien identifiziert werden, davon wurden 15 Arbeiten in die abschließende Datenextraktion eingeschlossen. Unsere Studien wiesen eine hohe Heterogenität bezüglich Patientenpopulation, Interventionsart, Gesundheitssystem und Studienqualität auf.

Sieben Studien untersuchten Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal, wobei Lehrveranstaltungen für medizinische Teams besonders positive Resultate zeigten, wenn sie auf die Vollversorgung eines bestimmten Krankheitsbildes ausgerichtet waren. Acht Studien zentrierten ihre Ansätze auf Patienten, hierbei

Zusammenfassung

wiesen personalisierte Erinnerungen für Patienten einen zusätzlichen Nutzen gegenüber nicht-personalisierten Formen der Patientenerinnerung auf.

Unter Versicherten in einem nationalen Gesundheitsdienst, in Patienten mit Diabetes mellitus und in Populationen mit Kontrollgruppen-Impfquoten von über 65% konnten generell keine signifikant positiven Resultate gezeigt werden. Für komplexe Ansätze mit mehr als zwei Methoden ergab sich kein Vorteil gegenüber einfachen Interventionen.

V SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es gibt viele verschiedene Strategien, um die Impfquoten gegen saisonale Influenza bei chronisch Kranken in der Primärversorgung zu verbessern. Lehrveranstaltungen für medizinische Teams scheinen dabei geeignet, die Einstellung gegenüber der Influenza-Impfung positiv zu beeinflussen. Personalisierte Erinnerungssysteme für Patienten erhöhen offenbar die Glaubwürdigkeit der bereitgestellten Information, entsprechend einer persönlichen Impfempfehlung durch den Arzt. Da die Implementierung komplexer Interventionen nicht durch entsprechend größere Effekte gerechtfertigt wird, scheinen einfache Ansätze für die Primärversorgung von chronisch Kranken geeigneter zu sein. Patientenerinnerungssysteme sind den Maßnahmen mit Fokus auf medizinischem Personal in ihrer Effizienz wahrscheinlich überlegen. Die Funktionalität von Interventionen in der Allgemeinmedizin hängt auch vom jeweiligen Gesundheitssystem und Patientenkontext ab. Lassen sich mehr als 65% der Patienten einer Population auch ohne zusätzliche Maßnahmen impfen, so scheinen unsere Interventionen zur weiteren Steigerung der Immunisierungsraten nur bedingt geeignet. Grundlegend sind also Interventionen in der Hausarztpraxis zur Verbesserung der Situation für chronisch Kranke durchaus adäquat, das Herdenimmunitäts-Niveau wird sich allerdings durch solche Maßnahmen nicht immer erreichen lassen.

B INHALT

A Zusammenfassung.....	I
I Hintergrund.....	I
II Fragestellung.....	I
III Material und Methoden.....	I
IV Ergebnisse	I
V Schlussfolgerungen	II
B Inhalt	III
C Verzeichnisse	VI
I Vorbemerkungen	VI
II Abkürzungsverzeichnis.....	VII
III Abbildungsverzeichnis.....	viii
IV Tabellenverzeichnis.....	ix
1 Einleitung	2
1.1 Impfmüdigkeit	2
1.2 Influenza	2
1.2.1 Pathologie	2
1.2.2 Symptome und Diagnostik	4
1.2.3 Therapie	4
1.2.4 Prognose, Epidemiologie und globale Bedeutung	4
1.3 Die Influenza-Impfung	5
1.3.1 Funktionsprinzip und Herstellung	5
1.3.2 Empfehlung	6
1.3.3 Sicherheit und Wirksamkeit	9
1.3.4 Akzeptanz und Umsetzung der Empfehlungen in der Bevölkerung der OECD - Länder ..	10
1.4 Zielsetzungen der Arbeit	10
2 Methoden	11
2.1 Der systematische Review.....	11
2.2 Vorrecherche.....	11
2.3 Studienprotokoll und Einschlusskriterien.....	11
2.3.1 Protokoll.....	11

Inhalt

2.3.2	Studien	13
2.3.3	Patienten	13
2.3.4	Interventionen.....	13
2.3.5	Outcomes	14
2.3.6	Setting	14
2.4	Literatursuche	14
2.4.1	Algorithmus	14
2.4.2	Durchführung	16
2.5	Studienselektion	16
2.5.1	Titel-Abstract-Selektion.....	16
2.5.2	Volltext-Beschaffung	16
2.5.3	Volltext-Selektion	17
2.6	Qualitätsbewertung	17
2.6.1	Cochrane Risk of Bias Tool.....	17
2.6.2	PRISMA-Leitlinie	17
2.6.3	Qualitätsfaktor	18
2.6.4	Umgang mit Cluster-Randomisierung	18
2.6.5	Verzerrungsrisiko über die Studien hinweg	18
2.7	Datensammlung.....	19
2.7.1	Datenextraktion	19
2.7.2	Statistische Methoden	19
2.8	Datensynthese	20
2.8.1	Kontrollgruppen	20
2.8.2	Auswahl des Effektmaßes	20
2.8.3	Gruppierung der Interventionen.....	20
2.8.4	Darstellung der Daten	22
3	Ergebnisse	25
3.1	Auswahlprozess	25
3.2	Überlick über eingeschlossene Studien	25
3.2.1	Allgemeines	25
3.2.2	Gesundheitspolitischer Rahmen	29
3.2.3	Patienten	29

3.2.4	Interventionen	31
3.2.5	Verzerrungsrisiko	32
3.3	Effektivität der Interventionen	34
3.3.1	Effektivität Nach Kategorien	34
3.3.2	Effektivität nach Gesundheitssystem und Setting	39
3.3.3	Effektivität nach Kontrollgruppen-Impfquote	42
3.3.4	Effektivität nach spezifischer Grunderkrankung	42
4	Diskussion	44
4.1	Einordnung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen	44
4.1.1	Allgemeines	44
4.1.2	Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal	44
4.1.3	Interventionen mit Fokus auf Patienten	45
4.1.4	Komplexitätsgrad der Intervention	47
4.1.5	Wirksamkeit der Interventionen in Relation zum Gesundheitssystem	47
4.1.6	Wirksamkeit der Interventionen in verschiedenen Subgruppen	48
4.1.7	Ceiling Effect	49
4.2	Limitationen	51
4.2.1	Generelle Limitationen	51
4.2.2	Publikation-Bias	51
4.2.3	Randomisierungs-Mechanismen	52
4.2.4	Heterogenität	52
4.3	Fazit	54
D	Eidesstattliche Versicherung	XI
E	Anhang	XII
I	Durchgeführte Suchen	XII
4.3.1	Keyword-Suchen	XII
4.3.2	Thesaurus-Suche	XIII
II	Extrahierte Items	XV
III	PRISMA-Checkliste	XVII
F	Literatur	XXI

C VERZEICHNISSE

I VORBEMERKUNGEN

Quellenangaben erfolgten analog des Vancouver-Stils. Referenzangaben innerhalb eines Satzes beziehen sich ausschließlich auf den selbigen, Referenzangaben nach einem Satz auf den vorherigen Absatz, bzw. die vorausgehende Satzfolge. Wörtliche Zitate wurden mit Anführungszeichen markiert.

Die vorliegende Arbeit untersucht ein internationales Forschungsfeld und betrachtet Publikationen aus vielen verschiedenen Ländern. Ein Großteil der verwendeten Literatur stammt aus englischsprachigen Zeitschriften. Zitation aus solcher Literatur erfolgte in indirekter Form mit paralleler Übersetzung. Zur Verbesserung der Lesbarkeit und zur Vermeidung von Missinterpretationen wurden im Fachgebiet anerkannte Begrifflichkeiten aus dem Englischen teilweise übernommen, falls keine gleichwertige deutsche Übersetzung zu finden war.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAFP	<i>American Association of Family Physicians</i>
ACIP	<i>Advisory Comitee of Immunization Practices</i>
BMJ	<i>British Journal of Medicine</i>
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CI	<i>Konfidenzintervall</i>
cNV	<i>chronisches Nierenversagen</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	<i>Chronical obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EPOC	<i>Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group</i>
FB	<i>Felix Brombacher</i>
HMO	<i>Health Maintenance Organization</i>
JG	<i>Prof. Dr. med. Dipl.-päd. Jochen Gensichen, MPH</i>
kHK	<i>koronare Herzkrankheit</i>
LS	<i>Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg</i>
MCO	<i>Managed care organization, Managed Care Organization</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Cooperation and Developement</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion</i>
PRISMA	<i>Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
QF	<i>Qualitätsfaktor</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
STIKO	<i>Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut</i>
tNV	<i>terminales Nierenversagen</i>
UNSD	<i>United Nations Statistics Division</i>
WHO	<i>World Health Organization, World Health Organization</i>

III ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 – Gründe für das Versäumen von Impfungen, nach Betsch & Schmid et al. [8,9]	3
Abbildung 2 – Die fünf Schritte der EbM, nach R. Möhler [1]	12
Abbildung 3 – Gruppierung der Interventionen mit Fokus auf Patienten	21
Abbildung 4 – Gruppierung der Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal	21
Abbildung 5 – Übersicht zur Studienauswahl, nach PRISMA [58]	26
Abbildung 6 – Übersicht über eingeschlossene Altersgruppen	30
Abbildung 7 – Übersicht über die größten eingeschlossenen Erkrankungsgruppen	30
Abbildung 8 – Übersicht über die Risk-of-bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien.....	33
Abbildung 9 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal	35
Abbildung 10 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit dem Fokus auf Patienten, nach Kategorien	37
Abbildung 11 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit dem Fokus auf Patienten, nach zusätzlichen Inhalten	38
Abbildung 12 – Darstellung der Interventionen in Relation zum jeweiligen Gesundheitssystem	40
Abbildung 13 – Darstellung der Effektgröße in Abhängigkeit der Impfquote der Kontrollgruppe	41
Abbildung 14 – Forest Plot: Übersicht über durchgeführte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien.....	43
Abbildung 15 – Darstellung der Effektgröße in Abhängigkeit der Impfquote der Kontrollgruppe mit maximal zu erreichender Effektgröße.....	50
Abbildung 16 – Funnel Plot: Interventionen mit Fokus auf Patienten	53
Abbildung 17 – Funnel Plot: Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal.....	53

IV TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 – Kontraindikationen der Influenza-Impfung in Abhängigkeit der Impfstoffarten, modifiziert nach Grohskopf et al. [24]	8
Tabelle 2 – Verwendete Suchbegriffe in der Keyword-Suche.	15
Tabelle 3 – Verwendete Suchbegriffe in der Thesaurus-Suche.	15
Tabelle 4 – Angaben zur durchgeführten Suchstrategie	15
Tabelle 5 – Haupttypen von Gesundheitssystemen modifiziert nach Böhm et al. [68]	23
Tabelle 6 – Ergebnisübersicht: Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal	27
Tabelle 7 – Ergebnisübersicht: Interventionen mit Fokus auf Patienten	28
Tabelle 8 – Extrahierte Items während der Datenextraktion, nach Pittler et al. [119]	XV
Tabelle 9 – PRISMA-Checkliste nach Shamseer [120]	XVII

1 EINLEITUNG

1.1 IMPFMÜDIGKEIT

Einmal jährlich veröffentlicht die WHO die größten Bedrohungen für die globale Gesundheit des folgenden Jahres. Für 2019 gehörte hierzu erstmals das weltweit verstärkte Auftreten von Impfmüdigkeit (engl. *vaccine hesitancy*) [2]. Der Begriff bezeichnet das Versäumen von empfohlenen Schutzimpfungen zum geeigneten Zeitpunkt für sich selbst oder Schutzbefohlene, trotz ausreichender Verfügbarkeit [3].

Grundlegend verschlechtert Impfmüdigkeit den Immunisierungsstatus der Bevölkerung. Impfquoten stagnieren oder fallen lokal begrenzt auf insuffiziente Werte ab. Folglich kommt es zum vermehrten Auftreten impfpräventabler Erkrankungen, in Form von lokal begrenzten oder pandemischen Ausbrüchen. Beispielhaft hierfür ist die Häufung von Masernfällen 2018/2019 in Europa [4, 5], welche eine Diskussion über die Einführung einer partiellen Impfpflicht induzierte [6].

Ausbrüche bedrohen nicht nur die Allgemeinbevölkerung, sondern stellen insbesondere eine Gefahr für vulnerable Populationen dar. Solche Patienten erfahren häufig besonders manifeste Krankheitsverläufe mit schlechter Prognose. Außerdem beeinflussen Ausbrüche von Infektionskrankheiten wie der Influenza die Mortalität in anfälligen Patientengruppen [7].

Gründe auf Seiten der Patienten sind eine niedrige Impfbereitschaft aufgrund von kategorischer oder partieller Ablehnung, beispielsweise durch Bildungslücken, sowie Nachlässigkeiten. In Abbildung 1 finden sich verschiedene Gründe für Impfmüdigkeit aus dem 4C-Model von Betsch et al. [8, 9]. Auf Seiten der Ärzte und des medizinischen Personals ist oft mangelnde Aufmerksamkeit bezüglich des Impfstatus oder eine partielle Impfskepsis vorhanden. Die ärztliche Indikationsstellung orientiert sich häufig vorrangig an der persönlichen Einstellung, auch hier kann beispielsweise unzulängliches Hintergrundwissen ursächlich sein. [10–13, 9]

1.2 INFLUENZA

1.2.1 PATHOLOGIE

Die saisonale Influenza ist eine Infektionskrankheit des Menschen, welche in der Regel durch Influenzaviren der Gattung A oder B verursacht wird. Umgangssprachlich auch *echte Grippe* genannt, ist sie als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung von den grippalen Infekten, mit regelhaft deutlich mildereren Verläufen abzugrenzen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt meist über Tröpfchen- oder Schmierinfektion, seltener direkt über Speichel. Auch kann eine Übertragung von Wirt oder Vektor auf den Menschen über Kot erfolgen. Das Virus überlebt unter üblichen Temperaturen sehr lange auf vielen Oberflächen und

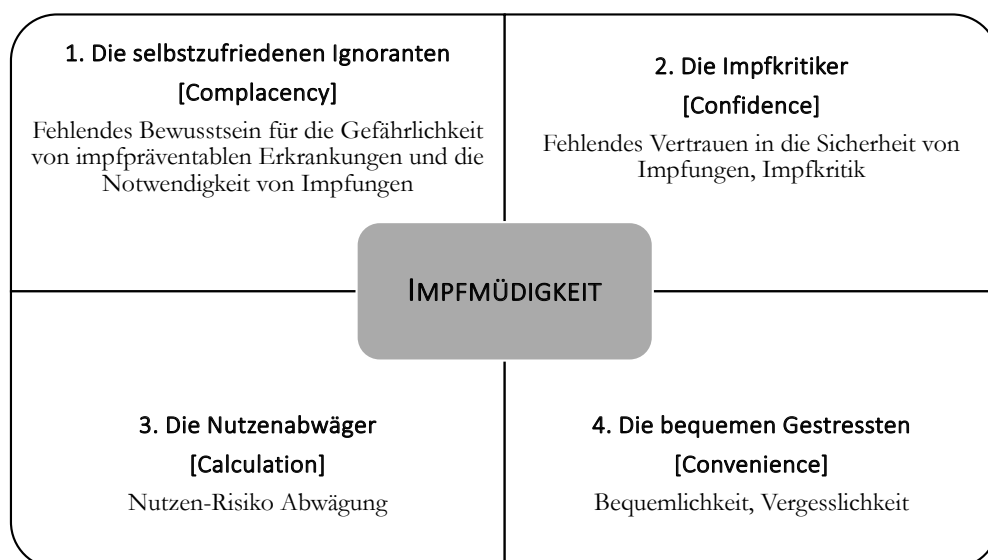


Abbildung 1 – Gründe für das Versäumen von Impfungen, nach Betsch & Schmid et al. [8,9]

mehrere Stunden als Aerosol in der Luft, was seine hohe Virulenz und die Potenz zur Auslösung großer Krankheitswellen bedingt. Sind Krankheitserreger über Schleimhäute des Respirationstraktes oder die Augen in den Körper gelangt, beträgt die Inkubationszeit zwischen einem und vier Tagen. Das Tragen eines einfachen Mundschutzes bietet keine Sicherheit vor Ansteckung, da die Partikel oft zu klein und die Augen nicht bedeckt sind. [14, 15]

1.2.2 SYMPTOME UND DIAGNOSTIK

Die Krankheit beginnt in der Regel plötzlich mit hohem Fieber, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, Fatigue, unspezifischem Extremitätenschmerz und Schüttelfrost als allgemeinen Symptomen. Organspezifisch fallen oft Cephalgien, Appetitlosigkeit, Nausea, Emesis, Diarrhöen sowie ein unproduktiver Husten auf. [14, 15]

Die aktuelle Leitlinie der IDSA (Infectious Diseases Society of America) spricht für die Diagnostik der Influenza folgende Empfehlungen aus: Grundlegend sollte medizinisches Personal bei jedem Patienten mit plötzlichem Erkrankungsbeginn in Kombination mit hohem Fieber oder manifesten respiratorischen Symptomen eine mögliche Influenza-Erkrankung in Betracht ziehen. Ein aktueller Impfstatus schließt eine Erkrankung nicht aus. Der Erregernachweis aus Abstrichen der Nasenhöhle oder Lavage-Sekreten sollte nur bei therapeutischer oder organisatorischer Konsequenz im Falle eines positiven Ergebnisses durchgeführt werden. Beispiele hierfür wären die Isolierung des Erkrankten zum Schutze von Mitpatienten im stationären Bereich oder die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Patient und nahestehenden Personen mit antiviralen Medikamenten. Fällt die Entscheidung für einen Nachweisversuch im Labor, so ist die PCR (Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion) die hierfür bevorzugte Methode. Da eine spezifische Therapie in vielen Fällen nicht notwendig ist, kann oft auf einen Erregernachweis verzichtet werden. [16]

1.2.3 THERAPIE

Die Therapie der Influenza erfolgt primär symptomatisch. Eine medikamentöse antivirale Behandlung kann bis spätestens 48 Stunden nach Krankheitsbeginn erfolgen, wenn Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung hospitalisiert wurden oder bei ihnen von einem hohen Komplikationsrisiko ausgegangen werden muss. Dennoch liegt der Fokus der Therapie in der Regel auf Flüssigkeitssubstitution und Stabilisierung von Vitalparametern wie der Körpertemperatur. Auch das institutionelle Ausbruchmanagement zur Vermeidung weiterer Ansteckung mit dem Virus spielt eine große Rolle. [16]

Aufgrund der eingeschränkten spezifischen Therapiemöglichkeiten erhält die Prävention der Erkrankung durch Immunisierung eine zentrale Bedeutung.

1.2.4 PROGNOSE, EPIDEMIOLOGIE UND GLOBALE BEDEUTUNG

Ungefähr 50% der Infizierten erfahren eine symptomatische Manifestation, von diesen hierbei 90% einen milden und nur 10% einen schweren Krankheitsverlauf. Allerdings infizieren sich während einer typischen

Influenza-Saison bis zu 20% der Bevölkerung mit dem Virus, wodurch insgesamt eine hohe absolute Zahl an Patienten schwere Verläufe erfährt. Unter besonders vulnerablen Populationen kommt es zu einer sogenannten Exzessmortalität. [15] „Die durchschnittliche saisonale Influenza verursacht in Deutschland zwischen 2 und 3 Millionen zusätzliche Arztkonsultationen, etwa 10'000 bis 20'000 zusätzliche Hospitalisierungen und durchschnittlich 8'000 bis 11'000 zusätzliche Todesfälle. Diese Zahl wird bei außergewöhnlich starker Influenza-Aktivität wie z.B. in der Saison 1995/96 deutlich überschritten und kann bis zu 30'000 Exzess-Todesfälle erreichen.“ [15] Alleine in Berlin kam es während der Influenza-Saison 2017/18 zu mehr als 1'100 Exzess-Todesfällen, was einer Mortalität von 32 pro 100'000 Einwohner entspricht [17].

Oft betrifft ein großer Anteil der Zusatzbelastung durch die saisonale Influenza die Allgemeinmedizin. Beispielsweise konnten in Großbritannien von 1995 bis 2009 durchschnittlich über 800'000 zusätzliche Allgemeinarzt-Konsultationen pro Saison mit Influenza-Bezug erfasst werden [18].

Patienten, die aufgrund chronischer Erkrankung der Hochrisikogruppe angehören, haben während einer Influenza-Infektion ein deutlich erhöhtes Hospitalisierungsrisiko. Eine Steigerung um das 8,9-fache wurde beispielsweise in Patienten zwischen 50 und 64 Jahren festgestellt [19]. Die Prognose während einer Hospitalisierung verschlechtert sich mit zunehmendem Alter und zunehmender Anzahl der Komorbiditäten. Eine Studie untersuchte Patienten im Alter über 65 Jahren mit hoher chronischer Erkrankungslast und Hospitalisierung aufgrund einer Influenza-Erkrankung. Die Hälfte der Patienten musste auf einer Intensivstation behandelt und ein Drittel mechanisch beatmet werden, ein Viertel der Patienten starb während des Krankenhausaufenthaltes. [20]

Die potentiellen Auswirkungen von großen Influenza-Epidemien veranschaulicht die Spanische Grippe, welche im Jahr 1918 weltweit über 40 Millionen Todesopfer forderte [15]. In vielen Ländern steigen die Zahl der chronischen Erkrankungen und das Alter der Menschen seit Jahren konstant an, der Umfang vulnerabler Patientenpopulationen nimmt dementsprechend zu. Auch findet im Zuge der Globalisierung eine Erleichterung der Übertragung statt. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass Influenza-Pandemien auch in der heutigen Zeit eine relevante Bedrohung für die öffentliche Gesundheit darstellen können. Die einzige Gegenmaßnahme mit ausreichenden quantitativen Kapazitäten ist die Impfprävention.

1.3 DIE INFLUENZA-IMPfung

1.3.1 FUNKTIONSPRINZIP UND HERSTELLUNG

Versucht ein Pathogen über die natürlichen Barrieren in das Innere des menschlichen Körpers einzudringen, so reagiert dieser mit einer Immunantwort, welche sich in einen angeborenen und einen adaptiven Teil gliedern lässt. Die angeborene Immunantwort geschieht unspezifisch und unreguliert, eine Veränderung der nächsten Reaktion auf das gleiche Antigen findet nicht statt. Der adaptive Teil reagiert antigen-spezifisch und kann sich in Abhängigkeit verschiedener Faktoren regulieren, außerdem erfolgt nach Kontakt des adaptiven

Systems mit einem Antigen eine Speicherung von Informationen im immunologischen Gedächtnis. Beim nächsten Kontakt mit einem gleichartigen Pathogen hilft dieses durch die Auslösung einer deutlich schnelleren und effektiveren Immunantwort. Ziel der Impfung ist also, das adaptive Immunsystem in Form einer Gedächtnisbildung zur effektiven Abwehr einer potenziellen Influenza-Infektion zu ermächtigen. [21]

Zu Beginn einer jeden Influenza-Saison entscheidet die WHO (World Health Organization) über die Zusammensetzung des Impfstoffes und gibt vor Anlauf der Produktion entsprechend Saatviren an Hersteller ab.

Zur Herstellung des in Deutschland zugelassenen inaktivierten Influenza-Impfstoffes werden die Viren in bebrüteten Hühnereiern vermehrt. Die Erreger werden anschließend aus den Hühnereiern extrahiert und abgetötet, das Extrakt wird gereinigt und prozessiert. Am Ende werden die Bestandteile der einzelnen Viren zum Impfstoff zusammengefügt. [15] Hierbei gibt es zwei verschiedene Klassen: Die Herstellung von Spaltimpfstoffen beginnt mit der „Aufspaltung der Viruspartikel durch geeignete Reagenzien, die Virusantigene werden von den reaktogenen Lipiden der Hülle abgetrennt. Außer Haemagglutinin und Neuraminidase befinden sich noch virale Antigene in Spaltimpfstoffen.“ [15] Für Subunitimpfstoffe werden „die Oberfläche (...) vollständig aufgelöst und die spezifischen Komponenten (H und N) herausgereinigt. Diese Impfstoffe enthalten nur noch die beiden Influenza-Antigene H und N.“ [15]

Die Herstellung von rekombinanten Influenza-Impfstoffen erfolgt unabhängig von Hühnereiern, hierbei werden Viruselemente in Zellkulturtechnologie vermehrt. Dies ermöglicht eine deutliche Verkürzung des Herstellungsprozesses bei deutlich höherem technischen Aufwand für den Hersteller. Geeignet ist diese Form für Patienten mit Überempfindlichkeiten gegenüber Hühnereiweißen und, aufgrund der schnellen Verfügbarkeit, für den Einsatz während pandemischen Ausbrüchen. [15, 22]

Lebendimpfstoffe, welche wie die rekombinanten Impfstoffe bislang keine Zulassung in Deutschland haben, enthalten abgeschwächte Influenza-Viren verschiedener Stämme. Großer Vorteil dieser Impfstoffe ist die Möglichkeit einer nasalen Applikation als Alternative zur Injektion, was sie geeignet für große, umfangreiche Impfkampagnen macht. Teilweise ist allerdings die Wirksamkeit eingeschränkt, außerdem dürfen sie nur grundlegend Gesunden Individuen unter Ausschluss einer Schwangerschaft verabreicht werden. [23]

1.3.2 EMPFEHLUNG

1.3.2.1 INDIKATIONEN

Für welche Populationen die Influenza-Immunsierung empfohlen ist unterliegt regionalen Unterschieden, die teilweise epidemiologisch, teilweise kulturell und politisch bedingt sind.

Die STIKO (Ständige Impfkommission) am Robert-Koch-Institut empfiehlt für Deutschland die Influenza-Impfung für folgende Patienten oder Situationen:

„Personen ≥ 60 Jahre. Alle Schwangeren ab 2. Trimenon, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge

eines Grundleidens ab 1. Trimenon. Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (...), Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen, Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. (...) Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr (...), Personen mit erhöhter Gefährdung durch direkten Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln. Für Reisende ab 60 Jahren (...) ist die Impfung generell empfehlenswert, (...). Wenn eine schwere Epidemie aufgrund von Erfahrungen in anderen Ländern droht oder nach deutlicher Antigendrift bzw. einer Antigen shift zu erwarten ist (...).“ [24]

Als einzige Gruppe erhalten Personen ≥ 60 Jahren also die Immunisierung als Standardimpfung, alle anderen Kriterien führen zur Indikationsimpfung aufgrund medizinischer Konditionen, beruflichem Risiko oder Reisen.

Das ACIP (Advisory Comitee of Immunization Practices) am amerikanischen CDC (Centers for Disease Control) empfiehlt die Impfung generell für alle Personen älter als 6 Monate, welche keine Kontraindikationen gegen die Impfung aufweisen. Bei Knappheit des Impfstoffes und bei Impfkampagnen solle allerdings der Fokus auf bestimmte Risikogruppen gelegt werden, für welche eine besondere Empfehlung getroffen wird. Zu diesen gehören Kinder im Alter von 6 bis 59 Monaten, Erwachsene älter als 50 Jahre, Kinder und Erwachsene mit chronischen pulmonalen, kardiovaskulären, renalen, hepatischen, neurologischen, hämatologischen oder metabolischen Krankheiten sowie Patienten mit Einschränkungen des Immunsystems. Auch Kinder unter Aspirin- oder Salicylat-haltiger Medikation finden, aufgrund des Risikos eines Reye-Syndromes, verstärkt Beachtung. Besonderes Augenmerk soll auch auf Schwangere während der Influenza-Saison, Bewohner von stationären Langzeitbetreuungseinrichtungen, Ureinwohner von Amerika und Alaska und Patienten mit Adipositas per magna gelegt werden. Des Weiteren gibt es eine Empfehlung für alle Personen, welche mit Menschen aus den obigen Gruppen arbeiten oder zusammenleben. [25, 26]

Auch von der WHO existiert ein Positionspapier, in welchem Empfehlungen für regionale und lokale Richtlinien vorgegeben werden. Höchste Priorität aller Impfbemühungen sollten demnach schwangere Frauen haben, auf zweiter Ebene stehen zusammen Kinder im Alter zwischen 6 und 59 Monaten, Erwachsene älter als 65 Jahre, Personen mit chronischen Erkrankungen und medizinisches Personal [27].

1.3.2.2 KONTRAINDIKATIONEN

In Tabelle 1 findet sich eine Übersicht über die Kontraindikationen zur Influenza-Impfung nach Art des Impfstoffes, frei übersetzt aus einer Publikation des ACIP.

Kontraindikationen gegen die Impfung mit dem, in Deutschland zugelassenen, inaktivierten Impfstoff sind zusammengefasst lediglich akute Erkrankungen und in der Vergangenheit erfolgte oder befürchtete pathologische Immunreaktionen auf den Impfstoff. Auch die Applikation des rekombinanten Impfstoffes kann in den meisten Fällen bedenkenlos durchgeführt werden. Durch seine umfangreichen Kontraindikationen ist

Tabelle 1 – Kontraindikationen der Influenza-Impfung in Abhängigkeit der Impfstoffarten, modifiziert nach Grohskopf et al. [25]

Art des Impfstoffes	Kontraindikationen	Besondere Abwägung der Situation notwendig
Inaktiviert	- Schwere allergische Reaktion auf einen Bestandteil der Impfung oder nach einer applizierten Influenza-Impfung in der Vorgeschichte	- Moderate oder schwere, akute Erkrankung mit oder ohne Fieber - Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms innerhalb von 6 Wochen nach applizierter Influenza-Impfung in der Vorgeschichte
Rekombinant	- Schwere allergische Reaktion auf einen Bestandteil der Impfung in der Vorgeschichte	- Moderate oder schwere, akute Erkrankung mit oder ohne Fieber - Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms innerhalb von 6 Wochen nach applizierter Influenza-Impfung in der Vorgeschichte
Lebend- abgeschwächt	- Schwere allergische Reaktion auf einen Bestandteil der Impfung oder nach einer applizierten Influenza-Impfung in der Vorgeschichte - Therapie mit Aspirin- oder Salicylat-haltiger Medikation für Kinder und Jugendliche (Reye-Syndrom) - Kinder im Alter von 2-4 Jahren mit Hinweisen auf eine bestehende asthmatische Erkrankung - Patienten mit Einschränkungen der Immunabwehr durch Medikamente oder Erkrankungen - Menschen mit engem Kontakt zu Patienten mit Einschränkungen der Immunabwehr - Schwangerschaft - Einnahme von antiviraler Influenza-Medikation innerhalb der letzten 48 Stunden	- Moderate oder schwere, akute Erkrankung mit oder ohne Fieber - Entwicklung eines Guillain-Barré-Syndroms innerhalb von 6 Wochen nach applizierter Influenza-Impfung in der Vorgeschichte - Patienten älter als 5 Jahre mit Hinweisen auf bestehende asthmatische Grunderkrankung - Alle Patienten mit zugrundeliegenden chronischen Erkrankungen, welche das Komplikationsrisiko bei einer Influenza-Infektion vom Wildtyp maßgeblich erhöhen würden

der Lebendimpfstoff für viele Patienten, insbesondere für die untersuchte Zielpopulation der chronisch Kranken, nicht geeignet.

1.3.3 SICHERHEIT UND WIRKSAMKEIT

„Influenza-Impfstoffe sind in der Regel gut verträglich. Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es gelegentlich innerhalb von 1 bis 3 Tagen an der Impfstelle zu leichten Schmerzen, Rötungen und Schwellungen kommen, oder auch zu Allgemeinsymptomen wie Fieber, Frösteln, Übelkeit, Unwohlsein, Müdigkeit, Schwitzen, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen. In der Regel sind diese Lokal- und Allgemeinreaktionen vorübergehender Natur und klingen rasch und folgenlos wieder ab. Sehr selten werden allergische Reaktionen an Haut (...) und Bronchialsystem beobachtet; über allergische Sofortreaktionen (...) wurde nur in Einzelfällen berichtet. (...) Ebenfalls sehr selten kann es zu einer Vaskulitis oder einer vorübergehenden Thrombozytopenie kommen, als deren Folge Blutungen auftreten können.“ [15] Eine Assoziation des Guillain-Barré-Syndroms und der Narkolepsie mit bestimmten Typen des Influenza-Impfstoffes kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, die mögliche Risikoerhöhung ist allerdings als gering einzuschätzen [28, 29].

„Die Immunität hängt vom Alter des Patienten, das heißt von der Anzahl und Art der vorangegangenen Expositionen gegenüber den Influenza-Antigenen ab. Die Wirksamkeit der Impfstoffe wird vom Grad der Übereinstimmung der Antigenzusammensetzung zwischen Impfstamm und aktuell zirkulierendem Epidemiestamm bestimmt.

Gesunde Kinder und Erwachsene können in 70 bis 90% der Fälle vor einer Erkrankung geschützt werden. (...) In einer prospektiven Studie in 860 Patienten > 65 Jahren wurde bei mehr als 70% eine ausreichende Schutzrate erzielt.

In einer Metaanalyse von 20 Fall-Kontroll-Studien ergab die Berechnung, je nach Endpunkt und Population, eine zusammengesetzte Wirksamkeit der Influenza-Impfung von 56% für die Prävention einer Atemwegserkrankung [und] 50% für die Vermeidung einer Hospitalisierung oder Tod durch Pneumonie. (...) Weiterhin [wiesen] geimpfte eine Risikominderung für kardiale zerebrovaskuläre Ereignisse von 19 bzw. 16% auf.“ [15]

Für die spezifische Population der chronisch Kranken gibt es separate Daten, welche die Wirksamkeit der Impfung bestätigen [30]. Unter Kindern mit Asthma bronchiale konnte die Impfung die Zahl der Krankheitsepisoden und Asthma-assoziierten Ereignisse reduzieren [31]. COPD-Patienten immunisierte die Impfung effektiv, auch konnte die Anzahl von Exazerbationen, Hospitalisierungen und Arztbesuchen verringert werden [32]. In Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz reduzierte sie Gesamt mortalität, Zahl der Hospitalisierungen, Intensivstationsaufenthalte und grippaler Infekte [33]. Auch die Reduktion von Dekompensationen einer vorbestehenden Herzinsuffizienz konnte als Wirkung in einer Studie beobachtet werden [34].

Die gesamte Risiko-Nutzen-Bilanz fällt also für alle in Frage kommenden Gruppen, insbesondere aber für Patienten mit chronischen Vorerkrankungen, klar positiv aus.

1.3.4 AKZEPTANZ UND UMSETZUNG DER EMPFEHLUNGEN IN DER BEVÖLKERUNG DER OECD - LÄNDER

Berechnungen gehen davon aus, dass für die angestrebte Herdenimmunität gegen Influenza eine Immunisierungsrate von bis zu 80% in der Allgemeinbevölkerung und 90% in Risikogruppen notwendig ist [35]. Trotz breiter Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit verbleiben die Impfquoten in der Bevölkerung vieler OECD-Länder (Organisation for Economic Cooperation and Development) dennoch auf unbefriedigendem Niveau.

In Deutschland lag die Influenza-Impfrate bei chronisch Kranken in der Saison 2010/2011 zwischen 41 und 48 %, bei Patienten unter 60 Jahren sogar nur zwischen 28 und 33% [36]. In Korea waren 2016 39,8% der chronisch Kranken Männer zwischen 50 und 64 Jahren geimpft, darüber waren es 86,8% [37]. In einer polnischen Umfrage waren 2015 unter den Patienten mit Lungenerkrankungen 58%, unter Hämodialyse 34%, mit kardiovaskulären Erkrankungen 32% und mit Schilddrüsenkarzinom nur 9% gegen Influenza immunisiert [38].

Die Impfquoten bei chronisch Kranken sind also generell mangelhaft bis schlecht, was auf mangelnde Akzeptanz und Umsetzung der implementierten Richtlinien sowohl in der Bevölkerung als auch unter Fachkräften hinweisen könnte. Ein besonderes Maß an Unterversorgung zeigt sich bei jüngeren Patienten mit chronischen Erkrankungen [36, 37, 39].

1.4 ZIELSETZUNGEN DER ARBEIT

Patienten mit chronischen Erkrankungen leiden oft unter einer hohen Krankheitslast und verbringen viel Zeit in medizinischer Behandlung, insbesondere bei Hausärzten [40]. Insbesondere jüngere Patienten dieser Population erhalten, trotz klarer Indikation, häufig keine Influenza-Impfung (siehe 1.3.4). Ebenso ist naheliegend, dass sich die Effektivität von Interventionen in der Population der chronisch Kranken und in größeren, durchschnittlich gesünderen Populationen unterscheiden könnten. Diese Erkenntnisse unterstreichen in hohem Maße die Notwendigkeit von adaptierten Interventionen für unsere Zielgruppe. Durch den hohen Anteil der Hausarztbesuche an den gesamten Arztkontakten unter chronisch Kranken ist die Allgemeinmedizin für solche Interventionen prädestiniert.

Fokus des Reviews war dementsprechend die Evaluation verschiedener Strategien zur Steigerung der Impfquoten gegen die saisonale Influenza unter chronisch Kranken im Setting der Allgemeinmedizin. Auch sollte die Abhängigkeit der Wirksamkeit von Rahmenbedingungen, beispielsweise des Gesundheitssystems, untersucht werden.

2 METHODEN

2.1 DER SYSTEMATISCHE REVIEW

Eine große Herausforderung für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen kann das Überblicken, Sortieren und Bewerten der umfangreichen, im Fachgebiet publizierten Datenmengen sein. In Abbildung 2 findet sich eine Übersicht der Schritte, die Cochrane Deutschland zur evidenzbasierten Beantwortung einer klinischen Fragestellung empfiehlt. Eine geeignete Methode zur Umsetzung dieser Strategie durch zentrale Autorentams ist der systematische Review.

Der systematische Review ist eine Methode zur zielgerechten und durchdachten Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse verschiedener Studien. Schon Mulrow empfahl 1994 im BMJ dessen Methodik als zuverlässiges System zur konzentrierten Wissensvermittlung für Ärzte und anderes Personal im Gesundheitswesen [41]. Die Cochrane Collaboration, welche sich dem Generieren von Evidenz und der Verfügbarkeitssteigerung dieser verschrieben hat [42], empfiehlt folgendes Vorgehen zur Erstellung eines systematischen Reviews: (1) Vordefinition von klaren Zielen und Einschlusskriterien für Studien, (2) Verwendung einer reproduzierbare Methodik, (3) Durchführung einer Suchstrategie mit dem Ziel, alle zum Thema existierenden Studien zu identifizieren, (4) Anwendung einer Methode zur Qualitätsbewertung sowie eine (5) systematische Präsentation der Ergebnisse [43]. Systematische Reviews dienen als Entscheidungshilfen und Basis für die spätere Leitlinienerstellung und nehmen somit eine wichtige Rolle in der Informationsverarbeitung ein.

2.2 VORRECHERCHE

Zu Beginn des Projekts wurden umfangreiche Vorrecherchen durchgeführt, um die aktuelle Datenlage zu sondieren und eine Schärfung des Themas vornehmen zu können. Hierbei fiel ein Fokus der bisher publizierten Reviews auf große Populationen, welche oft alleine durch das Kriterium „Lebensalter“ definiert wurden, auf. Auch fand in der Regel keine Fokussierung auf bestimmte medizinische Fachbereiche statt. Mehrere große Publikationen mit gewisser Ähnlichkeit zu unserem Projekt konnten identifiziert und zur Orientierung verwendet werden [44–47]. Jedoch war uns zu Beginn des Projektes keine Publikation bekannt, die eine vergleichbare Population in entsprechender Umgebung untersuchte.

2.3 STUDIENPROTOKOLL UND EINSCHLUSSKRITERIEN

2.3.1 PROTOKOLL

Studienprotokolle sind ein Kernaspekt für die Qualitätssicherung von systematischen Reviews, da so die gewissenhafte Umsetzung des geplanten Schemas überprüft werden kann. Ein ausführliches Studienprotokoll wurde vor Beginn der Literatursuche erstellt und über PROSPERO (CRD42018114163) publiziert [48].

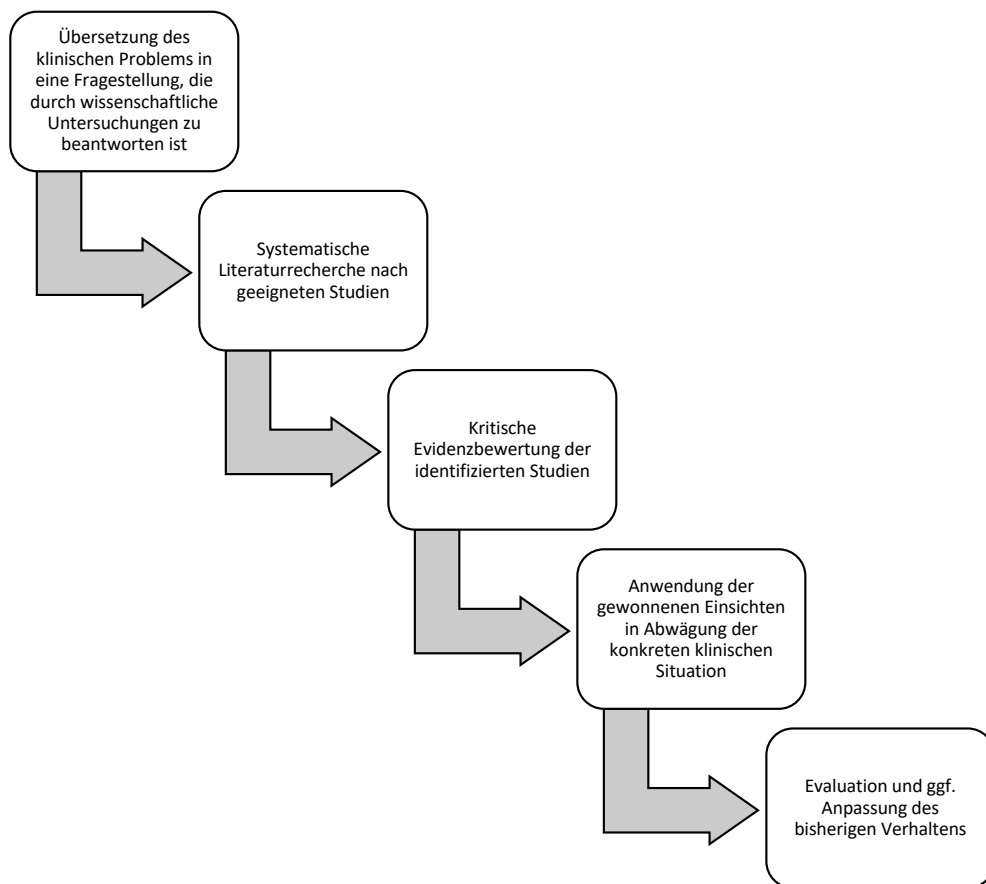


Abbildung 2 – Die fünf Schritte der EbM, nach R. Möhler [1]

2.3.2 STUDIEN

Zur Wahrung eines hohen Qualitätsstandards wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien in unser Review eingeschlossen, die außerdem sämtliche der nachfolgenden Kriterien (siehe 2.3.3 - 2.3.6) erfüllten. Cluster-Randomisierung war kein Ausschlussgrund. Mögliche Sprachen der Publikationen waren Deutsch und Englisch, eine Einschränkung hinsichtlich Publikationsjahr fand nicht statt. [48]

2.3.3 PATIENTEN

Risikoerkrankungen analog zur Impfempfehlung für Influenza des Robert-Koch-Instituts können musterhaft „(...) chronische Krankheiten der Atmungsorgane (...), chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, (...) Stoffwechselkrankheiten, chronische neurologische Krankheiten [und] (...) angeborene[...] oder erworbene[...] Immundefizienz (...) bzw. Immunsuppression“ [24] sein. Gängige Beispiele für konkrete Erkrankungen stellen demnach unter anderem der Diabetes mellitus (DM), die koronare Herzkrankheit (kHK), das chronische oder terminale Nierenversagen (cNV bzw. tNV), das Asthma bronchiale oder die chronisch obstruktive pulmonale Lungenerkrankung (COPD) dar.

Geeignet für unser Review waren alle Patienten mit körperlichen oder psychischen chronischen Erkrankungen aus Ländern mit einem mittleren bis hohen Einkommensschnitt ohne Einschränkung von Alter oder Geschlecht. Patienten in Entwicklungsländern wurden nicht in unsere Arbeit eingeschlossen. Der sozioökonomische Status eines Landes wurde anhand der Definitionen der United Nations Statistics Division (UNSD) festgelegt [49]. Generell ausgeschlossen waren dauerhafte Bewohner von stationären Betreuungseinrichtungen wie Alten- und Pflegeheimen oder Patienten in Kliniken und Krankenhäusern, da die Vergleichbarkeit zu chronisch Kranken der ambulanten Versorgung unserer Meinung nach nur sehr eingeschränkt möglich ist. [48]

2.3.4 INTERVENTIONEN

Nach Thomas et al. lassen sich drei Interventionsbereiche einteilen: (1) Erhöhung der Nachfrage nach Impfungen in der Gesellschaft, (2) Verbesserung des Zugangs von Interessierten zur Impfung und (3) anbieter- und systembasierte Interventionen [44]. Die Zuordnung einer Maßnahme zu mehreren Gruppen ist hierbei möglich. Um die Übertragbarkeit auf die Allgemeinmedizin zu erhöhen, wurden nur Interventionen mit anbieter- oder systembasierten Komponenten eingeschlossen, die die Umsetzung durch einen Hausarzt in seiner ambulanten Praxis erlauben. Ziel aller Interventionen musste die Anhebung der Impfquoten gegen die saisonale Influenza sein. Impfkampagnen mit Fokussierung auf den Erreger der Schweinegrippe (H1N1) finden im Normalfall primär im Kontext der unregelmäßigen Ausbrüche statt und wurden aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit nicht eingeschlossen. [48]

2.3.5 OUTCOMES

Für unser Review waren einzig die Influenza-Impfquoten nach Durchführung der Maßnahme in Interventions- und Kontrollgruppen von Interesse [48]. Impfquoten werden aus dem Quotient von geimpften und insgesamt randomisierten Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt berechnet. Eine spezifische Einschränkung hinsichtlich der Nachverfolgungsdauer der Patienten war aus unserer Sicht nicht notwendig, da sich die Implementierung und Erfolgsmessung von Impfbemühungen nach dem saisonalen Verlauf der Influenza richtet.

2.3.6 SETTING

Nur Studien die im Fachbereich der Allgemeinmedizin durchgeführt wurden, wurden in die Übersichtsarbeit eingeschlossen. Wir definierten das Setting entsprechend der AAFP (American Association of Family Physicians): Allgemeinmedizin erfolgt durch einen, für unspezifischen Erstkontakt mit Patienten ausgebildeten und qualifizierten, Arzt. Dieser behandelt Patienten mit unklaren Anzeichen einer Erkrankung, Gesundheitsbedenken oder Symptomen und betreut sie über einen längeren Zeitraum. Einschränkungen durch Herkunft eines Symptoms, einer Diagnose oder eines Organsystems bestehen nicht. [50]

Da die Allgemeinmedizin weltweit in unterschiedlichen Formen und Ausprägungen stattfindet, wurden beispielsweise MCOs (Managed Care Organization), HMOs (Health Maintenance Organization) und vergleichbare betriebliche Versorgungssysteme gleichermaßen wie klassische, allgemeinmedizinische Praxen in unser Review aufgenommen. Maßgeblich war für uns die letztendliche Verantwortlichkeit für den Patienten, die bei einem Allgemeinarzt liegen musste. Explizit ausgeschlossen waren sämtliche stationären Versorgungseinrichtungen wie Krankenhäuser oder Alten- und Pflegeheime, pädiatrische Praxen und Dialysezentren. [48]

2.4 LITERATURSUCHE

2.4.1 ALGORITHMUS

Die Ausarbeitung des Suchalgorithmus erfolgte unter Orientierung an Thomas et al. [44], um eine möglichst suffiziente Abdeckung generieren zu können. Außerdem erfolgte die Validierung durch einen Bibliothekar.

Zur Entwicklung der Suchstrategie wurden verschiedene Kategorien definiert, welche unsere Forschungsfrage repräsentieren sollten (Tabelle 2). Innerhalb dieser Kategorien wurden Begriffe und Synonyme festgelegt und mit Trunkierungen versehen. Aus jeder Spalte musste mindestens ein Begriff in den Suchfeldern zu finden sein, um einen Treffer zu generieren.

Für die Thesaurus-Suche wurde die Anzahl der Kategorien reduziert (Tabelle 3), da die Übernahme der Keyword-Kategorisierung eine insuffiziente Trefferzahl generierte.

Tabelle 2 – Verwendete Suchbegriffe in der Keyword-Suche.

Chronic disease	Influenza	Intervention	Vaccination	Rate	Study design
chronic*, longterm, condition*, multiple, persist*, ongoing, degenerat*, high risk, disab*, illn*, diseas*, congenital, incurab*, defect*, disorder*, sick*, syndrom*, disposition*, disabil*, failure, asthma, copd, cirrhos*, hepatit*, renal insuff*, diabet*, immunodefic*, immunosuppr*, scleros*, HIV, human immuno-deficiency virus, AIDS, aquired immuno-deficiency syndrome, cancer*, malign*, tumor*	influenza*, flu	system*, strateg*, program*, campaign*, educat*, participat*, remind* system*, recall*, postcard*, letter*, *phone campaign*, *phone call*, financial incentiv*, encouragement, motivation, buisness hour*, opening hour*, home visit*, house call*, bureaucracy, transfer*, responsib*, competent*, liabil*, inform*, remind*, commendat*	immun*, vaccin*, unvaccin*, unimmun*, inoculat*	rate, uptake, coverage, target, percentage	randomized controlled trial, controlled clinical trial, randomized, placebo, drug therapy, randomly, trial, groups, double blind, rct, controlled

Wörter innerhalb einer Spalte wurde mit „OR“, Spalten untereinander mit „AND“ verknüpft.

Tabelle 3 – Verwendete Suchbegriffe in der Thesaurus-Suche.

Patients	Influenza	Intervention	Vaccination
chronic disease, congenital disorder, asthma, chronic obstructive lung disease, cardiomyopathies, immunosuppression, diabetes mellitus, neoplasms, human immunodeficiency virus, aquired immune deficiency syndrome	influenza	preventive health service, house call, medical staff, attitude to health	immunity, vaccines

Wörter innerhalb einer Spalte wurde mit „OR“, Spalten untereinander mit „AND“ verknüpft.

Tabelle 4 – Angaben zur durchgeführten Suchstrategie

Datum der Suche	Datenbank	Keywordsuche via	Thesaurussuche via	Abgedeckter Publikationszeitraum
26.10.2018	EMBASE	Ovid [51]		1974 – 2018, Woche 42
29.10.2018	MEDLINE	Ovid	PubMed [52]	1946 – Oktober 2018, Woche 3
29.10.2018	CENTRAL	Cochrane Library [53]		Bis Issue 10/2018
29.10.2018	ERIC	ERIC [54]	-	Keine Einschränkungen

Vor Durchführung der Suche erfolgten die Evaluation der Strategie mit einem Bibliothekar sowie mehrere Adaptationsschritte, um die Übertragbarkeit des Algorithmus auf die verschiedenen Datenbanken und Suchmaschinen zu gewährleisten.

2.4.2 DURCHFÜHRUNG

Wir führten unsere Recherche wie oben beschrieben in drei medizinischen und einer lehrwissenschaftlichen Datenbank durch. Durchsucht wurden EMBASE, MEDLINE, CENTRAL und ERIC. Details sind in Tabelle 4 zu finden.

Des Weiteren suchten wir nach aktuell laufenden oder unpublizierten Studien auf clinicaltrials.gov [55] und clinicaltrialsregister.eu [56]. Zu guter Letzt führten wir eine manuelle Suche in den Referenzen anderer systematische Reviews zu vergleichbaren Themen durch. Die Suchprotokolle für die jeweiligen Datenbanken finden sich im Anhang (siehe EI).

Nach Bramer et al. lässt sich vermuten, dass wir alleine durch unsere Datenbankauswahl mindestens 90% der relevanten Studien identifizieren konnten [57].

2.5 STUDIENSELEKTION

2.5.1 TITEL-ABSTRACT-SELEKTION

Die in der Suche gefundenen Referenzen wurden gespeichert und in EndNote importiert. Hier bewerteten zwei Reviewer (LS (*Dr. rer. nat. Linda Sanftenberg*) und FB (*Felix Brombacher*)) unabhängig voneinander Titel und Abstract der Studien in Bezug auf unsere Einschlusskriterien und ordneten sie in die Kategorien *Included*, *Excluded* und *Unsure* ein. Alle Referenzen, bei welchen die Kategorisierungen beider Reviewer nicht übereinstimmten, wurden als Konflikte behandelt. Alle Referenzen in der dritten Kategorie wurden gemeinsam mit dem jeweils anderen Reviewer bewertet und bei Bedarf ebenso als Konflikte geführt. Diese wurden generell durch Konsens gelöst. Konnte keine Einigung getroffen werden, fällte ein dritter Reviewer (JG (*Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Jochen Gensichen, MPH*)) die Entscheidung. Im Zweifel wurden Studien in die Volltext-Selektion eingeschlossen, um den Verlust von geeigneten Studien auf der Titel-Abstract-Ebene zu vermeiden.

2.5.2 VOLLTEXT-BESCHAFFUNG

Ein Versuch der Volltextbeschaffung wurde für alle Studien durchgeführt, welche von beiden Reviewern oder nach Abschluss eines Konfliktes als potenziell einschussfähig bewertet worden waren. Hierzu wurde ein mehrstufiges Verfahren angewandt. (1) Versuch über die automatische Volltextbeschaffungsfunktion von EndNote, (2) Suche nach Einträgen in PubMed, (3) Suche über Google, (4) Suche über Google Scholar, (5) Suche über Ovid. Wenn bis hierhin kein Volltext identifiziert werden konnte, wurde (6) entweder eine Bestellung beim Lieferdienst SUBITO (*SUBITO – Dokumente aus Bibliotheken e.V., Berliner Strasse 53, 10713 Berlin*)

in Auftrag gegeben, im Präsenzbestand von Bibliotheken gesucht oder eine kostenpflichtige Option auf Internetpräsenzen von Verlagen in Anspruch genommen. In der nächsten Stufe wurden (7) Autoren per E-Mail kontaktiert, insofern Kontaktinformationen verfügbar waren. War durch alle diese Maßnahmen keine Beschaffung des Volltextes möglich, wurde die Studie ausgeschlossen und *Kein Volltext verfügbar* als Grund angegeben.

2.5.3 VOLLTEXT-SELEKTION

Mit Hilfe eines Microsoft-ACCESS®-Sheets (2016 MSO (16.0.4738.1000) 32-bit) erfolgte eine Bewertung der potenziell geeigneten Volltexte bezüglich unserer Einschlusskriterien (2.3.3-2.3.6) durch einen Autor (FB). Eine zweite Autorin überprüfte die Auswahl stichprobenartig und stand bei Unklarheiten zur Verfügung (LS). Konflikte wurden im Konsens gelöst. War keine Einigung möglich, entschied ein dritter Autor (JG). Der letztendliche Studieneinschluss in unser Review erfolgte auf diesem Level.

2.6 QUALITÄTSBEWERTUNG

2.6.1 COCHRANE RISK OF BIAS TOOL

Die Bewertung der systematischen Fehleranfälligkeit der Studien erfolgte mit dem Cochrane Risk of Bias Tool [58]. Dieses enthält insgesamt sieben Kategorien und bewertet diese mit jeweils niedrigem, unbekanntem oder hohem Verzerrungsrisiko:

„1) Generierung der Randomisierungssequenz (...), 2) Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (...), 3) Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung (...), 4) Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung (...), 5) Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (...), 6) Selektives Berichten von Endpunkten (...), 7) Andere Ursachen für Bias.“ [58].

Die Bewertung erfolgte mittels eines im Datenextraktionssheet integrierten Formulars durch einen Autor (FB), eine Begründung musste für jede Entscheidung angegeben werden. Eine zweite Autorin (LS) prüfte die Bewertungen anhand der dokumentierten Begründungen und führte bei Bedarf Anpassungen durch. Konflikte wurden durch Konsens gelöst. Konnte keine Einigung gefunden werden, traf ein dritter Autor (JG) die Entscheidung.

2.6.2 PRISMA-LEITLINIE

Das PRISMA-Statement (Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis) [59] ist eine Leitlinie für Autoren von Publikationen zu systematischen Reviews und beschreibt, welche Informationen ein solcher Artikel enthalten sollte, um dem Leser die vollumfängliche Erfassung der Ergebnisse und die Einschätzung des Bias-Risikos zu erlauben. Das gesamte Vorgehen bei diesem Projekt, dieser Dissertation und allen darauf beruhenden Publikationen wurde nach PRISMA geplant und geprüft. Eine Aufstellung der empfohlenen Elemente mit Verweisen auf den jeweiligen Ort kann im Anhang (siehe E III, Tabelle 9) eingesehen

werden.

2.6.3 QUALITÄTSFAKTOR

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit zwischen den Studien wurde zusätzlich ein Qualitätsfaktor (QF) aus den einzelnen Kategorien des Risk-of-Bias-Tools errechnet. Für jede Kategorie wurde ein niedriges mit drei, ein unbekanntes mit einem und ein hohes Risiko mit null Punkten bewertet. Danach wurde für jede Studie die Summe aus den einzelnen Bepunktungen gebildet und angegeben.

$$QF = n_{\text{niedriges Risiko}} \times 3 + n_{\text{unbekanntes Risiko}} \times 1 + n_{\text{hohes Risiko}} \times 0$$

Hierbei entsprachen Ergebnisse zwischen 0 und 10 Punkten einer niedrigen, zwischen 11 und 14 Punkten einer mittelmäßigen und von mindestens 15 Punkten einer hohen Qualität.

2.6.4 UMGANG MIT CLUSTER-RANDOMISIERUNG

Cluster-Randomisierung ist für Studien im Setting der ambulanten Patientenversorgung gut geeignet und wird hier oft angewandt. Somit war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Randomisierungsmechanismen in unserem Projekt sehr hoch. Bei dieser Methode erfolgt die Zuteilung zu Gruppen auf einer anderen Ebene als die Messung des Outcomes. Dies kann zu einem Unit-of-analysis-error führen, welcher dann artifiziell kleine Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte generiert [60, 61]. Zur Kompensation dieses Effektes ist die Anwendung von ausgleichenden Methoden während der Ergebnisauswertung notwendig, allerdings findet dies speziell in älteren Studien häufig nicht oder nicht suffizient statt [62].

Zur Minimierung des möglichen Fehlers benutzten wir für unser Review suffizient angepasste Ergebnisse [63], insofern diese verfügbar waren. Die Möglichkeit einer Angleichung durch unser Autorenteam war höchst unwahrscheinlich, da die hierfür notwendigen Daten in der Regel nicht berichtet werden. Zur Maximierung der Transparenz berichteten wir in unseren Ergebnistabellen die Anzahl der Cluster, möglicherweise angewendete Stratifizierungen während der Randomisierung und ob eine Anpassung der letztendlich verwendeten Daten durch die Autoren der Studie mit einer geeigneten statistischen Methode erfolgt war.

2.6.5 VERZERRUNGSRISIKO ÜBER DIE STUDIEN HINWEG

Zur Abschätzung des Verzerrungsrisikos über die Studien hinweg wurde der Qualitätsbereich der Studien narrativ einbezogen. Außerdem erfolgte die Abschätzung des Publikations-Bias mit Hilfe von Funnel Plots.

2.7 DATENSAMMLUNG

2.7.1 DATENEXTRAKTION

2.7.1.1 VORÜBERLEGUNGEN

Das CONSORT-Statement [64] ist eine Leitlinie für die Autoren von Publikationen zu randomisierten, kontrollierten Studien und beschreibt die Informationen, die ein solcher Artikel enthalten sollte, damit der Leser Ergebnisse in vollem Umfang verstehen und Limitationen erfassen kann. Alle in der entsprechenden Checkliste [65] enthaltenen Elemente wurden für unsere Datenextraktion ausgewählt. Eine Aufstellung der extrahierten Items, ebenso berichtet in unserem Protokoll [48], findet sich im Anhang (siehe E II, Tabelle 8).

2.7.1.2 DURCHFÜHRUNG

Als Datenextraktionssheet wurde eine relationale Datenbank mit Microsoft ACCESS® erstellt (FB). Diese enthielt eine Eingabemaske in Form eines Formulars sowie die Möglichkeit zur Ausgabe von Berichten zu den einzelnen Studien und Extraktionsitems. In diese Datenbank wurden die Parameter nach CONSORT für alle eingeschlossenen Studien eingepflegt (FB). Eine zweite Autorin führte stichprobenartige Überprüfungen durch und stand für Fragen zur Verfügung (LS). Für weitere Berechnungen erfolgte zusätzlich die Erfassung von Patientenzahlen und Outcome-Parametern in standardisierten Microsoft-EXCEL®-Sheets (2016 MSO (16.0.4738.1000) 32-bit) (FB).

2.7.2 STATISTISCHE METHODEN

Patientenzahlen, Impfquoten, Effektgrößen, Konfidenzintervalle und Ergebnisse von Signifikanztests wurden generell mit der maximal möglichen Genauigkeit erfasst. Waren in einer Publikation keine Ergebnisse für unsere spezifische Patientenpopulation berichtet, so wurden bei sonst ausreichender Datenlage die Ergebnisse für geeignete Subgruppen durch einfache Addition und Subtraktion in Microsoft EXCEL® berechnet. Ausgangspunkt waren hierfür geimpfte und gesamte Patientenzahl pro Gruppe und Subpopulation. Konnte eine Überschneidung zwischen Subgruppen oder -populationen nicht ausgeschlossen werden oder war die Datenlage nicht ausreichend, so wurden die Ergebnisse separat dargestellt.

Im Anschluss daran wurden, wenn möglich, Risk Ratios (RR) und Konfidenzintervalle auf Basis von Patientenzahl und Events pro Gruppe mit RevMan (*Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*) standardisiert berechnet. Als Grundlage dienten die Maentel-Haenzel-Statistik, ein Konfidenzniveau von 95% und das Random Effects Model, für welches wir uns aufgrund der, zu erwartenden, hohen Heterogenität zwischen den Studien entschieden. Des Weiteren wurden mit Microsoft EXCEL® teilweise Impfquoten aus Patientenzahlen selbst berechnet und in den Studien angegebene Effektstärken in RRs konvertiert.

2.8 DATENSYNTHESE

2.8.1 KONTROLLGRUPPEN

Die tatsächliche Umsetzung von Kontrollgruppen, die in der Studie als *keine Intervention* oder *übliche Versorgung* (engl. *usual care*) betitelt werden, variiert teils stark zwischen Publikationen [66, 67]. Abhängigkeiten bestehen hier bezüglich des Gesundheitssystems, des Settings und der Vollständigkeit der Angaben in der Studie. Wenn nicht anders angegeben, so wurden Effektgrößen stets aus dem Vergleich von Intervention und Kontrollgruppe mit üblicher Versorgung berechnet. Eine gewisse Interpretationsfreiheit nahmen wir uns bei Studien, welche sowohl in Kontroll- als auch in Interventionsgruppe die gleichen Zusatzmaßnahmen anwandten, in diesem Fall wurde bei Sinnhaftigkeit die Zusatzintervention ignoriert und der Unterschied zwischen beiden Gruppen als Ansatz verwendet, der Vergleich fand dann entsprechend Intervention gegen keine Intervention statt.

2.8.2 AUSWAHL DES EFFEKTMABES

Als Effektmaß wählten wir die Risk Ratio, da sie durch ihre Anschaulichkeit die Komparation erleichtert. Ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppen, die Normalversorgung ohne Intervention erhielten, wurde hierbei bevorzugt. Enthielt eine Publikation eine solche Gruppe nicht, wurden RRs zwischen verschiedenen Interventionsgruppen berechnet und die Ergebnisse gekennzeichnet. Vorteile der RR sind die Möglichkeit der Berechnung aus allen Studien, die Impfquoten berichten und die intuitive Interpretation.

2.8.3 GRUPPIERUNG DER INTERVENTIONEN

2.8.3.1 GRUPPIERUNG NACH ART DER INTERVENTION

Die Interventionen der eingeschlossenen Studien wurden in Areale, Kategorien sowie nach Grad der Komplexität und zusätzlichen Inhalten gruppiert. Des Weiteren gliederten wir nach gesundheitspolitischem Rahmen. Zur Entwicklung dieser Systematik fand eine Orientierung an der EPOC-Taxonomie (Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group) [68], an einer Taxonomie verschiedener Gesundheitssysteme [69] und an zuvor publizierten Reviews [47, 46] statt.

Zum ersten differenzierten wir unsere Areale nach (1) Interventionen mit dem Fokus auf medizinischem Personal und (2) Maßnahmen mit dem Fokus auf Patienten.

Ersteres Areal konnte anhand einer EPOC-Prüfliste für die Datenextraktion [70] eingeteilt werden, wobei der im Vordergrund stehende Interventionsanteil ausschlaggebend war (Abbildung 4). Als (1a) Lehrveranstaltungen für medizinische Teams betitelten wir Besuche von externen Experten in Praxen, während welchen eine Informationsbereitstellung zum Zweck der Beeinflussung der alltäglichen Praxis stattfand. Die Lehrveranstaltung konnte ebenso Feedback-Maßnahmen enthalten. [70] Zielgruppe waren stets Praxisteam,

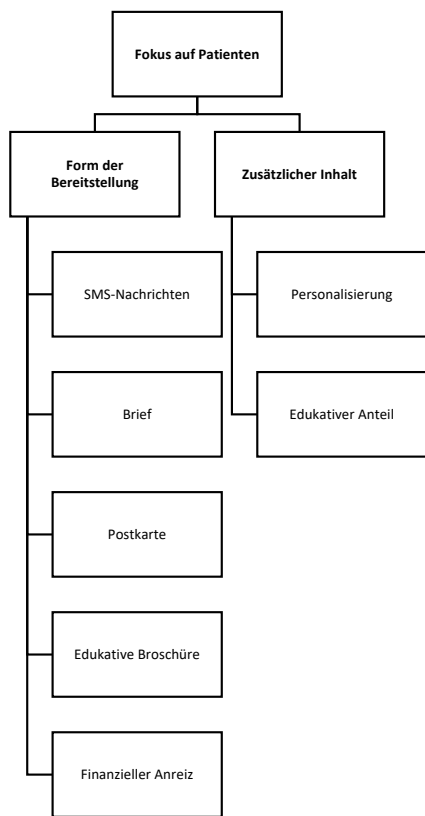


Abbildung 3 – Gruppierung der Interventionen mit Fokus auf Patienten

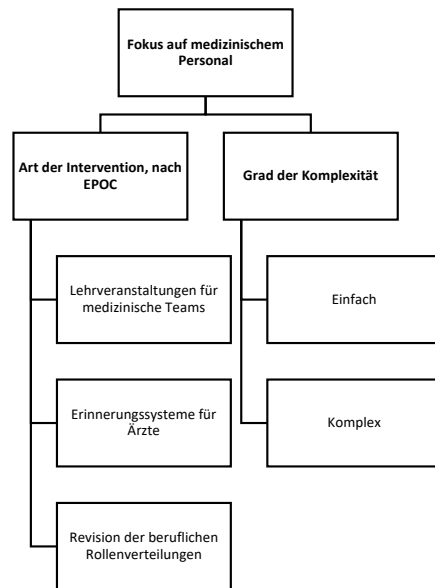


Abbildung 4 – Gruppierung der Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal

also alle medizinischen Mitarbeiter einer Praxis, einschließlich der Ärzte und Fachangestellten. (1b) Automatische Erinnerungssysteme für Ärzte inkludierten patientenspezifische Informationen, welche verbal oder schriftlich auf Papier oder Computer-Bildschirmen bereitgestellt wurden. Ziel war eine Zurückerinnerung des Arztes an bereits vorhandenes Wissen und dementsprechend eine Beeinflussung des ärztlichen Entscheidungsprozesses zum Vorteil der Influenza-Impfung. [70]

Die (1c) Revision der beruflichen Rollenverteilung beinhaltete in unserem Projekt vor allem die Erweiterung von Tätigkeitsfeldern in Form der Übertragung von Aufgabenbereichen auf medizinisches Assistenzpersonal [70]. Dies konnte im Einzelfall beispielsweise die eigenständige Indikationsstellung oder Durchführung der Impfung durch medizinisches Fachpersonal sein.

Außerdem wurde diese Gruppe nach Zahl der verschiedenen verwendeten Methoden in (1d) einfache (1-2 verschiedene Methoden) und (1e) komplexe (>2 verschiedene Methoden) Maßnahmen gruppiert.

Zweiterer Bereich wurden nach Form der Bereitstellung und nach zusätzlichen Inhalten eingeteilt (Abbildung 3). Hierbei unterschieden wir unter den Patientenerinnerungssystemen (2a) SMS-Nachrichten, (2b) Briefe und (2c) Postkarten. Weiter mögliche Kategorien waren (2d) edukative Broschüren und (2e) finanzielle Anreize. Erinnerungen, in welchen verdeutlicht wurde, dass der Hausarzt den erinnerten Patienten in einem individuellen Verfahren als impfpflichtig eingeschätzt hatte enthielten eine (2f) Personalisierung und standen im Gegensatz zu generischen Systemen. Alle Formen, die den Patienten zusätzlich über Indikationen, Risiken und Nebenwirkungen von Impfung und Erkrankung aufklärten, wiesen einen (2g) edukativen Anteil auf.

2.8.3.2 GRUPPIERUNG NACH GESUNDHEITSSYSTEM UND SETTING

Um den Einfluss der Rahmenbedingungen auf die Wirksamkeit von Interventionen zu untersuchen, wurden die Ansätze zusätzlich anhand dem Land ihrer Durchführung nach Böhm et al. [69] in verschiedenen Gesundheitssystemen gruppiert: I) Staatlicher Gesundheitsdienst, II) Staatliche Krankenversicherung, III) Soziale Krankenversicherung, IV) Privates Gesundheitssystem und V) Staatlich regulierte soziale Krankenversicherung. Eine genauere Aufstellung der Haupttypen, übersetzt nach Böhm et al., findet sich in Tabelle 5.

2.8.4 DARSTELLUNG DER DATEN

Während unserer Vorrecherche stellten wir ein großes Maß an klinischer und methodischer Heterogenität bezüglich Studientypen, Interventionen, Patienten und Settings fest. Nachdem Heterogenität ein starkes Argument gegen das Pooling von Studiendaten ist [71], war die Wahrscheinlichkeit zur Gelegenheit für eine Meta-Analyse sehr gering.

Wir entschieden uns deshalb für die Darstellung von Effektstärken und Konfidenzintervallen in Forest Plots, unter Berücksichtigung der oben genannten Kategorisierungen. Für Publikationen, in welchen nicht genug Daten zur Berechnung von Konfidenzintervallen vorhanden waren, wurden Effektgröße und Signifikanzangaben aus den Studien im Forest Plot dargestellt und graphisch separat markiert. Die letztendliche Synthese

Tabelle 5 – Haupttypen von Gesundheitssystemen modifiziert nach Böhm et al. [69]

#	TYP	R	F	B	BEISPIELE
1	Staatlicher Gesundheitsdienst	St	St	St	Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Schweden, Portugal, Spanien, Großbritannien
2	Staatliche Krankenversicherung	St	St	Pr	Australien, Kanada, Irland, Neuseeland, Italien
3	Soziale Krankenversicherung	So	So	Pr	Österreich, Deutschland, Luxemburg, Schweiz
4	Privates Gesundheitssystem	Pr	Pr	Pr	USA
5	Staatlich regulierte soziale Krankenversicherung	St	So	Pr	Belgien, Estland, Frankreich, Tschechien, Ungarn, Niederlande, Slowakei, Israel, Japan, Korea

Abkürzungsbedeutungen: (R)egulation, (F)inanzierung, Versorgungs(b)ereitstellung. (St)aat, (So)ziale Akteure, (Pr)ivate Akteure.

Datensynthese

der Daten erfolgte dementsprechend primär narrativ, als Entscheidungskriterien wurden klare visuelle Unterschiede zwischen Kategorien sowie der Anteil der Studien mit signifikant positivem Effekt pro Kategorie verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 AUSWAHLPROZESS

Eine Übersicht zum Auswahlprozess der Studien findet sich in Abbildung 5.

Wir erhielten 2895 Ergebnisse durch unsere Datenbanksuche. Über manuelle Suche in den Referenzen anderer Reviews konnten 125 weitere Treffer erzielt werden, ein einzelnes Projekt wurde in einem Studienregister identifiziert. Während der Title-Abstract-Selektion wurden 1959 Referenzen ausgeschlossen. Häufige Gründe waren hier eine Beschäftigung mit der Impfung gegen *Hämophilus influenzae* und ein Design als Beobachtungsstudie oder epidemiologische Abhandlung ohne Anwendung von Interventionen. Auch Studien zu Impfungen gegen H1N1 wurden in unserem Suchalgorithmus erkannt und mussten häufig ausgeschlossen werden.

Eine Volltextanalyse kam für 115 dieser Studien in Frage, hiervon waren für acht Referenzen entweder keine Volltexte oder keine ausreichenden Daten zugänglich. Am häufigsten wurden Studien auf dieser Ebene aufgrund von unpassendem Studiendesign ausgeschlossen ($n = 38$).

Für insgesamt 13 Studien erfolgten Kontaktversuche zu Autoren, davon wurden sieben Mal Volltexte und sieben Mal zusätzliche Daten angefragt. Für zwei Autoren konnten keine suffizienten Kontaktdaten gefunden werden, von sechs Autoren traf innerhalb von zwei Monaten nach Kontaktversuch keine Antwort ein. Fünf Autoren beantworteten unsere Anfrage, von diesen konnte ein einzelner Autor Volltext und zusätzliche Daten zur Verfügung stellen. Alle anderen Studien wurden letztendlich aus dem Review ausgeschlossen.

3.2 ÜBERLICK ÜBER EINGESCHLOSSENE STUDIEN

3.2.1 ALLGEMEINES

Insgesamt waren 15 Studien [72–86] für den Einschluss in unser Review geeignet. Eine einzelne Studie [72] enthielt ausschließlich Interventionsgruppen und konnte dementsprechend nur für spezifische Fragestellungen verwendet werden. Zwei Studien [73, 75] berichteten für die geeigneten Populationen nur Impfquoten und p-Werte, aber keine genaueren quantitativen Populationsbeschreibungen oder Konfidenzintervalle. Genauere Informationen zu unseren eingeschlossenen Studien sind in den Tabellen 6 und 7 verfügbar.

Der Randomisierungsprozess fand in unseren Studien häufig auf dem Level der Praxis oder des Arztes statt ($n = 7$), was in Anbetracht der Interventionsformen sinnvoll war. Die generelle Studienqualität war moderat mit einem mittleren Qualitätsfaktor von 13.3 aus 21. Einige Studien untersuchten verschiedene Interventionen gleichzeitig, drei Studien testeten sogar drei verschiedene Ansätze [72, 73, 80].

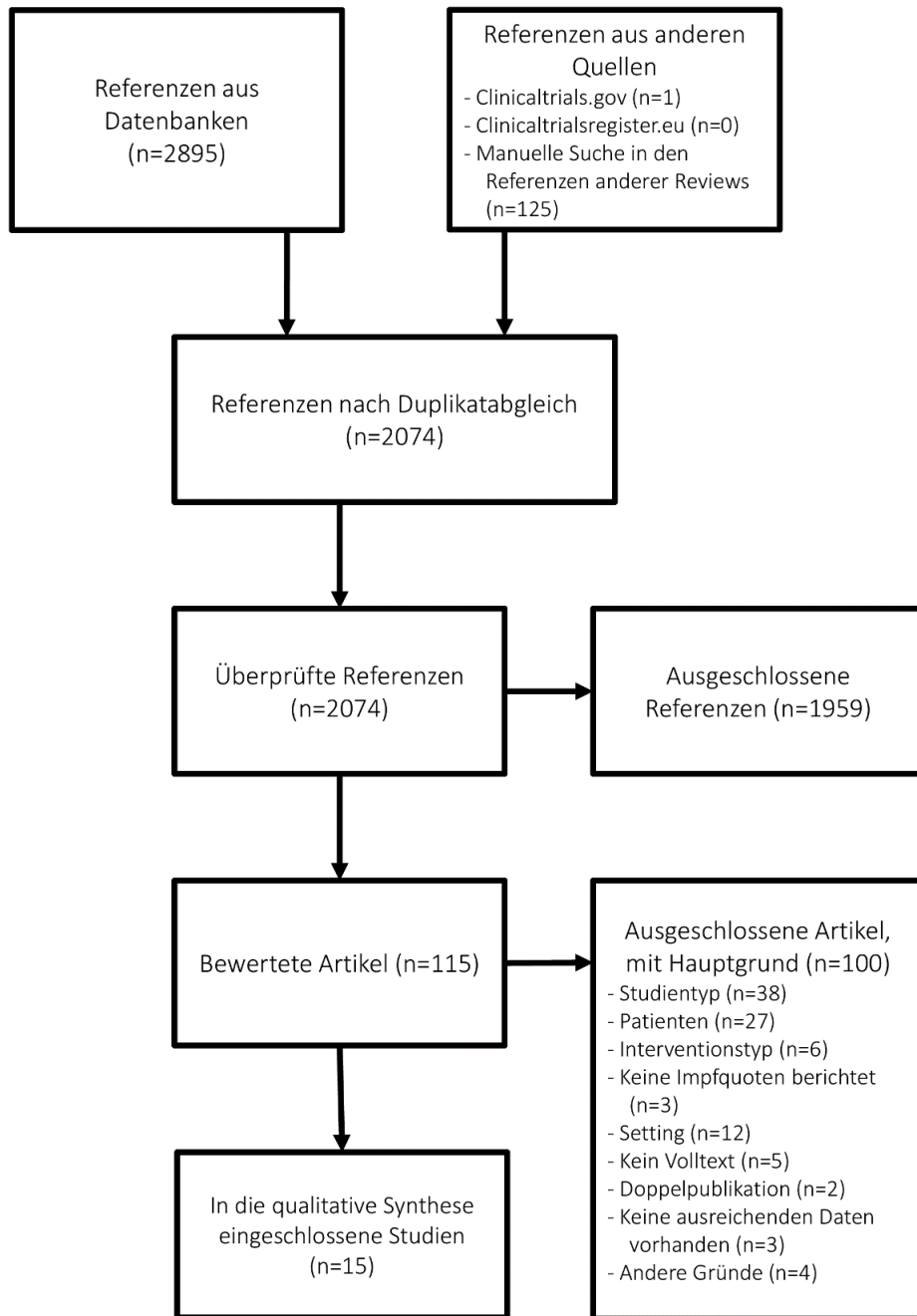


Abbildung 5 – Übersicht zur Studienauswahl, nach PRISMA [59].

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

Tabelle 6 – Ergebnisübersicht: Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

Jahr Land	Design (1)	Studien- arten (2)	no (3)	Setting (4)	Patientenzahl (5)	Patienten	Kontrolle	Interventionen (6)	ur (7)
Beck 1997 USA	RCT	np	Ja	HMO	K: 161 I: 160 G: 321	- Alter > 65 Jahre und - Chronische Erkrankung von Herz, Lunge oder Gefäßen - Chronischer Diabetes mellitus, behandelt mit - Ausgeprägter Nutzung von Gesundheitsdienstleistungen	Keine Intervention	Revision der beruflichen Rollenverteilung: Gruppenbetrachtungsmodell, Versorgung von geeigneten Patienten während monatlicher Gruppentermine mit anderen Patienten in der Praxis, hierbei Durchführung von edukativen Veranstaltungen und Präventionsmaßnahmen durch medizinisches Assistenzpersonal, Sozialisation und bei Bedarf Einzelgesprächen mit dem Allgemeinmediziner.	9
Chambers 1991 USA	eRCT Arzt G: 32	ford roh	Nein	Akademisches allgemeinmedizinisches Zentrum	G: 203	- Alter < 65 Jahre und - Diagnose eines Diabetes mellitus, Nierenversagens, Anämie, Chronische Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale oder COPD	Keine Intervention	Erinnerungssystem für Ärzte: 1) Computergenerierte Erinnerungsnachrichten für die Influenzaimpfung auf Dokumentationsformularen für alle geeigneten Patienten oder 2) für die Hälfte der geeigneten Patienten	14
Hermiz 2002 AUS	RCT	np	Ja	Gemischt	K: 93 I: 84 G: 177	- Alter 30 - 80 Jahre und - Zustand nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach Behandlung einer Krankheit im Zusammenhang mit einer COPD-Erkrankung	Keine Intervention	Revision der beruflichen Rollenverteilung: Hausbesuche von Gemeindepflegern für Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus, detaillierte Bestandsaufnahme und Durchführung von notwendiger Versorgung, Bericht und Abstimmung mit dem jeweils zuständigen Allgemeinmediziner.	12
Markun 2018 SUI	eRCT Arzt G: 33 Strat	nutz roh	Nein	Allgemeinmedizinische Praxen	K: 115 I: 101 G: 216	- Alter > 45 Jahre und - Nikotinabusus, mind. 10 Packyears - Erstdiagnose einer COPD per Spirometrie	Keine Intervention	Lehrveranstaltungen für medizinische Teams: Maßstab für die Versorgung der COPD, Identifikation relevanter Veranstaltungen für Praxisteam mit Fokus auf Erkennung und Versorgung der COPD.	18
Sriwardena 2002 UK	eRCT Praxis G: 30 Strat	np adj	Nein	Allgemeinmedizinische Praxen	K: SG1 3182; SG2 2268; SG3 107 I: SG1 3025; SG2 2059; SG3 62 G: SG1 6207; SG2 4327; SG3 169	- Keine Altersbeschränkung und - Diagnose 1) einer koronaren Herzkrankheit 2) eines Diabetes mellitus 3) einer vorhergegangenen Splenektomie	Übliche Versorgung + Überprüfungs- und Feedbacksystem	Lehrveranstaltungen für medizinische Teams: Durchführung von Veranstaltungen durch das Studienteam während Gruppenterminen des Praxisteam, Bereitstellung von evidenzbasiertem Wissen und einmündigen Handlungsempfehlungen zur Influenzaimpfung, + Überprüfungs- und Feedback-System	12
Tierney 2005 USA	eRCT Arzt G: 274	np roh	Ja	Akademische allgemeinmedizinische Praxis	K: 169 I: 194 G: 363	- Alter > 18 Jahre und - Diagnose eines Asthma bronchiale oder einer COPD	Keine Intervention	Erinnerungssysteme für Ärzte: Automatisierte Erinnerungen bezüglich wichtiger Präventionsbehandlungen für Ärzte auf Computerarbeitsplätzen	15
Zwar 2016 AUS	eRCT Praxis G: 36 Strat	np roh	Nein	Allgemeinmedizinische Praxen	K: 110 I: 144 G: 256	- Alter 40 - 85 Jahre - Dokumentierter Nikotinabusus und - Erstdiagnose einer COPD per Spirometrie	Übliche Versorgung + COPD-Diagnosetraining für Praxisteam + Kopie der Leitlinien für Ärzte	Lehrveranstaltungen für medizinische Teams: Maßnahmenpaket für die Versorgung der COPD, Durchführung von Lehrveranstaltungen für Praxisteam zusätzlich team-basierendem Krankheitsmanagement, + COPD-Diagnosetraining für Praxisteam + Kopie der Leitlinien für Ärzte	16

(1) Studiendesign, bei Clusterrandomisierung: Ebene der Randomisierung, Gesamtanzahl der Cluster (G), Stratifizierung (Strat) während der Randomisierung durchgeführt. (2) Für das Review genutzte Daten: nur publizierte (np), für Randomisierungsmechanismus adjustierte (adj), Beobdaten (roh) verwendet. Zusätzliche Daten vom Autor angefordert (ford), zusätzliche Daten genutzt (nutz). (3) Eigene Rechnungen zur Nutzung der Daten im Review benötigt (BB). (4) Setting, wie in der Studie angegeben. (5) Patientenzahlen in Kontroll- (K), Interventions- (I) und Subgruppen (SG) sowie Gesamtzahl (G) (6) Kategorie und Beschreibung der durchgeführten Intervention(en). (7) Berechneter Qualitätsfaktor für jeweilige Studie.

Tabelle 7 – Ergebnisübersicht: Interventionen mit Fokus auf Patienten

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF PATIENTEN									
Autor Jahr Land	Design (1)	Daten (2)	RB (3)	Setting (4)	Patientenzahl (5)	Patienten	Kontrolle	Interventionen (6)	OF (7)
Ahmed 2004 USA	cRCT Arbeitgeber G: 505 Strat	np adj	Nein	MCO	I1: 929 I2: 1138 G: 2067	- Alter 18 – 64 Jahre und - Chronische kardiovaskuläre, pulmonale oder renale Erkrankung, Immunsuppression, DM oder Hämoglobinopathie	-	Postkarten: 1) Eine Erinnerungspostkarte 2) Zwei Erinnerungspostkarten in einem Monat Abstand voneinander	12
Baker 1998 USA	RCT	ford	Nein	MCO-Mitglieder und Selbstzahler	SG 1: 10573 SG 2: 3431 G: 14'004	1) Alter ≥ 65 Jahre oder 2) Alter < 65 Jahre und - Diagnose eines DM, Asthma bronchiale, nephrologischen Syndromes, tNv, einer IHK oder Sichelzellanämie	Keine Intervention	Postkarten und Briefe: 1) Gewöhnliche Postkarte 2) Personalisierte Postkarte 3) Personalisierter angepasster Brief	10
Herrett 2015 UK	cRCT Praxis G: 156 Strat	np adj	Nein	Allgemeinmedizinische Praxen	K: 51136 I: 51121 G: 102'257	- Alter 18 – 64 Jahre und - chronische kardiale, neurologische, respiratorische, renale oder hepatische Erkrankung oder Immunsuppression	Keine Intervention	SMS-Nachrichten: Erinnerungs-SMS	18
Moran 1992 USA	RCT	np	Nein	Gemeindegesundheitszentrum	K: 68; I1: 69 I2: 70; G: 207	- Alter < 65 Jahre und - Chronische kardiale, pulmonale, renale oder metabolische Erkrankung oder Hämoglobinopathie	Keine Intervention	Briefe: 1) Ein Erinnerungsbrief 2) Zwei Erinnerungsbriefe	10
Moran 1996 USA	RCT	np	Ja	Städtisches Gemeindegesundheitszentrum	K: 64; I1: 59 I2: 65; I3: 46 G: 234	- Alter < 65 Jahre und - Diagnose einer chronischen kardiopulmonalen oder metabolischen Erkrankung, Hämoglobinopathie, Immunsuppression oder eines cNV	Keine Intervention	Edukative Broschüre und finanzieller Anreiz: 1) Versicherte edukative Broschüre 2) Verlosung zu Lebensmittelscheinen 3) Kombination aus 1 und 2	13
Mullooly 1987 USA	RCT	np	Nein	HMO	K: 1112 I: 1105 G: 2217	- Alter ≥ 65 Jahre - Nach Entlassung aus stationärer Klinikbehandlung - Wegen einer chronischen kardiovaskulären, pulmonalen, renalen, metabolischen, neurologischen oder malignen Erkrankung	Keine Intervention	Briefe: Personalisierter Brief	7
Regan 2017 AUS	RCT	np	Nein	Allgemeinmedizinische Praxen	K: 3138 I: 3107 G: 6245	- Alter ≥ 6 Monate und - Diagnose eines schweren Asthma bronchiale oder Immunleidens oder einer chronischen Lungen- oder Herzerkrankung	Keine Intervention	SMS-Nachrichten: Erinnerungs-SMS	17
Spaulding 1991 USA	RCT	np	Nein	Militärische allgemeinmedizinische Praxis	K: 549 I: 519 G: 1068	- Keine Altersbeschränkung mit - Ischämischer Herzkrankheit, Nikotinabusus, Lungemphysem, Bronchiektasen, Tuberkulose, nephritisches Syndrom, Sichelzellenanämie, cNV, Herzklappenerkrankung, chronischer Bronchitis, COPD, Asthma bronchiale, Mukoviszidose, perniziöse Anämie, DM	Keine Intervention	Postkarten: Erinnerungspostkarte	16

(1) Studiendesign, bei Clusterrandomisierung: Ebene der Randomisierung, Gesamtzahl der Cluster (G), Stratifizierung (Strat) während der Randomisierung durchgeführt. (2) Für das Review genutzte Daten: zur publizierte (np), für Randomisierungsmechanismus adjustierte (adj), Rawdaten (roh) verwendet. Zusätzliche Daten vom Autor angefordert (ford), zusätzliche Daten genutzt (nutz). (3) Eigene Berechnungen zur Nutzung der Daten im Review benötigt (RB). (4) Setting, wie in der Studie angegeben. (5) Patientenzahlen in Kontroll-, Interventions-, [I] und Subgruppen [SG] sowie Gesamtzahl [G]. (6) Kategorie und Beschreibung der durchgeführten Intervention(en). (7) Berechneter Qualitätsfaktor für jeweilige Studie.

3.2.2 GESUNDHEITSPOLITISCHER RAHMEN

Insgesamt neun Studien wurden in den USA (Privates Gesundheitssystem), zwei Studien in Großbritannien (Staatlicher Gesundheitsdienst), drei Studien in Australien (Staatliche Krankenversicherung) und eine Studie in der Schweiz (Soziale Krankenversicherung) durchgeführt. Die Erscheinungsjahre reichten von 1987-2018.

Alle Studien fanden in der Allgemeinmedizin statt. Unsere geographischen Schauplätze reichten von ländlich bis urban, und viele verschiedene Versorgungsformen wie Privatpraxen, universitäre allgemeinmedizinische Kliniken und MCOs konnten in unser Review eingeschlossen werden.

3.2.3 PATIENTEN

Unsere Studien deckten ein breites Spektrum an Patienten mit chronischen Erkrankungen ab. Eine Übersicht über die verschiedenen Altersgruppen ist in Abbildung 6 zu sehen, eine Übersicht über die diversen Erkrankungsgruppen in Abbildung 7. Die am häufigsten vertretene Patientengruppe waren die unter 65-jährigen ($n = 6$), was dem Ausschluss der oft ebenso untersuchten über 65-jährigen aus vielen Studien durch uns geschuldet war. Untersuchte eine Studie alle Patienten, die eine Influenza-Impfung erhalten sollten (oft chronisch Kranke und über 65-jährige), so konnten nach Ausschluss der älteren Population die chronisch Kranken isoliert betrachtet werden. Unsere ältesten Patienten waren 80 Jahre ($n = 1$) [76], unsere jüngsten Patienten 6 Monate ($n = 1$) [82] alt.

Die Mehrheit unserer Studien untersuchte Patienten mit chronischen pulmonalen ($n = 13$), kardiovaskulären ($n = 11$) und renalen ($n = 8$) Erkrankungen. Manche Studien fokussierten sich ebenso auf eine einzelne chronische Erkrankung wie zum Beispiel die COPD ($n = 4$) [76, 78, 85, 86]. Psychische oder psychiatrische Erkrankungen wurden in keiner eingeschlossenen Studie untersucht.

Überlick über eingeschlossene Studien

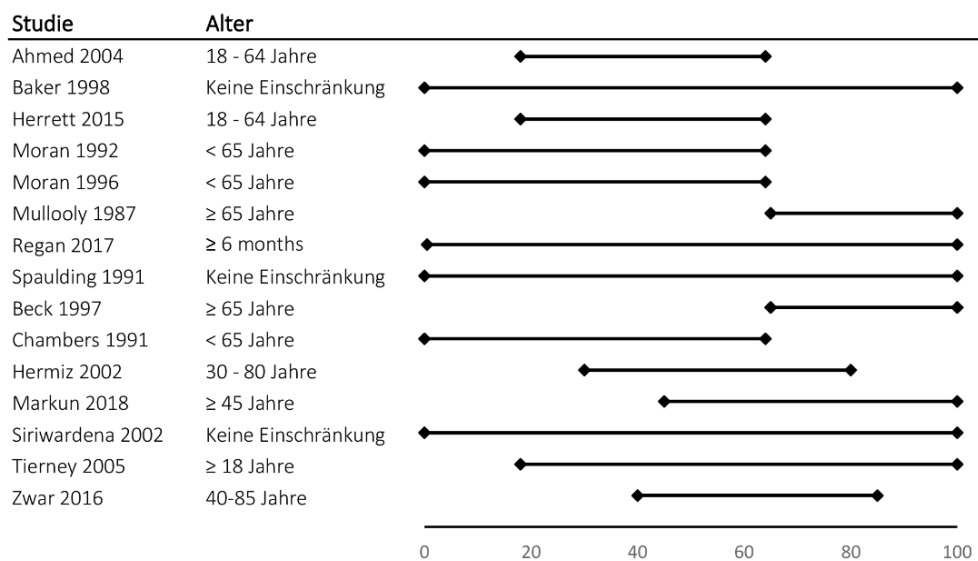


Abbildung 6 – Übersicht über eingeschlossene Altersgruppen

Eingeschlossener Altersbereich pro Studie, x-Achse: Alter in Jahren

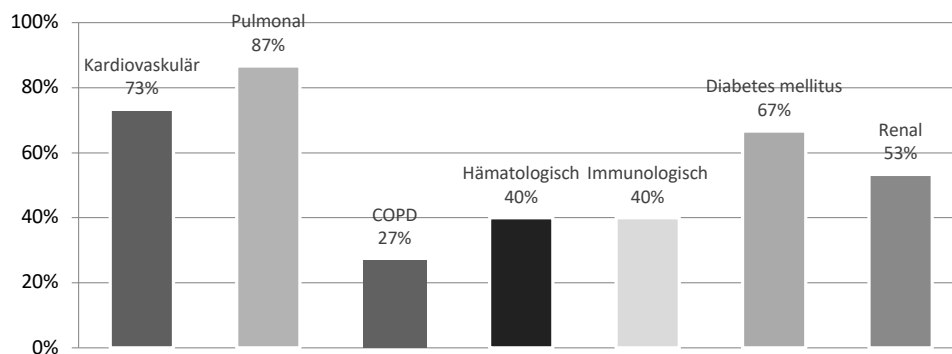


Abbildung 7 – Übersicht über die größten eingeschlossenen Erkrankungsgruppen

Angabe in Prozent der eingeschlossenen Studien

3.2.4 INTERVENTIONEN

3.2.4.1 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF MEDIZINISCHEM PERSONAL

Insgesamt konnten auf diesem Level sieben Publikationen identifiziert werden.

Hiervon testeten drei Studien Lehrveranstaltungen für medizinische Teams. [Markun et al. \(2018\)](#) und [Zwar et al. \(2016\)](#) [78, 86] implementierten Maßnahmenpakete zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit COPD. Die Zielgruppe beider Studien waren jeweils Allgemeinärzte und Fachpersonal, eine Zielsetzung war die Optimierung der teambasierten Patientenversorgung. Besonderheit beider Studien war eine Vorlaufphase, in welcher gefährdete Patienten durch Fachpersonal nach vorheriger Schulung auf COPD gescreent wurden. Nur Patienten mit einem pathologischen Spirometrieergebnis wurden eingeschlossen. [Siriwardena et al. \(2002\)](#) [83] untersuchten eine Lehrveranstaltung, deren Fokus auf der Influenza-Impfung lag. Hierbei unterrichteten die Dozenten die Praxisteams evidenzbasiert über Indikationen, Wirksamkeit und Risiken der Impfung und gaben einfache Handlungsempfehlungen zur Umsetzung des Wissens in der alltäglichen Praxis.

Zwei Studien wendeten automatisierte Erinnerungssystemen für Ärzte im Praxisalltag an. [Chambers et al. \(1991\)](#) [75] druckten Anmerkungen zur Influenza-Impfung auf Dokumentationsformulare, unterschieden wurde pro Arzt auch zwischen Erinnerungen für alle oder nur für die Hälfte der geeigneten Patienten. [Tierney et al. \(2005\)](#) [85] gaben mit einem automatischen Computersystem Meldungen bezüglich geeigneter Präventionsmaßnahmen auf Computerarbeitsplätzen in den Behandlungsräumen aus.

Zwei Studien testeten Revisionen der beruflichen Rollenverteilung. Die Versorgung der Patienten erfolgte bei [Beck et al. \(1997\)](#) [74] im Rahmen von regelmäßigen Gruppenbesuchen in der Praxis. Hierbei wurden Workshops und Möglichkeiten zur sozialen Teilhabe geboten, während die Untersuchung der Patienten auf Behandlungsindikationen einschließlich der Erhebung des Impfstatus und eventueller Durchführung von nötigen Impfungen von medizinischem Fachpersonal übernommen wurde. Bei Bedarf konnten die Patienten ein Einzelgespräch mit dem Arzt führen. [Hermiz et al. \(2002\)](#) [76] boten COPD-Patienten nach Entlassung aus der Klinik Nachsorgebesuche durch einen Gemeindepflege an. Dieser erfasste die aktuelle Situation und untersuchte, ob Bedarf für weitere Maßnahmen wie Medikamentenanpassungen, Immunisierungen oder Nikotinentwöhnung bestand. Die Ergebnisse wurden an den zuständigen Allgemeinarzt weitergeleitet und sämtliche Maßnahmen mit ihm besprochen und abgestimmt.

Fünf Publikationen verwendeten einfache [75, 78, 83, 85, 86] und zwei Studien komplexe [74, 76] Ansätze.

3.2.4.2 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF PATIENTEN

Insgesamt konnten auf diesem Level acht Publikationen identifiziert werden.

Zwei Studien versendeten über Plugins in der jeweiligen Praxismanagementsoftware Erinnerungen an geeignete Patienten per SMS. [Herrett et al. \(2016\)](#) [77] zeichneten sich insbesondere durch ihre hohe Patientenzahl ($n > 100'000$) aus. [Regan et al. \(2017\)](#) [82] schlossen mit chronisch Kranken Patienten ab 6 Monaten unsere jüngsten Patienten in die Studie ein.

Drei Studien mit fünf Interventionen versendeten Postkarten. [Ahmed et al. \(2004\)](#) [72] untersuchten keine Kontrollgruppe ohne Intervention, ermöglichten aber den Vergleich zwischen einer und zwei Postkarten. [Baker et al. \(1998\)](#) [73] und [Spaulding et al. \(1991\)](#) [84] nutzen solche Kontrollgruppen.

Drei Studien mit vier Interventionen versendeten Briefe. [Moran et al. \(1992\)](#) [79] ermöglichten den Vergleich zwischen einem und zwei Briefen, [Baker et al. \(1998\)](#) [73, 81] und [Mullooly \(1987\)](#) [81] versendeten jeweils nur einen Brief.

[Moran et al. \(1996\)](#) [80] verschickten edukative Broschüren mit umfangreichem Material über Wirkung, Risiken und Nebenwirkungen von Erkrankung und Impfung, welche außerdem Bildmaterial enthielten. Des Weiteren boten sie mit der Verlosung von Lebensmittelgutscheinen unter Patienten, die eine Impfung in Anspruch nahmen, einen finanziellen Anreiz und untersuchten die Kombination aus beiden Maßnahmen.

In einigen Fällen wurden Erinnerungen zur Wirksamkeitssteigerung zusätzliche Inhalte beigefügt. Fünf von neun Erinnerungen [73, 79, 81, 84] enthielten eine Personalisierung und 6 von 9 Ansätzen [73, 79–81, 84] einen edukativen Anteil.

3.2.5 VERZERRUNGSRISIKO

In Abbildung 8 findet sich eine Übersicht der Risk-of-Bias-Bewertung unserer eingeschlossenen Studien.

Die Erfassung von Endpunkten erfolgte in den meisten Fällen objektiv aus elektronischen Datenbanken und konnte dementsprechend mit einem niedrigen Bias-Risiko bewertet werden. Die Generierung der Randomisierungssequenz erfolgte in vielen Fällen mit suffizienten Mechanismen wie zufallsbasierten Computersystemen. Das potenzielle Verzerrungsrisiko durch lückenhafte Verblindung von Personal und Studienteilnehmern wurde häufig aufgrund der objektiven Endpunkterfassung als begrenzt eingeordnet. Beide Kategorien erhielten dementsprechend in der Mehrzahl der Fälle eine niedrige Bias-Risiko-Bewertung. Für die meisten Studien war ausschließlich die Auswirkung der Intervention auf die Impfquoten von Interesse, allerdings waren in den meisten Fällen keine Studienprotokolle verfügbar. Das Risiko von fehlenden Daten bei der Endpunkterhebung und selektivem Berichten von Ergebnissen wurde folglich gemischt bewertet. Problematisch war vor allem die Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung, welche in vielen Fällen nicht bewertet werden konnte. Andere Ursachen für Bias wurden in den meisten Fällen als unwahrscheinlich angesehen.

Im Allgemeinen wiesen die Studien mit Fokussierung auf medizinisches Personal mehr niedrige und weniger unbekannte oder hohe Wertungen auf, was eine tendenziell höhere Studienqualität impliziert.

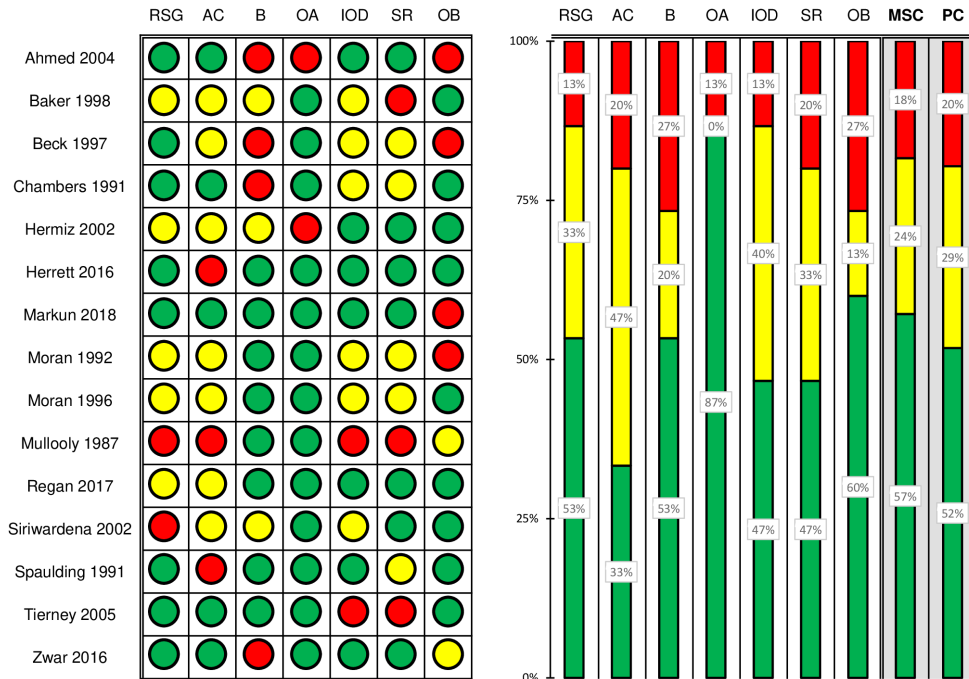


Abbildung 8 – Übersicht über die Risk-of-bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien

Kategorien für die Bewertung: *RSG* = Generierung der Randomisierungssequenz; *AC* = Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung; *B* = Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung; *OA* = Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung; *IOD* = Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung; *SR* = Selektives Berichten von Endpunkten; *OB* = Andere Ursachen für Bias. **Bewertung mit:** *niedrig*, *unbekannt*, *hoch*;
 Nach dem Cochrane Risk of Bias Tool 1.0 [57].

Berechnung der durchschnittlichen Qualität pro Kategorie analog unseres Quality Score mit 0 Punkten für hohes, 1 Punkt für unbekanntes und 3 Punkten für niedriges Risiko.

Modifiziert nach [122] mit Erlaubnis des Verlags.

3.3 EFFEKTIVITÄT DER INTERVENTIONEN

3.3.1 EFFEKTIVITÄT NACH KATEGORIEN

3.3.1.1 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF MEDIZINISCHEM PERSONAL

Unter den Lehrveranstaltungen für medizinische Teams konnten [Markun et al. \(2018\)](#) und [Zwar et al. \(2016\)](#), welche sich auf die Versorgung von Patienten mit COPD konzentrierten, signifikant positive Effekte nachweisen [78, 86]. [Siriwardena et al. \(2002\)](#), deren Veranstaltung sich im Allgemeinen mit der Influenza-Impfung befasste, erzielten in keiner der untersuchten Populationen einen signifikanten Effekt. Die generelle Qualität der Studien war mittelmäßig bis hoch einzuschätzen. Details zur Effektivität der Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal finden sich in Abbildung 9.

Erinnerungssysteme für Ärzte demonstrierten verschiedene Ergebnisse. Während [Chambers et al. \(1991\)](#), welche Impf-Erinnerungen auf Dokumentationsformulare aufdruckten, einen signifikant positiven Effekt zeigten [75], erzielten [Tierney et al. \(2005\)](#) mit Nachrichten auf Computerarbeitsplätzen kein signifikantes Resultat [85]. Wurden in ersterer Studie [75] Erinnerungen nur für die Hälfte der impfpflichtigen Patienten generiert, so trat für die nicht erfassten Patienten ein signifikant negativer Effekt (RR 0.29, $p < 0.05$) auf. In der zweiten Studie wurden Erinnerungen zur Influenza-Impfung ebenso generell nur für ca. 50% der Population erstellt, die genauen Gründe wurden nicht angegeben. Die Qualität der Studien war mittelmäßig bis hoch.

Die Revision der beruflichen Rollenverteilung erzielte ebenso indifferente Effekte. Die Versorgung der Patienten während Gruppenbesuchen in der Praxis resultierte bei [Beck et al. \(1997\)](#) in einem signifikant positiven Effekt [74], während Nachsorgebesuche durch Gemeindefrankenschwäger für COPD-Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus bei [Hermiz et al. \(2002\)](#) kein signifikantes Resultat ergaben [76]. Die insgesamt Studienqualität war niedrig bis mittelmäßig, die Stichprobengrößen eher klein.

Von fünf Studien mit einfachen Interventionen [75, 78, 83, 85, 86] lieferten drei Publikationen signifikant positive Ergebnisse, während eine von zwei Studien mit komplexen Interventionen [76, 74] ein solches Resultat erreichen konnte.

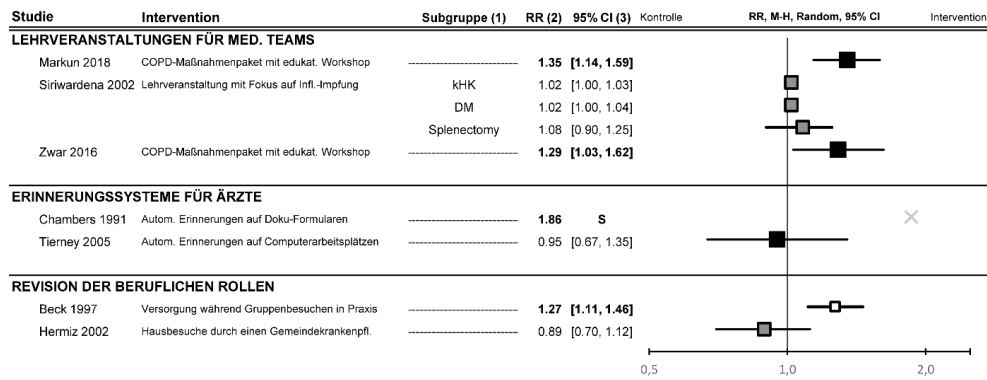


Abbildung 9 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal

(1) Subgruppe, wenn Pooling nicht sinnvoll oder möglich war. (2) Risk Ratio und (3) 95%-Konfidenzintervall (CI), berechnet mit RevMan, mit EXCEL® oder konvertiert aus anderen Effektgrößen. Wenn Berechnung von Konfidenzintervallen nicht möglich, Signifikanzangabe nach Ergebnissen der Population: S = **signifikant**, NS = nicht signifikant. — = CI; ■ / ■ / □ = Effektgröße, wenn Berechnung CI möglich; hohe/mittlere/niedrige Qualität. × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, aber signifikantes Ergebnis; × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, nicht signifikantes Ergebnis.

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

3.3.1.2 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF PATIENTEN

Details zur Effektivität von Interventionen mit dem Fokus auf Patienten finden sich in den Abbildungen 10 und 11. SMS-Nachrichten konnten bei [Regan et al. \(2017\)](#) einen signifikant positiven Effekt nachweisen [82]. [Herrett et al. \(2015\)](#) zeigten als größte Studie in unserem Review leider nur einen leichten, nicht signifikant positiven Effekt [77]. Alle Studien wiesen eine hohe Qualität auf.

Postkarten führten bei [Baker et al. \(1998\)](#) und [Spaulding et al. \(1991\)](#) zu signifikant positiven [73, 84] und in einer anderen Interventionsgruppe der ersten Studie zu einem nicht signifikanten Effekt [73]. Zwischen beiden Subgruppen von [Baker et al. \(1998\)](#) zeigten sich keine Unterschiede. Die Güte der Studien war insgesamt mittelmäßig.

Briefe erreichten bei [Mullooly \(1987\)](#) einen signifikant positiven Effekt [81], [Baker et al. \(1998\)](#) konnte ein signifikantes Resultat nur für Patienten unter 65 Jahren nachweisen [73]. [Moran et al. \(1992\)](#) demonstrierte sogar einen nicht signifikanten, leicht negativen Effekt [79].

Eine edukative Broschüre und ein finanzieller Anreiz zeigten bei [Moran et al. \(1996\)](#) [80] große, signifikant positive Effekte. Eine Kombination aus beiden Maßnahmen ergab Vorteile gegenüber der alleinigen Anwendung der Broschüre, nicht aber gegenüber der alleinigen Anwendung des finanziellen Anreizes.

Das nochmalige Versenden einer schriftlichen Erinnerung in einem Monat Abstand zur ersten zeigte bei [Ahmed et al. \(2004\)](#) [72] keinen, bei [Moran et al. \(1992\)](#) [79] einen nicht signifikanten negativen Effekt.

Drei der fünf Erinnerungen mit Personalisierung zeigten einen signifikant positiven Effekt [73, 81, 84], eine Intervention ergab ein solches Resultat nur in Patienten unter 65 Jahren. Ansätze ohne Personalisierung zeigten in zwei von vier Fällen ein signifikant positives Ergebnis [77, 80, 82], in einer Studie mit mehreren Interventionen konnten ausschließlich personalisierte Ansätze signifikante Ergebnisse erreichen [73]. Drei der sechs Erinnerungen mit edukativem Anteil konnten in ihrer gesamten Population einen signifikant positiven Effekt unter Beweis stellen [73, 79–81], während alle drei Studien mit Systemen ohne edukativen Anteil einen solchen Effekt zeigen konnten [77, 82, 84].

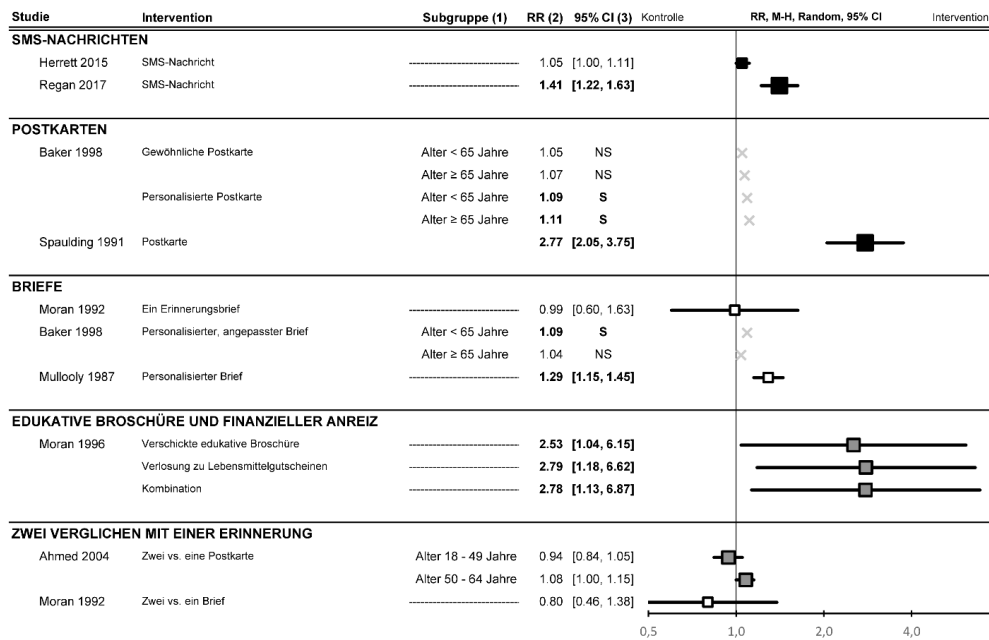


Abbildung 10 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit dem Fokus auf Patienten, nach Kategorien

(1) Subgruppe, wenn Pooling nicht sinnvoll oder möglich war. (2) Risk Ratio und (3) 95%-Konfidenzintervall (CI), berechnet mit RevMan, mit EXCEL® oder konvertiert aus anderen Effektgrößen. Wenn Berechnung von Konfidenzintervallen nicht möglich, Signifikanzangabe nach Ergebnissen der Population: S = **signifikant**, NS = nicht signifikant. — = CI; ■ / □ = Effektgröße, wenn Berechnung CI möglich; hohe/mittlere/niedrige Qualität. × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, aber signifikantes Ergebnis; × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, nicht signifikantes Ergebnis.

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

Effektivität der Interventionen

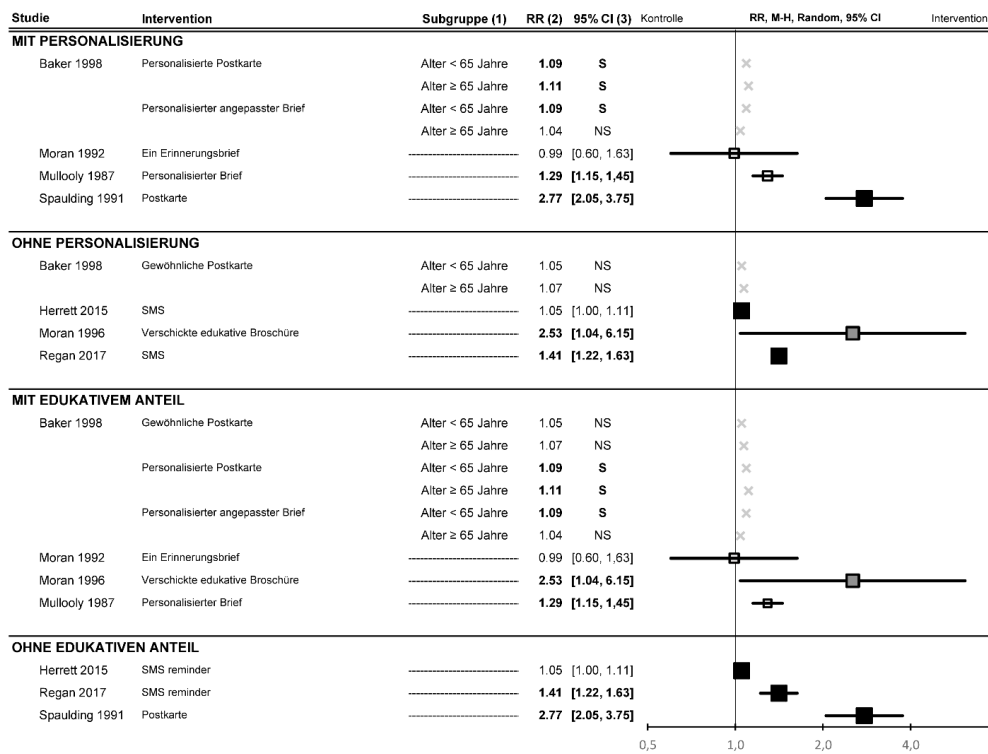


Abbildung 11 – Forest Plot: Effektivität von Interventionen mit dem Fokus auf Patienten, nach zusätzlichen Inhalten

(1) Subgruppe, wenn Pooling nicht sinnvoll oder möglich war. (2) Risk Ratio und (3) 95%-Konfidenzintervall (CI), berechnet mit RevMan, mit EXCEL® oder konvertiert aus anderen Effektgrößen. Wenn Berechnung von Konfidenzintervallen nicht möglich, Signifikanzangabe nach Ergebnissen der Population: S = **signifikant**, NS = nicht signifikant. — = CI; ■ / □ / ◻ = Effektgröße, wenn Berechnung CI möglich; hohe/mittlere/niedrige Qualität. × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, aber signifikantes Ergebnis; × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, nicht signifikantes Ergebnis.

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

3.3.2 EFFEKTIVITÄT NACH GESUNDHEITSSYSTEM UND SETTING

Insgesamt konnten Studien aus vier verschiedenen Gesundheitssystemen eingeschlossen werden. Eine Übersicht über Effektgrößen, Qualität und Patientenzahlen der einzelnen Interventionen in Abhängigkeit des jeweiligen Gesundheitssystems findet sich in Abbildung 12.

Studien zu Brief- und Postkartenerinnerungen wurden ausschließlich in einem privaten Gesundheitssystem durchgeführt [73, 79, 81, 84]. SMS-Erinnerungen zeigten in zwei qualitativ hochwertigen Publikationen unter einer nationalen Krankenversicherung einen großen [82], im nationalen Gesundheitsdienst keinen Effekt [77]. Lehrveranstaltungen für medizinische Teams waren unter nationalen und sozialen Krankenversicherungen effektiv [78, 86], während im nationalen Gesundheitsdienst kein Effekt erzielt werden konnte [83]. Die Revision der beruflichen Rollenverteilung konnte in zwei Studien unter nationaler Krankenversicherung keinen [76], im privaten Gesundheitssystem einen großen Effekt erreichen [74]. Auch Erinnerungssysteme für Ärzte wurden ausschließlich im privaten Gesundheitssystem umgesetzt [75, 85].

Insgesamt waren Studien aus dem nationalen Gesundheitsdienst durch gute Qualität und hohe Patientenzahlen ausgezeichnet, erzielten jedoch keine signifikanten Effekte. Publikationen aus nationalen oder sozialen Krankenversicherungen fielen oft durch große Effekte, gute Qualität und eher kleine Patientenzahlen auf.

Effektivität der Interventionen

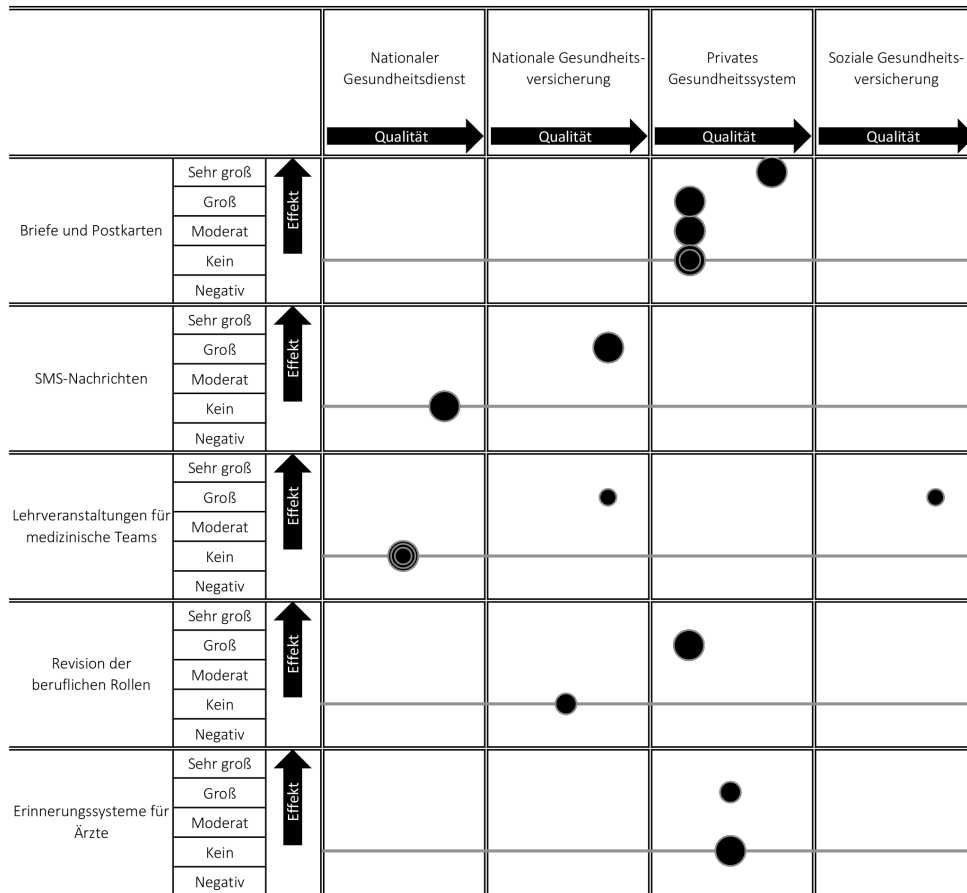


Abbildung 12 – Darstellung der Interventionen in Relation zum jeweiligen Gesundheitssystem

Kategorisierung von Effektgröße nach RR in (1) negativ: $RR < 1.00$, $p < 0.05$; (2) kein: $p \geq 0.05$; (3) moderat: $1.00 < RR \leq 1.25$, $p < 0.05$; groß: $1.25 < RR \leq 2.00$, $p < 0.05$; (4) sehr groß: $RR > 2.00$, $p < 0.05$. **Kategorisierung der Qualität** nach QF in (5) niedrig: $7 < QF \leq 11$; (6) mittelmäßig: $11 < QF \leq 15$; (7) hoch: $QF > 15$. **Kodierung der Stichprobengröße (SS)** pro Studie per Blasengröße in (8) klein: $SS < 300$; (9) mittel: $300 \leq SS < 5000$; (10) groß: $SS \geq 5000$.

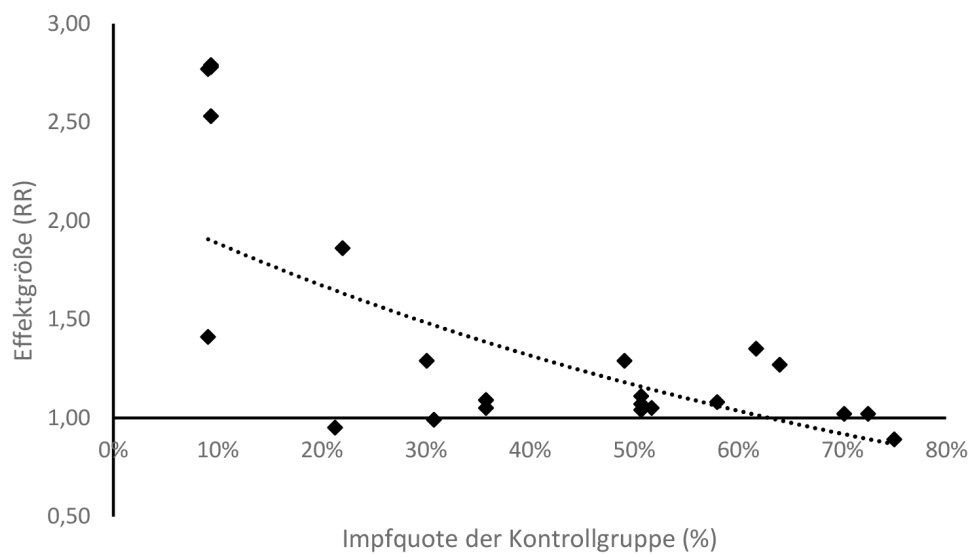


Abbildung 13 – Darstellung der Effektgröße in Abhängigkeit der Impfquote der Kontrollgruppe

◆ = Intervention einer Studie, ggf. Subgruppe. = Trendlinie

3.3.3 EFFEKTIVITÄT NACH KONTROLLGRUPPEN-IMPFQUOTE

Aufgrund der Notwendigkeit einer saisonalen Auffrischung der Influenza-Impfung und der inkonsistenten Angaben in den Studien erschien die Darstellung des Effektes gegen gemessene Impfquoten aus der vorherigen Influenza-Saison nicht sinnvoll. Dementsprechend ist in Abbildung 13 die Effektgröße der Interventionen, teils pro Subgruppe, in Abhängigkeit der Impfquote in der Kontrollgruppe am Ende der Influenza-Saison aufgetragen. Deutlich zu sehen ist eine Abnahme der gemessenen Effektstärke mit zunehmender Impfquote in der Kontrollgruppe, wozu auch eine rechnerisch bedingte mathematische Kausalität existiert. Ab einer Impfquote von 65% war es allerdings Studien generell nicht mehr möglich, signifikant positive Ergebnisse zu erzielen, was für unsere Population Hinweise auf eine Art Deckelungseffekt geben könnte.

3.3.4 EFFEKTIVITÄT NACH SPEZIFISCHER GRUNDERKRANKUNG

In Abbildung 14 finden sich die Ergebnisse der, in unseren Studien durchgeführten, Subgruppenanalysen in geordneter Form.

Insgesamt vier Studien lieferten Subgruppenanalysen zu Patienten mit chronischen Herzerkrankungen [77, 80, 81, 83]. Signifikante Ergebnisse konnten hier nur eine Erinnerungs-SMS [77] und ein personalisierter Brief [81] erzielen. Bemerkenswert ist, dass die SMS in der Gesamtpopulation der chronisch Kranken keine Signifikanz erreichen konnte, in der hier untersuchten Subpopulation jedoch durchaus.

Drei Studien berichteten Subgruppenergebnisse zu Patienten mit Diabetes mellitus [77, 80, 83]. Hier konnte keine einzige Intervention ein signifikantes Ergebnis bewirken.

Unter Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen erzielten drei von 9 Interventionen [77, 80, 81, 76, 78, 85, 86] relevante Resultate: Eine versendete edukative Broschüre [80] und zwei COPD-Maßnahmenpakete mit edukativen Workshops für medizinisches Personal [78, 86] konnten signifikant positive Effekte demonstrieren.

Patienten mit pathologischen Konditionen des Immunsystems wurden in drei Studien untersucht [77, 80, 83] und konnten in einer Studie mit Erinnerungs-SMS [77] trotz kleiner Fallzahl ein signifikantes Ergebnis aufzeigen, erneut entgegen der Resultate für die Gesamtpopulation.

Auch die Wirksamkeit der Interventionen in den verschiedenen Altersgruppen wurde in zwei Studien untersucht [77, 84]: Erinnerungs-SMS erreichten nur in Patienten von 18 bis 34 Jahren ein signifikant positives Ergebnis, Postkarten demonstrierten in Patienten über 40 Jahren relevante Resultate [84].

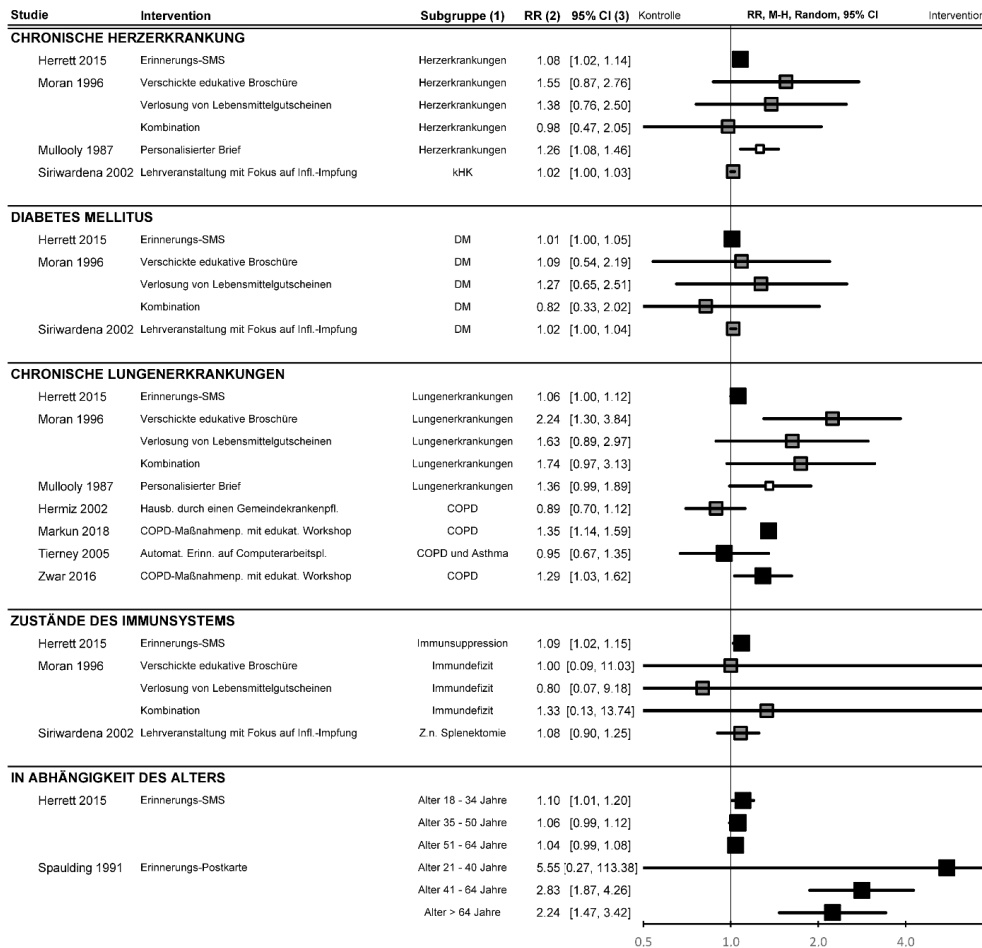


Abbildung 14 – Forest Plot: Übersicht über durchgeführte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien

(1) Subgruppe, wenn Pooling nicht sinnvoll oder möglich war. (2) Risk Ratio und (3) 95%-Konfidenzintervall (CI), berechnet mit RevMan, mit EXCEL® oder konvertiert aus anderen Effektgrößen. Wenn Berechnung von Konfidenzintervallen nicht möglich, Signifikanzangabe nach Ergebnissen der Population: S = **signifikant**, NS = nicht signifikant. — = CI; ■ / ■ / □ = Effektgröße, wenn Berechnung CI möglich; hohe/mittlere/niedrige Qualität. × = Effektgröße, wenn Berechnung CI nicht möglich, nicht signifikantes Ergebnis.

Studien, welche nur sehr spezielle Patientengruppen untersuchten, wurden bei Sinnhaftigkeit in die jeweilige Gruppe eingeschlossen.

Modifiziert nach [122, 123] mit Erlaubnis der jeweiligen Verlage.

4 DISKUSSION

4.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

4.1.1 ALLGEMEINES

Die in unser Review eingeschlossenen Studien deckten eine große Bandbreite an allgemeinmedizinischen ambulanten Betreuungsformen, Patienten und Interventionen ab. Viele verschiedene Ansätze konnten ihre Eignung zur Steigerung der Influenza-Impfquoten in unserer Population unter Beweis stellen.

Der am häufigsten abgedeckte Altersbereich waren Patienten von 18 bis 64 Jahren, in der Mehrzahl der Fälle wurden unter anderem chronische pulmonale Erkrankungen untersucht. Hauptherkunftsland waren die USA mit einem privaten Gesundheitssystem.

4.1.2 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF MEDIZINISCHEM PERSONAL

Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für medizinisches Personal im Rahmen von Gruppentreffen konnten in einem großen Cochrane-Review generell als effektiv für die Verbesserung der professionellen Patientenversorgung und verschiedener Gesundheitsparameter der Patienten dargestellt werden, allerdings blieben die Effekte moderat [87].

In unserem Review zeigten [Markun et al. \(2018\)](#) [78] und [Zwar et al. \(2016\)](#) [86] mit Hilfe von COPD-fokussierten Veranstaltungen gute Resultate, während [Siriwardena et al. \(2002\)](#) [83] durch einen Ansatz mit Fokus auf Impfungen in keiner Subgruppe Signifikanz erreichen konnten.

Gründe für mangelhafte Impfquoten bei chronisch Kranken auf Seiten des medizinischen Personals können beispielsweise die vornehmliche Orientierung an persönlichen Einstellungen und Vorbehalten statt an evidenzbasierten Empfehlungen sein [13]. Maßnahmen zur Änderung dieses Verhaltens gestalten sich allerdings schwierig, und die möglichen Einflussfaktoren sind vielfältig und komplex. Bisherige Publikationen schlussfolgerten, dass das Potential einer alleinigen Lehrveranstaltung mit breitem thematischem Fokus limitiert und diese für die Modifikation von komplexem Verhalten nur bedingt geeignet ist [87, 88]. Die Kombination mit anderen Maßnahmen wie Feedback- oder Erinnerungssystemen wurde im Cochrane-Review empfohlen [87], konnte allerdings in unserer Arbeit keinen Vorteil demonstrieren. Für die Population der chronisch Kranken könnte die Fokussierung von Lehrveranstaltung auf die leitliniengerechte Versorgung von großen Krankheitsgruppen am effektivsten sein.

Automatisierte Erinnerungssysteme für Ärzte zeigten in der bisherigen Literatur indifferente Effekte: In einer Studie demonstrierten sie eine signifikante Erhöhung der Impfquoten [89], in einer anderen eine signifikante Reduktion der Patientenmorbidity während einer Influenza-Saison [90]. Eine dritte Studie konnte allerdings keinen Effekt nachweisen [91].

Analog hierzu verhalten sich unsere Ergebnisse: [Chambers et al. \(1991\)](#) [75] generierten mit Erinnerungen zur Influenza-Impfung einen großen signifikanten Effekt, während [Tierney et al. \(2005\)](#) [85] einen negativen Effekt verursachten. In einer zusätzlichen Gruppe der ersten Studie erhielten die Ärzte nur für die Hälfte der geeigneten Patienten Erinnerungsnachrichten, was für Patienten ohne diese Nachricht zu einem signifikant negativen Ergebnis verglichen mit den Kontrollpatienten führte. [Tierney et al. \(2005\)](#) [85] erreichten mit ihrer Intervention einen negativen Effekt, während das System ebenso nur für ungefähr 50% der eingeschlossenen Patienten Erinnerungen generierte. Die genauen Gründe hierfür wurden nicht angegeben.

Die Wirksamkeit solcher Interventionen könnte also maßgeblich von der Qualität der Umsetzung abhängen, wichtig sein mag insbesondere die Zuverlässigkeit, mit welcher die Erinnerungsnachrichten generiert werden. In einer Umfrage nutzten weniger als 25% der befragten Allgemeinärzte automatische Impferinnerungssysteme [92], die Umsetzung solcher Maßnahmen geschieht also bisher in Deutschland nur sporadisch.

Die Revision der beruflichen Rollenverteilung im Rahmen von organisatorischen Veränderungen wurde schon 2003 in einem großen systematischen Review des U.S. Department of Health and Human Services als effektiv und empfehlenswert zur Steigerung von Impfquoten und der Einhaltung von Präventionsleitlinien empfohlen [93]. Aktuellere Studien konnten auch in unserem Review nicht identifiziert werden, was beispielsweise an der vorhandenen flächendeckenden Umsetzung solcher Systeme in den USA liegen könnte, die eine erneute Evaluation solcher Systeme durch Studien unattraktiv und kompliziert gestalten könnte. Die Studien in unserem Projekt demonstrierten indifferent Effekte, auffallend waren eine mittlere bis niedrige Studienqualität, kleine Patientenzahlen und die Beschreibung von einigen Umsetzungsproblemen. [Beck et al. \(1997\)](#) [74] konnte mit der Versorgung von chronisch Kranken im Rahmen von Gruppenbesuchen in der Praxis ein positives Resultat generieren. Nachsorgebesuche eines Gemeindecrankenpflegers nach Krankenhausentlassung erzeugten bei [Hermiz et al. \(2002\)](#) [76] keinen relevanten Einfluss auf die Impfquoten. Beide Interventionen in diesem Bereich wurden von uns als komplexe Ansätze eingestuft. Gemeinsamkeit beider Maßnahmen war ein hoher Aufwand zur Umsetzung der Maßnahmen mit ausbleibenden bis mäßigen Erfolgen, was zumindest die Effizienz der Maßnahmen in Frage stellt.

4.1.3 INTERVENTIONEN MIT FOKUS AUF PATIENTEN

Generell wurden Patientenerinnerungssysteme zur verstärkten Implementierung von Immunisierungs- und Präventionsmaßnahmen sowohl in der breiten Bevölkerung als auch in Risikopopulationen für effektiv befunden [44, 93], finanzielle Anreize demonstrierten oft besonders große Effekte [93, 94]. In unserem Projekt erzielten Erinnerungs-Postkarten [73, 84] und -briefe [73, 79, 81] generell bessere Ergebnisse als SMS-Systeme [77, 82]. Allerdings waren die SMS-Studien deutlich aktueller und erschienen in den Jahren 2015-2017, während unsere Publikationen zu Briefen und Postkarten von 1987 bis 1998 gedruckt wurden. Auch wenn letztere Kategorien tendenziell bessere Resultate generierten, könnten unsere Ergebnisse in diesem Punkt zeitlich überholt sein.

Speziell im Bereich von digitalen Ansätzen bestehen zwischen 1987 und 2017 massive Unterschiede, was eine

Einordnung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Änderung im Ansprechen der Patienten auf die jeweiligen Auslieferungsformen im Laufe der Zeit bedingt haben könnte. Im Allgemeinen konnten SMS-Systeme für diverse Präventionsmaßnahmen in anderen Populationen gute Effekte bei hoher Kosteneffizienz generieren [95, 96].

Eine große Übersichtsarbeit implizierte schon 2003 einen Vorteil von personalisierten Erinnerungen gegenüber generischen Ansätzen [93]. Auch in unserem Review konnte ein Vorteil für solche Formen gezeigt werden, personalisierte Ansätze mit Verweis auf eine stattgefundene persönliche Indikationsstellung durch den Hausarzt schnitten besser ab.

Die Glaubwürdigkeit der Quelle beeinflusst die subjektive Bewertung von Informationen zu Impf Risiken und -indikationen [97] und könnte durch die Personalisierung erhöht werden. Außerdem spielt die persönliche Empfehlung des Hausarztes in vielen Fällen eine maßgebliche Rolle, was für die HPV-Impfung [98, 99] und die Influenza-Impfung in HIV-Patienten nachgewiesen ist [100]. Möglicherweise kämpfen sowohl Impfbemühungen gegen HPV als auch gegen Influenza mit überproportionalen Vorbehalten in der Bevölkerung, weshalb bei der Influenza-Impfung die Orientierung an Leitlinien zu Gunsten der hausärztlichen Empfehlung in den Hintergrund rücken könnte. Die Personalisierung von Erinnerungsnachrichten könnte die Glaubwürdigkeit der Quelle erhöhen und teilweise analog zur persönlichen Empfehlung des Hausarztes wirken, was den Vorteil gegenüber nicht personalisierten Systemen erklären würde.

Die Inklusion eines edukativen Anteils in Erinnerungsnachrichten konnte in unserem Review keinen Vorteil gegenüber Maßnahmen ohne Zusatzinhalt zeigen. Eine postalisch versendete edukative Broschüre erreichte in unserem Review allerdings einen sehr großen Effekt [80].

Die gleiche Studie untersuchte zusätzlich einen finanziellen Anreiz, geeignete Patienten konnten hier nach erfolgter Impfung an einer Verlosung von Lebensmittelgutscheinen teilnehmen. Diese Intervention erreichte den größten Effekt in unserem Review und war der edukativen Broschüre überlegen. Eine Kombination von Broschüre und Anreiz ergab ebenfalls keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Implementierung des finanziellen Anreizes, was sich mit den Erkenntnissen bisheriger Publikationen deckt [93].

Als Grund für mangelhafte Impfquoten auf Seiten der Patienten ist beispielsweise mangelndes Wissen über die individuell empfohlenen Impfungen denkbar, was die Impfquoten negativ beeinflussen kann [12]. Edukative Maßnahmen sind geeignet, das Wissen über Impfungen zu verbessern [101] und führen in bestimmten Populationen durchaus zu signifikanten, stark positiven Resultaten [102]. Möglicherweise ist aber ein bestimmter quantitativer Umfang nötig, um edukative Maßnahmen wirksam umsetzen zu können. Effekt und Effektivität informierender Ansätze bleiben wohl oft hinter finanziellen Anreizen und Erinnerungssystemen zurück [93], was die Attraktivität dieses Ansatzes in Frage stellt. Finanzielle Anreize wurden in anderen Populationen als generell effektivste Methode zur Steigerung der Impfquoten beschrieben [93]. Ihre Effizienz ist aber aufgrund der möglichen Kostenintensität in Frage zu stellen.

4.1.4 KOMPLEXITÄTSGRAD DER INTERVENTION

Komplexe Interventionen erfreuen sich, insbesondere im Bereich der Versorgungsforschung, zunehmender Beliebtheit. Grundgedanke ist die Kombination verschiedener Anteile von, zuvor als effektiv bewiesenen, Interventionen, um möglichst große Effekte in heterogenen Populationen und Settings erreichen zu können. Allerdings sind im Vorfeld schon Zweifel an der Sinnhaftigkeit solcher Ansätze beschrieben worden. Ein systematischer Review fand heraus, dass komplexe Ansätze zur Verbesserung der Leitlinienumsetzung in der Allgemeinmedizin nicht zwingend vorteilhafte Resultate gegenüber einfachen Interventionen erbringen [88]. Eine Übersicht über mehrere systematische Reviews fand keinen Vorsprung multifacettierter Interventionen bei der Beeinflussung des Verhaltens von medizinischem Fachpersonal [103]. Modelle zur organisierten Versorgung von chronischen Krankheiten wurden in einfachen Ansätzen ähnlich effektiv befunden wie in komplexen Ansätzen [104].

Auch in unserem Review konnten komplexe Interventionen keinen Vorteil gegenüber einfachen Maßnahmen nachweisen. Speziell auf dem Level der Zentrierung auf medizinischem Personal war die Umsetzungsqualität der komplexen Interventionen generell mittelmäßig bis gering, oft wurden hier Probleme in der Implementierung beschrieben. Die Vorteile, die ein komplexer Ansatz durch sein breites Ansprechen von heterogenen Populationen besitzen kann, werden möglicherweise in vielen Fällen durch die mangelhafte Umsetzung absorbiert.

4.1.5 WIRKSAMKEIT DER INTERVENTIONEN IN RELATION ZUM GESUNDHEITSSYSTEM

Generell wurden in unserem Review automatisierte Erinnerungssysteme für Ärzte sowie Brief- und Postkarten-Erinnerungen ausschließlich in einem privaten Gesundheitssystem implementiert. SMS-Erinnerungen fanden sich im Setting eines staatlichen Gesundheitsdienstes und einer staatlichen Krankenversicherung. Voraussetzung für die effiziente Anwendung solcher Interventionen sind elektronische Patientendatenbanken, aus welchen sich geeignete Patienten mit Hilfe von Suchalgorithmen automatisch herausfiltern lassen. Durch seine vollständige Öffnung für den freien Markt findet im privaten Gesundheitssystem der USA ein hohes Maß an Innovation statt, und solche Computersysteme sind dort schon seit Jahren eines der Standardarbeitsmaterialien vieler Praxen [105]. Auch in staatlichen Systemen finden sich häufig sehr umfangreiche Datenbanken mit Patientendaten, bedingt durch das hohe Maß an Zentralisierung und Standardisierung [105]. In Systemen mit sozialer Krankenversicherung findet die Umsetzung solcher Systeme bisher allerdings nicht flächendeckend statt, oft stehen dem Datenschutzbedenken im Weg.

SMS-Erinnerungen zeigten unter dem Einfluss einer staatlichen Krankenversicherung bessere Effekte, im staatlichen Gesundheitsdienst waren sie nicht wirksam. Eine Erklärung könnte die generell höhere Basisimpfquote in Großbritannien sein. Ein großer Unterschied zwischen beiden Systemen ist allerdings auch in der Versorgungsbereitstellung zu finden: Während Ärzte in Großbritannien staatliche Angestellte sind, findet die

Versorgung in Australien durch private Akteure statt [69], welche möglicherweise einer flexibleren Regulation unterliegen. Ebenso finden im nationalen Gesundheitsdienst generell viele Präventionskampagnen statt, was eine Verschleierung des isolierten Effektes der Studie aus Großbritannien durch andere, parallel stattfindende Interventionen bewirkt haben könnte.

Lehrveranstaltungen für medizinische Teams zeigten nur im Setting einer nationalen oder einer sozialen Krankenversicherung positive Effekte, auch hier konnte im nationalen Gesundheitsdienst Großbritanniens keine Signifikanz erreicht werden. Allgemeinärzte in England arbeiten unter dem Einfluss vieler Vorschriften und Erfahrungen generell umfangreiche Weiterbildungsmaßnahmen [105], was den Einfluss einer zusätzlichen Lehrveranstaltung limitieren könnte. Des Weiteren besitzen sie in ihrer Arbeitsweise als staatliche Angestellte möglicherweise ein geringeres Maß an Flexibilität als Ärzte, die als Selbstständige arbeiten.

Die Revision der beruflichen Rollenverteilung konnte nur in einer Studie im privaten Gesundheitssystem einen positiven Effekt demonstrieren, eine andere Studie unter dem Einfluss einer nationalen Krankenversicherung zeigte ein nicht signifikantes negatives Resultat. Die USA sind Vorreiter in Bezug auf die Delegation ärztlicher Aufgaben an medizinisches Fachpersonal. Sanitäter dürfen hier beispielsweise eigenständig Opiate verabreichen [106], Krankenpfleger selbstständig Rezepte für bestimmte Medikamente ausstellen. Viele andere Länder folgen diesem Beispiel mittlerweile, dennoch ist anzunehmen, dass die Akzeptanz solcher Ansätze sowohl unter Patienten als auch Ärzten in den USA besonders hoch ist. Die Studie aus Australien berichtete unter anderem von mangelnder Bereitschaft der Hausärzte zur Kooperation mit Gemeindekrankenpflegern. Da die Regulation der Gesundheitsversorgung im privaten Gesundheitssystem ebenso privaten Akteuren obliegt (siehe Tabelle 5) [69], sind die Barrieren zur Implementierung solcher Maßnahmen wohl minimal, und die effektive Umsetzung wird erleichtert.

4.1.6 WIRKSAMKEIT DER INTERVENTIONEN IN VERSCHIEDENEN SUBGRUPPEN

Ein häufiger Grund für fehlende Signifikanz in Subgruppen waren generell die kleinen Stichprobengrößen.

Das Versenden einer SMS-Erinnerung, welche in der Gesamtpopulation keine Signifikanz erreichte, zeigte in der Subgruppe der Patienten mit chronischen Herzerkrankungen einen kleinen, relevanten Effekt. Außerdem war ein personalisierter Brief zur Erreichung des Zieles geeignet. Die Zahl der Patienten mit immunologischen Pathologien war generell über alle Studien verhältnismäßig klein, dennoch konnte eine SMS-Erinnerung auch hier einen kleinen signifikanten Effekt erzielen. Patienten mit Herz- und Immunerkrankungen sprachen also auf SMS-Erinnerungen besser, auf eine edukative Broschüre und einen finanziellen Anreiz tendenziell schlechter an als die Gesamtpopulation.

Die Wahrscheinlichkeit, eine Influenza-Impfung zu erhalten stieg bei Diabetikern in einer spanischen Studie mit zusätzlicher chronischer Lungenerkrankung an und nahm mit steigendem HbA1C ab [107]. Eine koreanische Studie assoziierte unter anderem ein hohes Familieneinkommen und risikolosen Alkoholkonsum mit

erfolgter Hepatitis B-Impfung unter Patienten mit Diabetes [108]. In unserem Review konnte, trotz hoher Fallzahlen, keine einzige Studie relevante Effekte erreichen. Insgesamt könnten die Impfquoten also in dieser Population mit abnehmender Gesundheit ebenso sinken. Generell könnten sie unterdurchschnittlich auf Impfbemühungen reagieren.

Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen waren die am häufigsten untersuchte Subpopulation, dementsprechend wichen die Ergebnisse am wenigsten von denen der Gesamtpopulation ab. Sie profitierten in unserer Arbeit von einer edukativen Broschüre und COPD-Maßnahmenpaketen. Erinnerungssysteme und Apotheker-basierte Interventionen wurden in Vorarbeiten als effektiv beschrieben [109]. Generell gibt es viele Studien zu Asthma- und COPD-Patienten und diese scheinen insgesamt gut auf Impfinderventionen anzusprechen.

Eine Erinnerungs-Postkarte zeigte in Patienten mit mindestens 41 Jahren relevante Effekte, eine Erinnerung-SMS erreichte in jungen Erwachsenen von 18 bis 34 Jahren signifikant positive Resultate. Eine Übersichtsarbeit mit Jugendlichen unter 19 Jahren bewertete SMS-Erinnerungen in dieser Altersklasse als effektiv [110]. Eine anderer Review beschrieb postalische Impf-Erinnerungen für Eltern zur Impfung ihrer Kinder als vorteilhaft gegenüber digitalen Ansätzen [111] Analog hierzu verhielten sich auch unsere Ergebnisse. SMS-Erinnerungen sind möglicherweise für jüngere und Erinnerungs-Postkarten für ältere Patienten besser geeignet.

4.1.7 CEILING EFFECT

Für viele Medikamente gilt in der Pharmakokinetik die Annahme eines sogenannten Ceiling-Effekts. Folglich nehmen die erwünschten Wirkungen ab einer bestimmten Wirkstoffkonzentration im Blut bei Erhöhung der Dosis nicht mehr zu, die Dosis-Wirkungs-Kurve stagniert, bevor der Maximaleffekt eines Medikaments erzielt werden konnte [112]. Ceiling-Effekte sind aus verschiedenen Bereichen der Wissenschaft bekannt [112, 113].

In Bezug auf unser Thema beschreibt er ein Phänomen, bei welchem hohe Basisimpfquoten zu einer Reduktion oder gar Kaschierung von Effekten führen. Die Gründe hierfür sind bisher wenig untersucht, allerdings ist ein möglicher Einfluss des Ceiling Effects in der Literatur häufig beschrieben [75, 114, 115]. Auch in unserem Review konnte eine konstante Abnahme der Effektgröße mit Zunahme der Basisimpfquote gezeigt werden (Abbildung 13).

Zum einen besteht ein simpler mathematischer Zusammenhang, der aus der Wahl des Effektmaßes resultiert. Während bei einer Impfquote von 10% in der Kontrollgruppe ein eine maximale RR von 10.0 erreicht werden kann, so ist der Maximalwert für eine Impfquote von 50% in der Kontrollgruppe nur noch 2.0.

In Abbildung 15 ist zusätzlich die maximal zu erreichende Effektgröße in Abhängigkeit der Kontrollgruppen-Impfquote dargestellt. Hier lässt sich erkennen, dass sich die erreichten Effektgrößen mit steigender Basis-Impfquote sogar stärker an das Maximum annäherten.

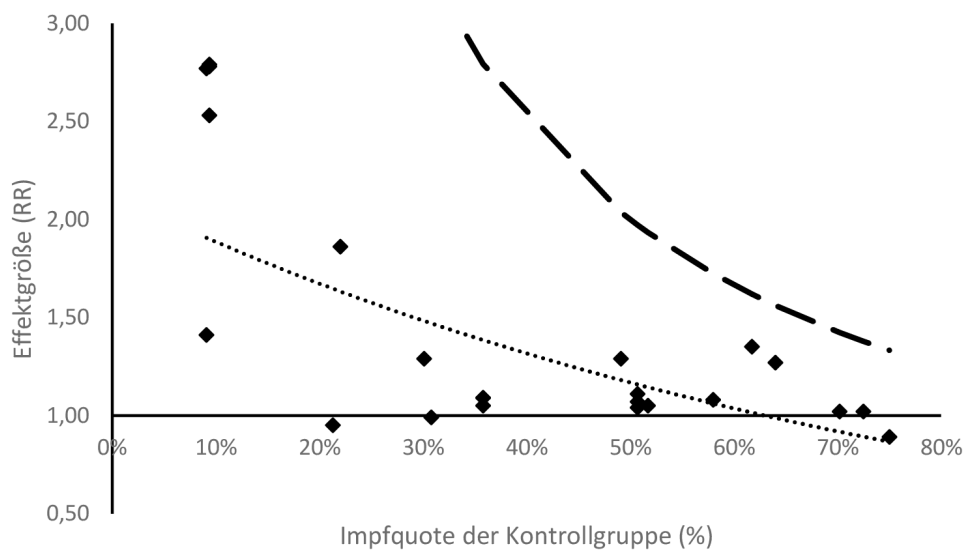


Abbildung 15 – Darstellung der Effektgröße in Abhängigkeit der Impfquote der Kontrollgruppe mit maximal zu erreichender Effektgröße

◆ = Intervention einer Studie, ggf. Subgruppe. = Trendlinie; - - - = maximal erreichbare Effektgröße in Abhängigkeit der Impfquote in der Kontrollgruppe

Generell scheint also ein Großteil des scheinbaren Ceiling Effects auf der Wahl des Effektmaßes und dessen Berechnung zu beruhen. Dennoch ließen sich bei Kontrollgruppen-Impfquoten von mindestens 65% keine signifikant positiven Ergebnisse mehr beobachten, was auf einen Sättigungswert für Interventionen in der Allgemeinmedizin bezüglich der Influenza-Impfung in bestimmten Bevölkerungsgruppen hindeuten könnte.

Ein großer amerikanischer Gesundheitsdienstleister implementierte für die Saison 2011/2012 einen aktuellen Influenza-Impfschutz als Pflichtmaßnahme für alle seine Angestellten. Hierdurch konnten die Immunisierungsraten des medizinischen Personals von 71% im Jahr 2010 auf 97,7% im Jahr 2011 gesteigert werden. Die wirtschaftlichen und organisatorischen Folgen waren gering und ausgleichbar. [116] In China gibt es für viele Impfungen nationale Impfkampagnen, welche sich deutlich von den Kampagnen in OECD-Ländern unterscheiden: Ein aktueller Immunisierungsstatus ist obligatorisch für die Beschäftigung in vielen Berufen und für den Besuch von Kinderbetreuungseinrichtungen, bei Impfkampagnen werden schlicht alle geeigneten Patienten, unabhängig des individuellen Immunisierungsstatus, im Zweifel redundant geimpft. Hiermit erreicht das Land beispielsweise für die Masern flächendeckende Impfquoten von mehr als 80% in den Zielpopulationen. [117]

Eine Abkehr vom Konzept der Immunisierung auf freiwilliger Basis für bestimmte Populationen könnte also eine Möglichkeit zur Erfüllung von Immunisierungszielen darstellen. In einer repräsentativen Umfrage der Schwenninger Krankenkasse in Deutschland gaben 77% der Befragten an, eine Impfpflicht für bestimmte Personengruppen generell zu unterstützen [118]. Die Akzeptanz solcher Maßnahmen in der Bevölkerung der OECD-Länder ist insgesamt schwer vorhersehbar, in jedoch China dürfte sie, aufgrund der politischen Rahmenbedingungen, im Vergleich sicherlich höher sein.

4.2 LIMITATIONEN

4.2.1 GENERELLE LIMITATIONEN

Trotz der Recherche in vier großen Datenbanken besteht dennoch die Möglichkeit, dass relevante Studien übersehen wurden. Die Qualität der Studien war unterschiedlich und insgesamt mittelmäßig, außerdem waren die Stichprobengrößen in einigen Fällen offensichtlich nicht ausreichend bemessen, um zu erwartende Unterschiede zwischen Gruppen detektieren zu können. Unser Qualitätsfaktor, die gesamte Risk-of-Bias-Bewertung und die Einteilung von Effekten in Kategorien enthalten in jedem Fall subjektive Komponenten der Autoren und könnten somit durch persönliche Einstellungen beeinflusst worden sein.

4.2.2 PUBLIKATION-BIAS

Zur Abschätzung des Publikationsbias erfolgte die Darstellung von Ergebnissen und Patientenzahlen in Funnel Plots (Abbildungen 16, 17). Eine Gruppierung der Ergebnisse um den wahren Effekt auf eine symmetrische Art und Weise macht einen nennenswerten Einfluss des Publikationsbiases unwahrscheinlicher, schließt ihn allerdings dennoch nicht aus [119].

Aufgrund der hohen Heterogenität unserer Studien war ein Pooling der Studiendaten als Annäherung an den wahren Effekt nicht sinnvoll, wodurch die Aussagekraft des Funnel Plots eingeschränkt und dessen Interpretation beeinflusst wird. Insgesamt fiel der Großteil der Ergebnisse unserer Interventionen positiv aus, nur eine Minderheit zeigte negative Ergebnisse. Keine einzige Studie berichtete ein signifikant negatives Ergebnis. Eine symmetrische Verteilung war nicht erkennbar, insgesamt lassen die Graphen eine Asymmetrie zu Gunsten großer Effekte aus kleinen Studien vermuten. Auch wenn das Hervorrufen von negativen Ergebnissen durch Interventionen in unserem Forschungsbereich nicht besonders wahrscheinlich ist, könnte die insgesamt Verteilung der Ergebnisse auf einen nennenswerten Einfluss des Publikationsbias hindeuten.

4.2.3 RANDOMISIERUNGS-MECHANISMEN

Während die Erfassung des Outcomes immer auf der Patientenebene stattfand, wurde in unseren Studien häufig auf Arzt- oder Praxenebene randomisiert. Diese Diskrepanz kann zu einer statistischen Verzerrung führen, die eine artifiziell höhere Signifikanz der Ergebnisse simuliert. Leider war es uns nicht möglich, für alle Studien an den Randomisierungsmechanismus angepasste Ergebnisse zu verwenden, was zu einem Unit-of-analysis-error geführt haben könnte.

4.2.4 HETEROGENITÄT

Zwischen unseren Studien bestanden zahlreiche Unterschiede, welche insgesamt eine hohe Heterogenität bedingen. Allgemeinmedizin findet weltweit in vielen verschiedenen Formen statt, und dementsprechend stark unterschieden sich unsere Settings, sowohl bezüglich der Organisationsform der Allgemeinmedizin als auch des beeinflussenden Gesundheitssystems. In unseren Studien wurden Patienten verschiedensten Alters und mit unterschiedlichen Erkrankungen untersucht, teilweise wurden auch nur einzelne Erkrankungen aus unseren Einschlusskriterien in Studien betrachtet. Die Interventionen waren teils komplex und die Kategorisierung durch Bestimmung des im Vordergrund stehenden Anteils bereitete teilweise Probleme. Insgesamt beschränkt dieses Ausmaß an Heterogenität die Aussagekraft und Übertragbarkeit unserer Ergebnisse.

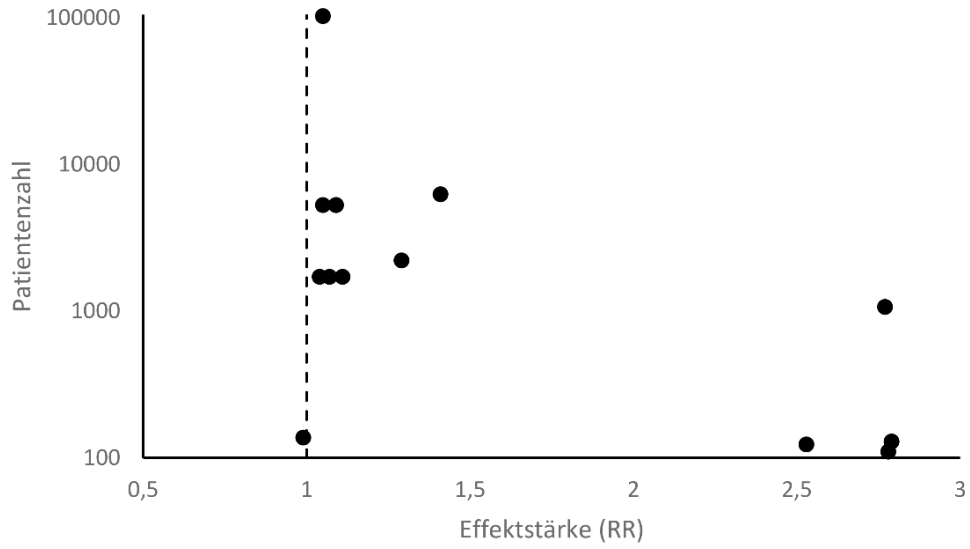


Abbildung 16 – Funnel Plot: Interventionen mit Fokus auf Patienten

• = Intervention einer Studie, ggf. Subgruppe

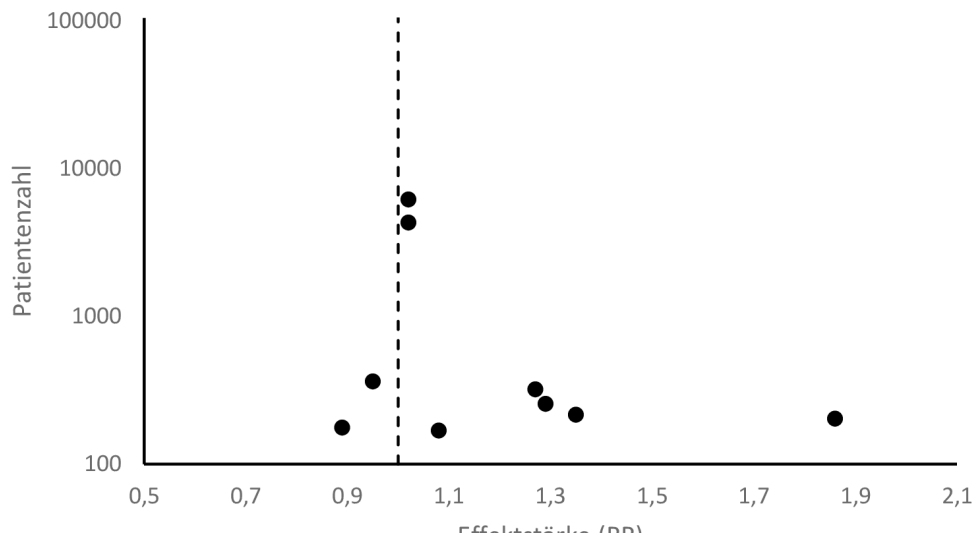


Abbildung 17 – Funnel Plot: Interventionen mit Fokus auf medizinischem Personal

• = Intervention einer Studie, ggf. Subgruppe

4.3 FAZIT

Viele verschiedene Interventionen können zur Steigerung der Influenza-Impfquoten geeignet sein, ihre Wirksamkeit hängt neben dem Interventionstyp von genauer Population, Gesundheitssystem und eventuell von der Impfquote der Vergleichsgruppe ab.

Trotz der Umsetzung von streng leitlinienorientierter Methodik schränken die teils sehr geringe Anzahl an Studien, das Alter der Publikationen sowie die Möglichkeiten eines Unit-of-analysis-error und Publication bias die Aussagekraft unserer Ergebnisse ein, der generelle Evidenzgrad unserer Schlussfolgerungen ist als mittelmäßig einzuschätzen.

Lehrveranstaltungen für medizinische Teams sind insbesondere dann hilfreich, wenn sie sich auf die Versorgung einer bestimmten Erkrankung fokussieren. Die Revision der beruflichen Rollenverteilung kann insgesamt als vielversprechend eingeordnet werden, konnte ihr Wirksamkeit allerdings nur im privaten Gesundheitssystem unter Beweis stellen. Weitere Forschung in variierenden Einflussbereichen wäre hier wünschenswert. Ebenso wirksam sind automatische Erinnerungssysteme für Ärzte in privaten Gesundheitssystemen, wenn sie geeignete Patienten mit hoher Zuverlässigkeit erkennen.

Unter Einbeziehung weiterführender Literatur sind Erinnerungen per SMS vermutlich wirksam für chronisch Kranke, besonders geeignet sein könnten sie für jüngere sowie herz- und immunkranke Patienten im Umfeld einer nationalen Krankenversicherung. Briefe und Postkarten zeigten in vielen Studien eine generell gute Wirksamkeit in der Sphäre eines privaten Gesundheitssystems, aktuelle Daten aus anderen Einflussbereichen liegen aber nicht vor. Eine signifikante Steigerung der Impfquoten in Patienten mit Diabetes mellitus konnte mit den untersuchten Methoden nicht erreicht werden und ist deshalb möglicherweise mit besonderen Schwierigkeiten behaftet.

Zur kosteneffizienten Umsetzung von automatisierten Erinnerungssystemen sowohl für Ärzte als auch für Patienten werden umfangreiche Datenbanken mit medizinischen Informationen benötigt, welche je nach regulatorischem Umfeld nicht in jedem Fall vorhanden oder legal implementierbar sind.

Bezieht man den Umsetzungsaufwand mit ein, dürften SMS-Erinnerungen bei vorhandener medizinischer Datenbank die effizienteste Intervention darstellen. Studien zu weiteren digitalen Ansätzen wie E-Mail-Erinnerungen oder Handy-Apps konnten nicht identifiziert werden, in diesem Bereich wäre weitere Forschung wünschenswert.

Werden ohne zusätzlichen Eingriff schon Impfquoten von über 65% erreicht, so ist das Steigerungspotential durch die von uns untersuchten Interventionen wahrscheinlich als begrenzt einzuschätzen. Keine unserer Interventionen konnte Impfquoten bei einer Kontrollgruppenquote von mindestens 65% signifikant verbessern. Dies ist problematisch, da somit weiterhin unklar bleibt, wie genau die angestrebten Quoten von 80 bis 90% tatsächlich erreicht werden können. Eine effektive Möglichkeit könnte in der Einführung einer Impf-

pflicht für bestimmte Populationen bestehen, die Akzeptanz solcher Maßnahmen in der Bevölkerung ist allerdings schwer abzuschätzen.

D EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Felix Brombacher

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Interventionen zur Steigerung der saisonalen Influenza-Impfquote bei chronisch Kranken in der Allgemeinmedizin: Ein systematischer Review“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

Zürich, 08.08.2023

Ort, Datum

Felix Brombacher

Unterschrift

E ANHANG

I DURCHGEFÜHRTE SUCHEN

4.3.1 KEYWORD-SUCHEN

4.3.1.1 OVID

(
(chronic or longterm or condition* or multiple or persist* or ongoing or degenerat* or high risk or disab* or illn* or diseas* or congenital* or incurab* or defect* or disorder* or sick* or syndrom* or disposition* or disabil* or failure or asthma or copd or cirrhos* or hepatit* or renal insuff* or diabet* or immunodefic* or immunosuppr* or scleros* or HIV or human immunodeficiency virus or AIDS or Acquired immunodeficiency syndrome or cancer* or malign* or tumor*)*
and
(influenza or flu)*
and
(system or strateg* or program* or campaign* or educat* or participat* or remind* system* or recall* or postcard* or letter* or *phone campaign*/ or *phone call*/ or financial incentiv* or encouragement or motivation or buisness hour* or opening hour* or home visit* or house call* or bureaucracy or transfer* or responsib* or competen* or liabil* or inform* or remind* or commendat*)*
and
(immun or vaccin* or unvaccin* or unimmun* or inoculat*)*
and
(rate or uptake or coverage or target or percentage)
and
(randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or placebo or drug therapy or randomly or trial or groups or double blind or rct or controlled)
).tw

4.3.1.2 COCHRANE LIBRARY

#1 *(chronic* or longterm or condition* or multiple or persist* or ongoing or degenerat* or high risk or disab* or illn* or diseas* or congenital* or incurab* or defect* or disorder* or sick* or syndrom* or disposition* or disabil* or failure or asthma or copd or cirrhos* or hepatit* or renal insuff* or diabet* or immunodefic* or immunosuppr* or scleros* or HIV or human immunodeficiency virus or aids or acquired immunodeficiency virus or cancer* or malign* or tumor*):ti,ab,kw*
#2 *(influenza* or flu):ti,ab,kw*

#3 *(system* or strateg* or program* or campaign* or educat* or participat* or remind* system* or recall* or postcard* or letter* or *phone campaign* or *phone call* or financial incentiv* or encouragement or motivation or buisness hour* or opening hour* or home visit* or house call* or bureaucracy or transfer* or responsib* or competen* or liabil* or inform* or remind* or commendat*):ti,ab,kw*
#4 *(immun* or vaccin* or unvaccin* or unimmun* or inoculat*):ti,ab,kw*
#5 *(rate or uptake or coverage or target or percentage):ti,ab,kw*
#6 *(randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or placebo or drug therapy or randomly or trial or groups or double blind or rct or controlled):ti,ab,kw*
#7 #1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6

4.3.1.3 ERIC

(influenza or flu)
and
(vaccine or immune)
and
(rate or coverage or uptake)

4.3.2 THESAURUS-SUCHE

4.3.2.1 OVID

1 *exp chronic disease/*
2 *exp congenital disorder/*
3 *exp asthma/*
4 *exp chronic obstructive lung disease/*
5 *exp cardiomyopathy/*
6 *exp immunosuppressive treatment/*
7 *exp diabetes mellitus/*
8 *exp malignant neoplasm/*
9 *exp Human immunodeficiency virus/*
10 *exp acquired immune deficiency syndrome/*
11 *exp influenza/*
12 *exp preventive health service/*
13 *exp home care/*
14 *exp medical staff/*
15 *exp health behavior/*
16 *exp attitude to health/*
17 *exp immunization/*
18 *exp vaccination/*
19 *exp controlled clinical trial/*
20 *((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10) and #11 and (#12 or #13 or #14 or #15 or #16) and (#17 or #18) and #19).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]*
21 *1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10*
22 *12 or 13 or 14 or 15 or 16*
23 *17 or 18*
24 *11 and 19 and 21 and 22 and 23*

Durchgeführte Suchen

4.3.2.2 COCHRANE LIBRARY

- #1 MeSH descriptor: [Chronic Disease] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Cardiomyopathies] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Immunosuppression] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Preventive Health Services] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [House Calls] explode all trees
- #14 MeSH descriptor: [Medical Staff] explode all trees
- #15 MeSH descriptor: [Attitude to Health] explode all trees
- #16 MeSH descriptor: [Immunity] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees
- #18 MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees
- #19 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10) and #11 and (#12 or #13 or #14 or #15) and (#16 or #17)
- #20 #19 and #18

4.3.2.3 PUBMED

- #6 Search (#1 and #2 and #3 and #4 and #5)
- #5 Search clinical trials, randomized[MeSH Terms]
- #4 Search (immunization[MeSH Terms]) OR vaccination[MeSH Terms]
- #3 Search (((preventive health service[MeSH Terms]) OR home care[MeSH Terms]) OR medical staff[MeSH Terms]) OR health behavior[MeSH Terms] OR health, attitude to[MeSH Terms]
- #2 Search influenza[MeSH Terms]
- #1 Search (((((((chronic disease[MeSH Terms]) OR congenital disorder[MeSH Terms]) OR asthma[MeSH Terms]) OR chronic obstructive lung disease[MeSH Terms]) OR cardiomyopathies[MeSH Terms]) OR immunosuppression[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR cancer[MeSH Major Topic]) OR human immunodeficiency virus[MeSH Terms]) OR acquired immune deficiency syndrome[MeSH Terms]

II EXTRAHIERTE ITEMS

Tabelle 8 – Extrahierte Items während der Datenextraktion, nach Pittler et al. [120]

KATEGORIE	SUBKATEGORIE	BESCHREIBUNG
Methoden	Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung des Studiendesigns, einschließlich - Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen - Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn
	Probanden/Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Eignungskriterien der Probanden/Patienten - Umgebung und Ort der Studiendurchführung
	Intervention/Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> - Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details
	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte - Wie und wann sie erhoben wurden
	Fallzahlbestimmung	<ul style="list-style-type: none"> - Wie wurde die Fallzahl berechnet? - Falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalysen - und Abbruchkriterien
Randomisierung	Erzeugung der Behandlungsfolge	<ul style="list-style-type: none"> - Methode zur Generierung der Zufallszuteilung - Art der Randomisierung - Details jedweder Restriktion
	Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge	<ul style="list-style-type: none"> - Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz - Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung
	Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> - Wer führte die Zufallszuteilung durch? - Wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf? - Wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu?
	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> - Falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? - Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen
	Statistische Methoden	<ul style="list-style-type: none"> - Statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden - Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen
Ergebnisse	Ein- und Ausschlüsse	<p>Für jede Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert wurden, - die die geplante Intervention erhielten - die hinsichtlich des primären Endpunktes analysiert wurden - Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen
	Aufnahme/Rekrutierung	<ul style="list-style-type: none"> - Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung - Warum die Studie beendet oder gestoppt wurde
	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> - Demographische und klinische Charakteristika für jede Gruppe (Geschlechterverteilung und Bildungsstand)

Tabelle 8 - Fortsetzung

Ergebnisse (Forts.)	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten	Für jede Gruppe - Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde - Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach
	Ergebnisse und Schätzmethoden	Für jeden primären und sekundären Endpunkt - Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision - Für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben
	Zusätzliche Analysen	- Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen - Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden
Diskussion	Limitierungen	- Studienlimitierungen mit Angabe zu potentieller Verzerrung, fehlender Präzision - falls relevant, Multiplizität von Analysen
	Generalisierbarkeit	- Generalisierbarkeit der Studienergebnisse
	Interpretation	- Interpretation konsistent mit den Ergebnissen - Abwägung des Nutzens und Schadens - Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz
Andere Informationen	Registrierung	- Registrierungsnummer und Name des Studienregisters
	Protokoll	- Wo das vollständige Protokoll eingesehen werden kann, falls verfügbar
	Finanzierung	- Quellen der Finanzierung und anderer Unterstützung - Rolle des Geldgebers

III PRISMA-CHECKLISTE

Tabelle 9 – PRISMA-Checkliste nach Shamseer [121]

PUBLIKATIONSAB-SCHNITT	#	ZUSAMMENFASSUNG	ORT
Titel			
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem.	Titel
Zusammenfassung			
Strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen; Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht.	S. I-II
Einleitung			
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie.	S. 2-10
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design; PICOS).	S. 10
Methoden			
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Webseite); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer.	S. 11
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B., PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B., Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung.	S. 11-14
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B., Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden einschließlich des letzten Suchdatums.	S. 14-16
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte.	S. 14-16 S. XIII-XV

Tabelle 9 - Fortsetzung

Methoden (Forts.)			
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (das heißt Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse).	S. 16-17
Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen.	S. 18-19
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B., PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen..	S. 18-19 S. XVI- XVII
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde.	S. 17-18
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz).	S. 20
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur Homogenität der Ergebnisse (z.B. I ²) für jede Meta-Analyse.	S. 19-23
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien).	S. 18
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren.	-
Ergebnisse			
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms.	S. 24-25
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie.	S. 24-32
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12).	S. 31-32

Tabelle 9 - Fortsetzung

Ergebnisse (Forts.)			
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot.	S. 33-42
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervalle und Heterogenitätsmaße.	S. 33-42
Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15).	S. 50-52
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16]).	S. 33-42
Diskussion			
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger).	S. 43-50
Einschränkungen	25	Diskutiere Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts).	S. 50-51
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung.	S. 53-54

F LITERATUR

1. MÖHLER R. (2018). **Einführung in die EbM**. In: *Systematische Übersichtsarbeiten - Einführung in die evidenzbasierte Gesundheitsversorgung*. Cochrane Deutschland. Freiburg, am 04. Oktober 2018. (Vortrag)
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ten threats to global health in 2019**. Verfügbar unter: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Zuletzt geprüft am 01. Februar 2019.
3. MACDONALD N. E. (2015). **Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants**. *Vaccine* 33:4161–4164. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.04.036
4. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (2019). **Monthly Measles and Rubella monitoring report, March 2019**. Stockholm. Verfügbar unter: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/measles-monthly-report-march-2019.pdf>
5. **Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 33/2018**. In: *Epidemiologisches Bulletin*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/33_18.pdf?__blob=publicationFile
6. ÄRZTEZEITUNG. **SPD und Spahn: Masern-Impfpflicht im Gespräch**. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/masern/article/983677/spd-spahn-masern-impfpflicht-gespraech.html?sb=5&hb=2137060584>. Zuletzt geprüft am 28. März 2019.
7. WONG C.-M., CHAN K.-P., HEDLEY A. J., PEIRIS J. S. M. (2004). **Influenza-Associated Mortality in Hong Kong**. *Clin Infect Dis* 39:1611–1617.
8. BETSCH C., BÖHM R., CHAPMAN G. B. (2015). **Using Behavioral Insights to Increase Vaccination Policy Effectiveness**. *Policy Insights Behav Brain Sci* 2:61–73. DOI 10.1177/2372732215600716
9. SCHMID P., BETSCH C. (2017). **Impfmüdigkeit – Psychologische Erklärungs- und Interventionsansätze**. In: *Fortbildungsveranstaltung für Betriebs- und Werkstättenärzte*. Erfurth, am 08. November 2017. (Vortrag)
10. STORR C., SANFTENBERG L., SCHELLING J., HEININGER U., SCHNEIDER A. (2018). **Measles Status-Barriers to Vaccination and Strategies for Overcoming Them**. *Dtsch Arztebl Int* 115:723–730. DOI 10.3238/arztebl.2018.0723
11. LEDIG T., EGIDI G., SCHNEIDER-RATHERT W., UEBEL T. (2009). **Impfen um jeden Preis? Impfmüdigkeit in Deutschland? Ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 85:94–96. DOI 10.3238/zfa.2009.0094

12. AKMATOV M. K., RÜBSAMEN N., DEYNEKO I. V., KARCH A., MIKOLAJCZYK R. T. (2018). **Poor knowledge of vaccination recommendations and negative attitudes towards vaccinations are independently associated with poor vaccination uptake among adults. Findings of a population-based panel study in Lower Saxony, Germany.** *Vaccine* 36:2417–2426. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.03.050
13. BETSCH C., WICKER S. (2014). **Personal attitudes and misconceptions, not official recommendations guide occupational physicians' vaccination decisions.** *Vaccine* 32:4478–4484. DOI 10.1016/j.vaccine.2014.06.046
14. HAAS W., BERNER R. (2009). **Influenza. Prävention, Diagnostik, Therapie und öffentliche Gesundheit.** Elsevier Urban & Fischer. München.
15. GRÜBER A. (2012). **Standardimpfungen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Influenza.** In: DITTMANN S. (Hrsg) **Handbuch der Impfpraxis**, 1. Auflage. DGK Beratung + Vertrieb, Marburg, S 157–179
16. HARPER S. A., BRADLEY J. S., ENGLUND J. A. et al. (2009). **Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management. Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 48:1003–1032. DOI 10.1086/598513
17. ROBERT-KOCH-INSTITUT (RKI) (2018). **Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2017/18.** Berlin. Verfügbar unter: <https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2017.pdf>
18. FLEMING D. M., TAYLOR R., HAGUINET F. et al. (2016). **Influenza-attributable burden in United Kingdom primary care.** *Epidemiol Infect* 144:537–547. DOI 10.1017/S0950268815001119
19. MATIAS G., TAYLOR R., HAGUINET F., SCHUCK-PAIM C., LUSTIG R., SHINDE V. (2017). **Estimates of hospitalization attributable to influenza and RSV in the US during 1997–2009, by age and risk status.** *BMC Publ Health* 17:271. DOI 10.1186/s12889-017-4177-z
20. TANRIOVER M. D., BAGCI BOSI T., OZISIK L. et al. (2017). **Poor outcomes among elderly patients hospitalized for influenza-like illness.** *Curr Med Res Opin.* DOI 10.1080/03007995.2017.1381078
21. MEYER C., DOGANCY A., ZEPP F. (2012). **Einleitung. Immunologische Grundlagen der Impfung.** In: DITTMANN S. (Hrsg) **Handbuch der Impfpraxis**, 1. Auflage. DGK Beratung + Vertrieb, Marburg, S 51–63
22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (2018). **Recombinant Influenza (Flu) Vaccine. Questions and answers.** Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_flublok-vaccine.htm. Zuletzt geprüft am

02. April 2019.

23. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (2019). **Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV]**. *Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/nasalspray.htm>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
24. (2017). **Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI 2017/2018**. In: *Epidemiologisches Bulletin*, 34/17
25. GROHSKOPF L. A., SOKOLOW L. Z., BRODER K. R., WALTER E. B., FRY A. M., JERNIGAN D. B. (2018). **Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season**. *MMWR Recomm Rep* 67:1–20. DOI 10.15585/mmwr.rr6703a1
26. HARPER S. A., FUKUDA K., UYEKI T. M., COX N. J., BRIDGES C. B. (2004). **Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. *MMWR Recomm Rep* 53:1–40.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION (2012). **Vaccines against influenza. WHO position paper**. *Wkly Epidemiol Rec* 47:461–476.
28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (2017). **Guillain-Barré syndrome and Flu Vaccine. Questions & Answers**. *Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/guillainbarre.htm>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (2019). **Narcolepsy Following Pandemrix Influenza Vaccination in Europe**. *Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/history/narcolepsy-flu.html>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
30. RESTIVO V., COSTANTINO C., BONO S. et al. (2018). **Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies**. *Hum Vaccin Immunother* 14:724–735. DOI 10.1080/21645515.2017.1321722
31. JAIWONG C., NGAMPHAIBOON J. (2015). **Effects of inactivated influenza vaccine on respiratory illnesses and asthma-related events in children with mild persistent asthma in Asia**. *Asian Pac J Allergy Immunol* 33:3–7. DOI 10.12932/AP0511.33.2.2015
32. BEKKAT-BERKANI R., WILKINSON T., BUCHY P. et al. (2017). **Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review**. *BMC Pulm Med* 17:79. DOI 10.1186/s12890-017-0420-8
33. REMSCHMIDT C., WICHMANN O., HARDER T. (2014). **Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine**

- efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 12:244. DOI 10.1186/s12916-014-0244-9
34. KADOGLOU N. P. E., BRACKE F., SIMMERS T., TSIODRAS S., PARISSIS J. (2017). **Influenza infection and heart failure - vaccination may change heart failure prognosis?** *Heart Fail Rev* 22:329–336. DOI 10.1007/s10741-017-9614-7
35. PLANS-RUBIÓ P. (2012). **The vaccination coverage required to establish herd immunity against influenza viruses.** *Prev Med* 55:72–77. DOI 10.1016/j.jpmed.2012.02.015
36. BÖDEKER B., REMSCHMIDT C., MÜTERS S., WICHMANN O. (2015). **Impfquoten unter Erwachsenen in Deutschland für die Impfungen gegen saisonale Influenza, Tetanus und Pertussis (Influenza, tetanus, and pertussis vaccination coverage among adults in Germany).** *Bundesgesundheitsbl* 58:174–181. DOI 10.1007/s00103-014-2097-y
37. BYEON K. H., KIM J., CHOI B., CHOI B. Y. (2018). **The coverage rates for influenza vaccination and related factors in Korean adults aged 50 and older with chronic disease: based on 2016 Community Health Survey data.** *Epidemiol Health* 40:e2018034. DOI 10.4178/epih.e2018034
38. NITSCH-OSUCH A., GOŁĘBIAK I., WYSZKOWSKA D. et al. (2017). **Influenza Vaccination Coverage Among Polish Patients with Chronic Diseases.** *Adv Exp Med Biol* 968:19–34. DOI 10.1007/5584_2016_193
39. HOFSTETTER A. M., CAMARGO S., NATARAJAN K., ROSENTHAL S. L., STOCKWELL M. S. (2017). **Vaccination Coverage of Adolescents With Chronic Medical Conditions.** *Am J Prev Med* 53:680–688. DOI 10.1016/j.amepre.2017.07.017
40. KATZ A., MARTENS P., CHATEAU D., BOGDANOVIC B., KOSEVA I. (2014). **Do primary care physicians coordinate ambulatory care for chronic disease patients in Canada?** *BMC Fam Pract* 15:148. DOI 10.1186/1471-2296-15-148
41. MULROW C. D. (1994). **Rationale for systematic reviews.** *BMJ* 309:597–599.
42. COCHRANE COLLABORATION (2019). **Cochrane Strategy to 2020.** Verfügbar unter: <https://www.cochrane.org/about-us>. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
43. GREEN S., HIGGINS J. P. T., ALDERSON P., CLARKE M., MULROW C. D., OXMAN A. D. (2011). **Chaper 1: Introduction. 1.2 Systematic reviews.** In: HIGGINS J. P. T., GREEN S. (Hrsg) **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, Version 5.1.0 [updated March 2011]
44. THOMAS R. E., LORENZETTI D. L. (2014). **Interventions to increase influenza vaccination rates of those 60 years and older in the community.** *Cochrane Database Syst Rev* 7. DOI

10.1002/14651858.CD005188.pub3

45. SCHMID P., RAUBER D., BETSCH C., LIDOLT G., DENKER M.-L. (2017). **Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior - A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 - 2016.** *PLoS ONE* 12:e0170550. DOI *10.1371/journal.pone.0170550*
46. FØNHUS M. S., DALSBØ T. K., JOHANSEN M., FRETHEIM A., SKIRBEKK H., FLOTTORP S. A. (2018). **Patient-mediated interventions to improve professional practice (Review).** *Cochrane Database Syst Rev* 9. DOI *10.1002/14651858.CD012472.pub2*
47. 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 (Review).** *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003941. DOI *10.1002/14651858.CD003941.pub3*
48. SANFTENBERG L., BROMBACHER F., GENSICHEN J. (2018). **A systematic review on strategies for increasing vaccination rates against influenza in patients with chronic diseases in primary care.** PROSPERO 2018 CRD42018114163. *Verfügbar unter: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018114163*
49. UNITED NATIONS STATISTICS DIVISION (2019). **Methodology: Standard country or area codes for statistical use (M49). Developed regions.** *Verfügbar unter: <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>*. Zuletzt geprüft am 31. Januar 2019.
50. AMERICAN ASSOCIATION OF FAMILY PHYSICIANS (AAFP) (2018). **Primary Care Policies. Definition #1 - Primary Care.** *Verfügbar unter: <https://www.aafp.org/about/policies/all/primary-care.html>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
51. WOLTERS KLUWER (2019). **Ovid.** *Verfügbar unter: <http://www.ovid.com/site/index.jsp>*. Zuletzt geprüft am 06. März 2019.
52. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2019). **PubMed.** *Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
53. COCHRANE COLLABORATION (2019). **Cochrane Library.** *Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
54. INSTITUTE OF EDUCATION SCIENCES (2019). **ERIC - Education Resources Information Center.** *Verfügbar unter: <https://eric.ed.gov/>*. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
55. US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (2019). **ClinicalTrials.gov.** *Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/>*. Zuletzt geprüft am 11. Februar 2019.

56. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2019). **EU Clinical Trials Register**. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Zuletzt geprüft am 02. April 2019.
57. BRAMER W. M., RETHLEFSEN M. L., KLEIJNEN J., FRANCO O. H. (2017). **Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study**. *Syst Rev* 6:1–12. DOI [10.1186/s13643-017-0644-y](https://doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y)
58. COCHRANE DEUTSCHLAND, ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN - INSTITUT FÜR MEDIZINISCHES WISSENSMANAGEMENT. (2016). **Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung**, Version 1.0 vom 04.05.2016. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>
59. MOHER D., LIBERATI A., TETZLAFF J., ALTMAN D. G., THE PRISMA GROUP (2009). **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement**. *PLoS Med* 6:e1000097. DOI [10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)
60. DONNER A., PIAGGIO G., VILLAR J. (2001). **Statistical methods for the meta-analysis of cluster randomization trials**. *Stat Methods Med Res* 10:325–338. DOI [10.1177/096228020101000502](https://doi.org/10.1177/096228020101000502)
61. DONNER A., PIAGGIO G., VILLAR J. (2003). **Meta-analyses of cluster randomization trials. Power considerations**. *Eval Health Prof* 26:340–351. DOI [10.1177/0163278703255234](https://doi.org/10.1177/0163278703255234)
62. DIVINE G. W., BROWN T. J., FRAZIER L. M. (1992). **The Unit of Analysis Error in Studies about Physicians' Patient Care Behavior**. *J Gen Int Med* 7:623–629. DOI [10.1007/BF02599201](https://doi.org/10.1007/BF02599201)
63. WEARS R. L. (2002). **Advanced Statistics: Statistical Methods for Analyzing Cluster and Cluster-randomized Data**. *Acad Emerg Med* 9:330–341. DOI [10.1197/aemj.9.4.330](https://doi.org/10.1197/aemj.9.4.330)
64. SCHULZ K. F., ALTMAN D. G., MOHER D., FOR THE CONSORT GROUP (2010). **CONSORT 2010 Statement. updated guidelines for reporting parallel group randomised trials**. *BMJ* 340:c332. DOI [10.1136/bmj.c332](https://doi.org/10.1136/bmj.c332)
65. RANDOLPH R. **CONSORT 2010 Checklist**. Verfügbar unter: https://www.elsevier.com/__data/promis_misc/CONSORT-2010-Checklist.pdf
66. MANT D. (2008). **The problem with usual care**. *Br J Gen Pract* 58:755–756. DOI [10.3399/bjgp08X342633](https://doi.org/10.3399/bjgp08X342633)
67. SMELT A. F. H., VAN DER WEELE G. M., BLOM J. W., GUSSEKLOO J., ASSENDELFT W. J. J. (2010). **How usual is usual care in pragmatic intervention studies in primary care? An overview of recent trials**. *Br J Gen Pract* 60:e305-18. DOI [10.3399/bjgp10X514819](https://doi.org/10.3399/bjgp10X514819)

-
68. COCHRANE EFFECTIVE PRACTICE AND ORGANISATION OF CARE REVIEW GROUP (EPOC) (2015). **EPOC Taxonomy**. Verfügbar unter: <https://epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy>
69. BÖHM K., SCHMID A., GÖTZE R., LANDWEHR C., ROTHGANG H. (2013). **Five types of OECD healthcare systems. Empirical results of a deductive classification**. *Health Policy* 113:258–269. DOI [10.1016/j.healthpol.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2013.09.003)
70. MAYHEW A., MCAULEY L., RAMSAY C. **Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group (EPOC). Data Collection Checklist**. Verfügbar unter: <https://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors>
71. DEEKS J. J., HIGGINS J. P. T., ALTMAN D. G., ON BEHALF OF THE COCHRANE STATISTICAL METHODS GROUP (2011). **Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses**. In: HIGGINS J. P. T., GREEN S. (Hrsg) **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, Version 5.1.0 [updated March 2011]
72. AHMED F., FRIEDMAN C., FRANKS A. et al. (2004). **Effect of the Frequency of Delivery of Reminders and an Influenza Tool Kit on Increasing Influenza Vaccination Rates Among Adults With High-risk Conditions**. *Am J Manag Care* 10:698–702.
73. BAKER A. M., MCCARTHY B., GURLEY V. F., YOOD M. U. (1998). **Influenza Immunization in a Managed Care Organization**. *J Gen Int Med* 13:469–475. DOI [10.1046/j.1525-1497.1998.00136.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00136.x)
74. BECK A., SCOTT J., WILLIAMS P. et al. (1997). **A Randomized Trial of Group Outpatient Visits for Chronically Ill Older HMO Members. The Cooperative Health Care Clinic**. *J Am Geriatr Soc* 45:543–549.
75. CHAMBERS C. V., BALABAN D. J., CARLSON B. L., GRASBERGER D. M. (1991). **The Effect Of Micro-computer-Generated Reminders On Influenza Vaccination Rates In A University-Based Family Practice Center**. *J Am Board Fam Med* 4:19–26.
76. HERMIZ O., COMINO E., MARKS G., DAFFURN K., WILSON S., HARRIS M. (2002). **Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease**. *BMJ Online* 325:938.
77. HERRETT E., WILLIAMSON E., VAN STAA T. et al. (2016). **Text messaging reminders for influenza vaccine in primary care: a cluster randomised controlled trial (TXT4FLUJAB)**. *BMJ Open* 6:e010069. DOI [10.1136/bmjopen-2015-010069](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010069)
78. MARKUN S., ROSEMAN T., DALLA-LANA K., STEURER-STEY C. (2018). **Care in Chronic Obstructive Lung Disease (CAROL): a randomised trial in general practice**. *Eur Respir J* 51:1701873. DOI

10.1183/13993003.01873-2017

79. MORAN W. P., NELSON K., WOFFORD J. L., VELEZ R. (1992). **Computer-generated Mailed Reminders for Influenza Immunization. A Clinical Trial.** *J Gen Int Med* 7:535–537.
80. MORAN W. P., NELSON K., WOFFORD J. L., VELEZ R., CASE L. D. (1996). **Increasing Influenza Immunization among High-Risk Patients. Education or Financial Incentive?** *Am J Med* 101:612–620. DOI 10.1016/s0002-9343(96)00327-0
81. MULLOOLY J. P. (1987). **Increasing Influenza Vaccination among High-Risk Elderly: A Randomized Controlled Trial of a Mail Cue in an HMO Setting.** *Am J Public Health* 77:626–627.
82. REGAN A. K., BLOOMFIELD L., PETERS I., EFFLER P. V. (2017). **Randomized Controlled Trial of Text Message Reminders for Increasing Influenza Vaccination.** *Ann Fam Med* 15:507–514. DOI 10.1370/afm.2120
83. SIRIWARDENA N. A., RASHID A., JOHNSON M. R. D., DEWEY M. E. (2002). **Cluster randomised controlled trial of an educational outreach visit to improve influenza and pneumococcal immunisation rates in primary care.** *Br J Gen Pract* 52:735–740.
84. SPAULDING S. A., KUGLER J. P. (1991). **Influenza Immunization. The Impact of Notifying Patients of High-Risk Status.** *J Fam Pract* 33:495–498.
85. TIERNEY W. M., OVERHAGE J. M., MURRAY M. D. et al. (2005). **Can Computer-Generated Evidence-Based Care Suggestions Enhance Evidence-Based Management of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease? A Randomized, Controlled Trial.** *Health Serv Res* 40:477–497. DOI 10.1111/j.1475-6773.2005.00368.x
86. ZWAR N. A., BUNKER J. M., REDDEL H. K. et al. (2016). **Early intervention for chronic obstructive pulmonary disease by practice nurse and GP teams. a cluster randomized trial.** *Fam Pract* 33:663–670. DOI 10.1093/fampra/cmw077
87. FORSETLUND L., BJØRNDAL A., RASHIDIAN A. et al. (2009). **Continuing education meetings and workshops. effects on professional practice and health care outcomes.** *Cochrane Database Syst Rev* 2. DOI 10.1002/14651858.CD003030.pub2
88. KOVACS E., STROBL R., PHILLIPS A. et al. (2018). **Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Implementation Strategies for Non-communicable Disease Guidelines in Primary Health Care.** *J Gen Int Med* 33:1142–1154. DOI 10.1007/s11606-018-4435-5

-
89. McDONALD C. J., HUI S. L., SMITH D. M. et al. (1984). **Reminders to Physicians from an Introspective Computer Medical Record. A Two-Year Randomized Trial.** *Ann Intern Med* 100:130–138. DOI [10.7326/0003-4819-100-1-130](https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-1-130)
90. McDONALD C. J., HUI S. L., TIERNEY W. M. (1992). **Effects of computer reminders for influenza vaccination on morbidity during influenza epidemics.** *MD Comput* 9:304–312.
91. BARTON M. B., SCHOENBAUM S. C. (1990). **Improving Influenza Vaccination Performance in an HMO Setting: The Use of Computer-Generated Reminders and Peer Comparison Feedback.** *Am J Public Health* 80:534–536. DOI [10.2105/AJPH.80.5.534](https://doi.org/10.2105/AJPH.80.5.534)
92. SCHELLING J., THORVALDSSON I., SANFTENBERG L. (2019). **Elektronische Impfmanagementsysteme in der Praxis zur Verbesserung der Impfquoten.** *Bundesgesundheitsbl* 1. DOI [10.1007/s00103-019-02912-2](https://doi.org/10.1007/s00103-019-02912-2)
93. SHEKELLE P. G., STONE E. G., MAGLIONE M. A. et al. (2003). **Interventions that Increase the Utilization of Medicare-Funded Preventive Services for Persons Age 65 and Older.** *RAND*
94. STONE E. G., MORTON S. C., HULSCHER M. E. et al. (2002). **Interventions That Increase Use of Adult Immunization and Cancer Screening Services: A Meta-Analysis.** *Ann Intern Med* 136:641–651.
95. HAMINE S., GERTH-GUYETTE E., FAULX D., GREEN B. B., GINSBURG A. S. (2015). **Impact of mHealth Chronic Disease Management on Treatment Adherence and Patient Outcomes. A Systematic Review.** *J Med Internet Res* 17:e52. DOI [10.2196/jmir.3951](https://doi.org/10.2196/jmir.3951)
96. STOCKWELL M. S., KHARBANDA E. O., MARTINEZ R. A. (2012). **Effect of a Text Messaging Intervention on Influenza Vaccination in an Urban, Low-Income Pediatric and Adolescent Population.** *JAMA* 307:1702–1708. DOI [10.1001/jama.2012.502](https://doi.org/10.1001/jama.2012.502)
97. HAASE N., BETSCH C., RENKEWITZ F. (2015). **Source Credibility and the Biasing Effect of Narrative Information on the Perception of Vaccination Risks.** *J Health Commun* 20:920–929. DOI [10.1080/10810730.2015.1018605](https://doi.org/10.1080/10810730.2015.1018605)
98. BALAKRISHNAN V. S. (2015). **Physicians' recommendation affects HPV vaccination uptake.** *Lancet Oncol* 16:e592. DOI [10.1158/1055-9965.EPI-15-0326](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0326)
99. HSWEN Y., GILKEY M. B., RIMER B. K., BREWER N. T. (2017). **Improving physician recommendations for HPV vaccination: The role of professional organizations.** *Sex Transm Dis* 44:42–47. DOI [10.1097/OLQ.0000000000000543](https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000543)

100. HARRISON N., POEPL W., HERKNER H. et al. (2017). **Predictors for and coverage of influenza vaccination among HIV-positive patients. a cross-sectional survey.** *HIV Med* 18:500–506. DOI [10.1111/hiv.12483](https://doi.org/10.1111/hiv.12483)
101. HO H. J., CHAN Y. Y., IBRAHIM M. A. B., WAGLE A. A., WONG C. M., CHOW A. (2017). **A formative research-guided educational intervention to improve the knowledge and attitudes of seniors towards influenza and pneumococcal vaccinations.** *Vaccine* 35:6367–6374. DOI [10.1016/j.vaccine.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.005)
102. ALTAY M., ATEŞ İ., ALTAY F. A., KAPLAN M., AKÇA Ö., ÖZKARA A. (2016). **Does education effect the rates of prophylactic vaccination in elderly diabetics?** *Diabetes Res Clin Pract* 120:117–123. DOI [10.1016/j.diabres.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.08.002)
103. SQUIRES J. E., SULLIVAN K., ECCLES M. P., WORSWICK J., GRIMSHAW J. M. (2014). **Are multifaceted interventions more effective than single-component interventions in changing health-care professionals' behaviours? An overview of systematic reviews.** *Imp Sci* 9:152.
104. BODENHEIMER T., WAGNER E. H., GRUMBACH K. (2002). **Improving Primary Care for Patients With Chronic Illness. The Chronic Care Model, Part 2.** *JAMA* 288:1909–1914. DOI [10.1001/jama.288.14.1775](https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1775)
105. TANNER M. (2008). **The Grass Is Not Always Greener. A Look at National Health Care Systems Around the World.** *Cato Policy Analysis Paper* 613:1–48.
106. WIKIPEDIA (2019). **Paramedics in the United States.** Verfügbar unter: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=864518729>. Zuletzt geprüft am 07. März 2019.
107. JIMÉNEZ-GARCIA R., LOPEZ-DE-ANDRES A., HERNANDEZ-BARRERA V. et al. (2017). **Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7years follow up study.** *Vaccine* 35:101–108. DOI [10.1016/j.vaccine.2016.11.039](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.039)
108. SHIN H.-Y., CHUNG J. H., HWANG H.-J., KIM T. H. (2018). **Factors influencing on influenza vaccination and its trends of coverage in patients with diabetes in Korea: A population-based cross-sectional study.** *Vaccine* 36:91–97. DOI [10.1016/j.vaccine.2017.11.035](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.035)
109. KLASSING H. M., RUISINGER J. F., PROHASKA E. S., MELTON B. L. (2018). **Evaluation of Pharmacist-Initiated Interventions on Vaccination Rates in Patients with Asthma or COPD.** *J Community Health* 43:297–303. DOI [10.1007/s10900-017-0421-9](https://doi.org/10.1007/s10900-017-0421-9)

-
110. CROCKER-BUQUE T., EDELSTEIN M., MOUNIER-JACK S. (2017). **Interventions to reduce inequalities in vaccine uptake in children and adolescents aged <19 years: a systematic review.** *J Epidemiol Community Health* 71:87–97. DOI 10.1136/jech-2016-207572
111. HARVEY H., REISSLAND N., MASON J. (2015). **Parental reminder, recall and educational interventions to improve early childhood immunisation uptake: A systematic review and meta-analysis.** *Vaccine* 33:2862–2880. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.04.085
112. WIKIPEDIA (2019). **Ceiling-Effekt (Pharmakologie).** *Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=179031407>*. Zuletzt geprüft am 26. Februar 2019.
113. WIKIPEDIA (2019). **Deckeneffekt.** *Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=179030408>*. Zuletzt geprüft am 01. März 2019.
114. KRIEGER J. W., CASTORINA J. S., WALLS M. L., WEAVER M. R., CISKE S. (2000). **Increasing Influenza and Pneumococcal Immunization Rates: A Randomized Controlled Study of a Senior Center-Based Intervention.** *Am J Prev Med* 18:123–131.
115. MARSHALL G. S., HAPPE L. E., LUNACSEK O. E. et al. (2007). **Use of Combination Vaccines Is Associated With Improved Coverage Rates.** *Pediatr Infect Dis J* 26:496–500. DOI 10.1097/INF.0b013e31805d7f17
116. SMITH D. R., VAN CLEAVE B. (2012). **Influenza Vaccination as a Condition of Employment for a Large Regional Health Care System.** *WJM* 111:68–71.
117. MA C., LI F., ZHENG X. et al. (2015). **Measles vaccine coverage estimates in an outbreak three years after the nation-wide campaign in China: implications for measles elimination, 2013.** *BMC Infect Dis* 15:23. DOI 10.1186/s12879-015-0752-z
118. DIE SCHWENNINGER KRANKENKASSE (2019). **Gesundheit 2019 - Bevölkerungsrepräsentative Umfrage zum Thema Impfen.** *Verfügbar unter: http://presse.die-schwenninger.de/fileadmin/presse/user_upload/Studien/SKK_190214_Umfrage_Impfen_PDF_Web.pdf*
119. STERNE J. A. C., EGGER M., MOHER D., ON BEHALF OF THE COCHRANE BIAS METHODS GROUP (2011). **Chapter 10: Addressing reporting biases. 10.4 Detecting reporting biases.** In: HIGGINS J. P. T., GREEN S. (Hrsg) **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, Version 5.1.0 [updated March 2011]
120. PITTLER M. H., BLÜMLE A., MEERPOHL J. J., ANTES G. (2011). **CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design.** *Dtsch med Wochenschr* 136:e20-e23. DOI 10.1055/s-0031-1272980

Literatur

121. SHAMSEER L (2019). **PRISMA German checklist**. Verfügbar unter: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20checklist.pdf>. Zuletzt geprüft am 11. Februar 2019.
122. SANFTENBERG L., BROMBACHER F., SCHELLING J. ET AL. (2019). **Increasing influenza vaccination rates in people with chronic illness - a systematic review of measures in primary care**. *Dtsch Arztebl Int* 116:645–52. DOI: [10.3238/arztebl.2019.0645](https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0645)
123. BROMBACHER F., SANFTENBERG L., KLUG S.J. ET AL. (2021). **Impfen gegen Influenza – Internationale Bestandsaufnahme und Perspektiven für Deutschland**. *ZEFQ* 161: 42-49. DOI: [10.1016/j.zefq.2021.01.007](https://doi.org/10.1016/j.zefq.2021.01.007)