

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Medizinischen Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Leiter: Professor Dr. med. Thomas Löscher)

Verbesserung der Impfcompliance bei Reisenden durch Recall-System

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

vorgelegt von
Susanna Menckhoff
aus München
2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Professor Dr. med. Hans Dieter Nothdurft

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. St. Odenbreit
Priv. Doz. Dr. med. A. Holzinger

Dekan: Professor Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.Juli 2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Immunologische Grundlagen der erworbenen Immunität	3
1.1.1	Das T-Zellsystem und seine Bedeutung für Schutzimpfungen	4
1.1.2	Das B-Zellsystem	5
1.1.3	Der Begriff des immunologischen Gedächtnisses	6
1.2	Prinzipien der Impfung	7
1.2.1	Aktive Immunisierung	7
1.2.2	Passive Immunisierung	8
1.3	Impfstoffarten	10
1.3.1	Lebendimpfstoffe	10
1.3.2	Totimpfstoffe	11
1.3.3	Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe	13
1.3.4	Kombinationsimpfstoffe	13
1.4	Die einzelnen Hepatitis-Impfstoffe	14
1.4.1	Der Hepatitis A-Impfstoff	14
1.4.2	Der Hepatitis B-Impfstoff	17
1.4.3	Der Hepatitis AB-Impfstoff	21
2	Problemstellung und Zielsetzung	23
2.1	Der Compliance-Begriff	23
2.2	Complianceverhalten von Reisenden	24
2.3	Verbesserung der Compliance durch Recall-Maßnahmen	27
3	Material und Methoden	30
3.1	Studiendesign	30
3.2	Studienpopulation	32
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	34
3.2.2	Verteilung der Studienteilnehmer auf die einzelnen Hepatitis-Impfungen	35
3.3	Studienverlauf	37
3.4	Datenerhebung	38
4	Ergebnisse	40
4.1	Auswertung der Hepatitis AB und B Impfgruppe	40
4.1.1	Impftermin Tag 28	40
4.1.2	Impftermin Tag 180	43
4.2	Auswertung der Hepatitis A Impfgruppe	47
4.3	Auswertung der telefonischen Befragung	50
5	Diskussion	52

5.1	Bedeutung der eigenen Ergebnisse.....	52
5.2	Eigene Ergebnisse im Zusammenhang mit Recall-Studien.....	58
5.3	Fehlermöglichkeiten.....	61
6	Zusammenfassung.....	64
7	Literaturverzeichnis.....	68
8	Anhang.....	74
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	77
10	Danksagung.....	78
11	Lebenslauf.....	79

1 Einleitung

Weltweit stellen Infektionskrankheiten die häufigste Todesursache des Menschen dar.

Die vergangenen Jahrzehnte haben die unbestreitbare Einsicht gebracht, dass der Großteil der Infektionskrankheiten besser durch präventive als durch therapeutische Maßnahmen beherrschbar ist.

In den letzten einhundert Jahren konnte der allgemeine Gesundheitszustand durch hygienische Maßnahmen und die Einführung von Impfungen entscheidend verbessert und die Todesrate durch Infektionskrankheiten gravierend gesenkt werden. Ganz besondere Bedeutung kommt hierbei der Möglichkeit der Durchführung von Impfungen zu, deren Entwicklung zu Beginn des letzten Jahrhunderts in rasanten Schritten vollzogen wurde.

Da die aktive Immunisierung nicht nur einen Individualschutz vermittelt, sondern bei genügend hoher Durchimpfungsrate innerhalb einer Population meist auch die Inzidenz bei Nichtgeimpften senken kann, liefert sie den entscheidenden Beitrag zur Eliminierung einer Infektionskrankheit, sofern der Mensch einziger Wirt ist. Besonders eindrucksvoll zeigt sich die Effektivität dieser präventiven Maßnahme an dem Beispiel der weltweit durchgeführten Pockenimpfung, mit deren Hilfe die Ausrottung der Pocken 1979 von der Weltgesundheitsorganisation verkündet wurde. Durch diese historische Leistung der Ausrottung einer lebensgefährlichen Infektionskrankheit, wird das gesundheitspolitische Potential von Impfungen mehr als deutlich demonstriert.

1.1 Immunologische Grundlagen der erworbenen Immunität

Grundsätzlich lassen sich die vom menschlichen Immunsystem geleisteten Abwehrmechanismen gegen Mikroorganismen in zwei Formen einteilen. Zum einen in die unspezifische, angeborene Resistenz (natürliche Immunität), hierzu gehören z.B. das Komplementsystem, natürliche Killerzellen und die zur Phagozytose befähigten Zellen. Zum anderen in die spezifische, erworbene (adaptive) Immunität, zu deren Merkmalen die durch B- und T-Zellrezeptoren vermittelte Spezifität, die Fähigkeit zur Unterscheidung von „selbst“ und „nicht-selbst“ und die Gedächtnisfunktionen zählen. Im Zusammenhang der spezifischen Förderung von Immunreaktionen durch Impfungen, wird hier auf die adaptive Form der Abwehr eingegangen, die sich phylogenetisch später auf der angeborenen aufgebaut hat und vielfach darauf zurückgreift [31].

1.1.1 Das T-Zellsystem und seine Bedeutung für Schutzimpfungen

Die spezifischen Immunreaktionen auf zellulärer Ebene werden durch die im Thymus gebildeten T-Zellen vermittelt, die entweder CD 4- oder CD 8-Moleküle exprimieren. Die CD 4+-T-Zellen, auch als T-Helferzellen bezeichnet, haben hauptsächlich immunregulatorische Funktionen und produzieren nach Antigenkontakt eine Vielzahl von hormonähnlichen Botenstoffen, sogenannten Lymphokinen. Innerhalb der T-Helferzellen, können zwei Subtypen, die TH1- und TH2-Zellen unterschieden werden. Die TH1-Zellen sind an Typ IV-Immunreaktionen der verzögerten Überempfindlichkeit (Tuberkulinreaktion) beteiligt, sie produzieren Interleukin 2 (IL-2) und Gammainterferon und spielen eine Rolle bei der Makrophagen-Aktivierung. Die TH2-Zellen sind von entscheidender Bedeutung für die Reifung von B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und werden so vermehrt gebildet, wenn eine große Menge an IgG-Antikörpern benötigt wird, wie z.B. bei der Tetanusschutzimpfung. Sie bilden eine Reihe anderer Interleukine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10). Die CD 8+-Zellen heißen auch zytotoxische T-Zellen und ihre Hauptaufgabe liegt darin, diejenigen Zellen im Körper, die fremde Genprodukte exprimieren, zu identifizieren und zu zerstören. Sie spielen also bei viralen Infekten und auch bei gewissen bakteriellen Erkrankungen, mit sich intrazellulär vermehrenden Bakterien, eine besondere Rolle [59].

T-Zellen sind im Gegensatz zu B-Zellen nicht in der Lage, freie oder als Bestandteile von Antigenen umherschwimmende Epitope zu erkennen. Dies wird erst möglich wenn diese Epitope zusammen mit HLA(MHC)-Antigenen auf der Oberfläche von Zellen präsentiert werden (sog. T-Zell-Restriktion). Die MHC (major histocompatibility complex)-Moleküle gehören zur Superfamilie der Immunglobuline und T-Zellrezeptoren und lassen sich in zwei Klassen, MHC-Klasse-I und MHC-Klasse-II, einteilen.

Die MHC-Klasse-I-Moleküle kommen auf praktisch allen Körperzellen vor und sind dafür verantwortlich, dass intrazelluläre Antigene, also im Inneren einer Zelle selbst synthetisierte Proteine wie sie bei einer Virusinfektion vorkommen, in kurze Stücke zerlegt und geeignete Abschnitte an die Zelloberfläche geschleust werden. Hier sind spezifische CD 8+-Zellen in der Lage, die so präsentierten Antigene zu erkennen.

Bei extrazellulären Antigenen, wie Bakterienbestandteilen, die zuvor mittels Phago- oder Endozytose durch proteolytische Spaltung erzeugt wurden, sorgen MHC-Klasse-II-Moleküle für eine entsprechende Antigenpräsentation an der Zelloberfläche. Die entstandenen MHC-Klasse-II-Peptid-Komplexe dienen so als Liganden für die spezifischen CD 4+-T-Zellen.

Die Erkenntnis, dass die einzelnen Subtypen der immunologisch kompetenten T-Zellen Fremdproteine unterschiedlicher Herkunft identifizieren, hat Auswirkungen auf die immunologischen Reaktionen bei Schutzimpfungen. Bei der Unterscheidung zwischen

Lebend- und Totimpfstoffen kann auch eine Differenzierung bezüglich der jeweiligen Antigenvarianten vorgenommen werden. Da Totimpfstoffe vom Immunsystem nur als extrazelluläre Antigene erkannt werden, bleibt die Bildung von zytotoxischen CD 8+-Zellen aus und es kommt lediglich zu einer Aktivierung von CD 4+- und B-Zellen. Im Gegensatz dazu, werden von den in Lebendimpfstoffen enthaltenen zwar abgeschwächten, aber noch vermehrungsfähigen Erregern (BCG, Viren) auch intrazelluläre Antigene gebildet und so auch eine Induktion von CD 8+-Zellen herbeigeführt [59].

Dieser Umstand ist vermutlich für den längeren und besseren Schutz von Lebend- gegenüber Totimpfstoffen verantwortlich zu machen.

1.1.2 Das B-Zellsystem

Die B-Zellen verleihen dem Organismus eine humorale Immunität, indem sie ihre immunologischen Rezeptoren, die der chemischen Klasse der Globuline angehören und deswegen auch als Immunglobuline bezeichnet werden, an die umgebende Flüssigkeit abgeben. Sie stellen die Vorläuferzellen der antikörperproduzierenden Plasmazellen dar und tragen nach erfolgtem Rearrangement auf ihren Membranen als Rezeptoren bereits Kopien der später in großen Mengen produzierten, spezifischen Immunglobuline. Kommt es nach Antigenkontakt (siehe unten) zu einer Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen, die durch klonale Vermehrung der das passende Paratop tragenden Zelle entstehen, entlassen diese das Paratop nun als Teil der von ihnen sezernierten Immunglobuline (Antikörper) in die Umgebung [31]. Die B-Zellen erkennen im Unterschied zu T-Zellen nur lösliche Antigene, die nicht nur aus Proteinen, sondern auch aus Nukleinsäuren oder Polysacchariden bestehen können. Bei diesen Antigenen muss zwischen T-Zell-abhängigen und T-Zell-unabhängigen unterschieden werden.

Die T-Zell-unabhängigen Antigene zeichnen sich durch Epitope aus, die ein vielfaches, regelmäßiges Muster tragen, wie es bei bestimmten Polysacchariden vorkommt. Solche Polysaccharide finden sich in den Kapselstrukturen vieler Bakterien, und ermöglichen den B-Zellen ohne Anwesenheit von MHC-restringierten T-Helferzellen die Reifung zu antikörpersezernierenden Plasmazellen. Bei dieser Art der Immunantwort wird überwiegend IgM gebildet und es wird kein B-Zell-Gedächtnis aufgebaut. Spezifische Antikörper gegen die meisten Polysaccharide können erst nach dem 18. Lebensmonat vom menschlichen Körper gebildet werden [59].

Im allgemeinen genügt der Kontakt eines B-Zellrezeptors mit dem passenden Epitop nicht, um die Proliferation der B-Zellen auszulösen, in diesem Fall sind weitere T-Zell-vermittelte Signale nötig und man spricht von T-Zell-abhängigen Antigenen. Bei der Immunisierung mit

Protein-Antigenen (z.B. Tetanustoxoid) werden die auf B-Zellen gebildeten Antigen-MHC-Komplexe von T-Helferzellen erkannt und setzen daraufhin Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für B-Zellen (z.B. IL-2, IL-4, IL-5, IL-6) frei. Erst dadurch wird ein Klassensprung (switch) von IgM nach IgG und IgA ausgelöst, es kommt zur Bildung von Memory-Zellen und einer wesentlichen Steigerung der Antikörperaffinität [31].

Die Tatsache, dass nach dem Kontakt mit T-Zell-abhängigen Epitopen eine langanhaltende Immunität durch Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses induziert wird, macht sie für die Herstellung von Impfstoffen sehr bedeutend.

Reine Polysaccharidimpfstoffe können zwar die Bildung protektiver Antikörper induzieren, sie führen im Gegensatz zu Protein-Antigenen jedoch nicht zur Stimulation einer T-Zellantwort (keine Prozessierung über das MHC II- und MHC I-System) und liefern so nur eine Schutzwirkung von begrenzter Dauer; ein Booster-Effekt bei Wiederimpfung bleibt aus [41]. Um Polysaccharidimpfstoffe zu verbessern, werden die an sich nur schwach immunogenen Polysaccharide an Eiweißmoleküle gekoppelt (sogenannte Konjugatimpfstoffe) und so statt einer T-Zell-unabhängigen eine T-Zell-abhängige Immunreaktion erzeugt [29]. Die Immunogenität der modernen Konjugatimpfstoffe ist so hoch, dass selbst junge Säuglinge spezifische IgG-Antikörper in schützender Konzentration bilden können [59].

1.1.3 Der Begriff des immunologischen Gedächtnisses

Im Idealfall kommt es im menschlichen Körper nach Auseinandersetzung mit einem Infektionserreger zu einer langdauernden, mitunter lebenslangen Immunität. Diese wird nur erzeugt, wenn es zuvor zur Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses gekommen ist, was auch das Ziel jeder aktiven Immunisierung darstellt. Während einer frischen Immunreaktion (Primärantwort) werden die aktivierten Lymphozyten größtenteils zu Plasmazellen ausdifferenziert, ein kleiner Teil jedoch entwickelt sich zu langlebigen Gedächtniszellen (memory cells), die das relevante Paratop tragen. Die Lebensdauer der Memory-Zellen beträgt mindestens 5-6 Jahre, so dass sie meist noch im Körper vorhanden sind, wenn sich keine spezifischen Antikörper mehr nachweisen lassen. Bei einem erneuten Kontakt des Organismus mit dem gleichen Antigen werden durch die schneller aktivierten Gedächtniszellen die notwendigen Immunprodukte einfacher und rascher mobilisiert, die ganze Immunantwort verläuft stark beschleunigt (sekundäre Immunantwort) ab und der Körper ist vor einem erneuten Ausbruch der Erkrankung geschützt.

Die Entwicklung der B-Memory-Zellen findet unter dem Einfluss von sogenannten folliculären, dendritischen Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten statt. Diese Zellen

sind in der Lage Antigen-Antikörper-Komplexe über Jahre hinweg auf ihren Membranen zu „konservieren“. Durch somatische Mutation nimmt die Affinität der B-Zell-Rezeptoren während der Reifung der Gedächtniszellen in den Keimzentren ständig zu, so dass mit jeder Booster-Gabe auch die Affinität der gebildeten Antikörper gesteigert wird, sofern es sich um T-Zell-abhängige Antigene handelt [59].

In der Regel sind Lebendimpfstoffe für die Entwicklung eines tragfähigen immunologischen Gedächtnisses effizienter als Totimpfstoffe. Bei inaktivierten Impfstoffen ist für den Aufbau eines langjährigen Schutzes eine mehrmalige Gabe zu bestimmten Zeitpunkten (Grundimmunisierung) notwendig, während bei Lebendimpfstoffen oft eine einmalige Impfung ausreicht.

1.2 Prinzipien der Impfung

1.2.1 Aktive Immunisierung

Im allgemeinen stellt die aktive Immunisierung eine harmlose, aber sehr effektive Maßnahme der Auseinandersetzung zwischen dem Immunsystem des Wirtsorganismus und dem jeweiligen Pathogen, gegen das ein Schutz aufgebaut werden soll, dar.

Grundlegende Voraussetzung für diese Art der Impfung ist ein intaktes Immunsystem des Wirtsorganismus.

Bei der aktiven Impfung (Vakzination) wird eine körpereigene Immunantwort erzeugt, indem eine natürliche Infektion nachgeahmt wird. Zu diesem Zweck verabreicht man dem Organismus auf oralem oder parenteralem Weg einen Impfstoff, der entweder lebende, vermehrungsfähige, jedoch abgeschwächte, ganze Erreger (Lebendimpfstoff) oder abgetötete (inaktivierte) Erreger bzw. –bestandteile enthält.

Dadurch wird eine meist für Jahre bis Jahrzehnte anhaltende Immunität aufgebaut, die ihre volle Schutzwirkung allerdings erst nach einer gewissen Latenzzeit von mehreren Tagen bis Wochen entwickelt.

Die Hauptanforderung, die ein erfolgreicher Impfstoff erfüllen muss, ist die Induktion eines ausreichend hohen protektiven Antikörper-Titers im Immunsystem des Impflings. Diese Immunantwort umfasst immunologische Gedächtniszellen, sowohl der T-Zell als auch der B-Zell-Reihe, die den Wirtsorganismus befähigen, bei einer erneuten Begegnung mit dem selben Pathogen in effektiver Weise, d.h. durch gesteigerte und beschleunigte Antikörperproduktion, zu reagieren.

Diese Antikörper gehören ebenso wie nach natürlicher Infektion der IgG-Klasse im Serum an, in manchen Fällen, wie etwa der Impfung mit oralen Typhusimpfstoff, auch der sekretorischen IgA-Antikörperklasse.

Sie sind in der Lage, Viren und Toxine zu neutralisieren, unter Mithilfe von Komplementfaktoren Bakterien zu zerstören und begünstigen durch ihre opsonierende Wirkung die Phagozytose von Erregern. Antikörper, die gegen Viren gebildet werden, wirken neutralisierend, indem sie eine Bindung mit Oberflächenproteinen der Viren eingehen und so den Kontakt zwischen Virus und Virusrezeptor der Zielzelle unterbinden und damit das Eindringen des Erregers in die Zielzelle unmöglich machen [31].

Da die durch die Impfung induzierten Antikörper nur eine begrenzte Lebensdauer haben und als Proteine vom eigenen Organismus abgebaut werden, ist die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses von großer Bedeutung. Dieses ist dafür verantwortlich, dass auch nach dem Verschwinden der spezifischen Antikörper bei Erregerkontakt oder erneuter Impfung sehr rasch wieder eine ausgeprägte spezifische Immunantwort resultiert (Boostereffekt). Die Mehrheit der Impfstoffe ist in der Lage ein solches immunologisches Gedächtnis zu induzieren; Voraussetzung hierfür ist die Immunisierung mit T-Zell-abhängigen Antigenen um die für diesen Vorgang entscheidenden T-Helferzellen zu aktivieren.

Nach Abschluss der Impfung kann das quantitative Ausmaß der Antikörperbildung bestimmt werden, das in den meisten Fällen als indirektes Maß für den Impferfolg dient.

Eine Ausnahme bildet z.B. die Pertussisimpfung, nach deren Durchführung von der Höhe des Serum-Antikörper-Titers nicht zwangsläufig auf das Schutzausmaß geschlossen werden kann [33].

1.2.2 Passive Immunisierung

Unter gewissen Umständen ist sofortiger Schutz gegen eine spezifische Infektion dringend erforderlich. Da bei der aktiven Immunisierung erst ein bis zwei Wochen nach der Impfung geeignete Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Verabreichung von spezifischen vorgeformten Antikörpern menschlichen oder tierischen Ursprungs dann indiziert, wenn eine potentielle Krankheitsexposition kürzlich stattgefunden hat bzw. in naher Zukunft erwartet werden muss. Durch diese Maßnahme können Toxine neutralisiert, eine akute Infektion verhindert, oder wenigstens ihr klinischer Verlauf abgemildert werden.

Durch parenterale Übertragung dieser speziellen Immunglobuline auf den Impfling wird diesem eine Leihimmunität verliehen. Diese Immunglobuline stammen von erwachsenen Spendern mit erhöhten, spezifischen Antikörpertitern, die zuvor durch eine aktive Auseinandersetzung mit dem Antigen, entweder durch Immunisierung oder durch natürliche Infektion, aufgebaut wurden.

Wenn möglich werden humane Immunglobulinpräparationen verwendet, da sie im Gegensatz zu den heterologen Seren, die aufgrund ihres Fremdproteins ein hohes Sensibilisierungspotential besitzen und zudem vom menschlichen Organismus schneller abgebaut werden, besser verträglich und wiederholt anwendbar sind.

Nach der Gabe von humanen Immunglobulinen kommt es nur in seltenen Fällen (1:100 000) zu Nebenwirkungen wie Fieber, Myalgien, Blutdruckschwankungen oder Tachykardien. Besonders gefährdet sind dabei vor allem Personen mit selektivem IgA-Defekt. Ist eine solche Unverträglichkeit in der Vergangenheit aufgetreten, ist eine erneute Verabreichung kontraindiziert.

Heterologe Antiseren dürfen nur nach strengster Indikationsstellung eingesetzt werden.

Die Sensibilisierungsgefahr durch das artfremde Protein ist beträchtlich und kann nach 6-13 Tagen eine Serumkrankheit mit Fieber, Urtikaria, Arthritiden, Neuritiden und Nephritis auslösen. Nach erneuter Gabe eines Antiserums der gleichen Tierart kann ein anaphylaktischer Schock resultieren [30].

Die Schutzwirkung setzt bei intramuskulärer Verabreichung der Hyperimmunglobuline nach wenigen Stunden und bei intravernöser Gabe sofort ein und erreicht nach 48 bis 72 Stunden ihren maximalen Serum-Antikörperspiegel [33].

Der Schutz ist in Abhängigkeit von der applizierten Menge auf wenige Wochen bis maximal zwei bis drei Monate beschränkt und hält nur solange vor, bis der Organismus des Impflings die übertragenen Fremdproteine abgebaut hat. Hierbei beträgt die Halbwertszeit von IgG etwa 20 Tage und ist bei IgA noch geringer [30].

Da keine aktive Auseinandersetzung mit dem entsprechenden Antigen stattgefunden hat, wird kein immunologisches Gedächtnis aufgebaut und nach Abklingen des passiven Schutzes ist der Organismus genauso ungeschützt wie zuvor.

Nach einer Immunglobulingabe dürfen über einen Zeitraum von drei Monaten keine Lebendimpfungen vorgenommen werden, da die verabreichten neutralisierenden Antikörper den Impferfolg gefährden würden.

Umgekehrt sollten innerhalb von zwei Wochen nach der Durchführung einer Lebendimpfung keine Immunglobuline verabreicht werden, damit die den Schutz induzierende Vermehrung der Impfviren nicht unterbunden wird.

Auf die Immunogenität inaktivierter Impfungen haben Immunglobuline keine Auswirkung. Bei simultaner Gabe sollte jedoch auf unterschiedliche Injektionsstellen geachtet werden [59].

1.3 Impfstoffarten

1.3.1 Lebendimpfstoffe

Diese bestehen aus lebenden, attenuierten Mikroorganismen (Bakterien oder Viren), die noch in der Lage sind sich im Wirtsorganismus zu replizieren. Das Ziel der Attenuierung liegt in der Herstellung einer veränderten Lebensform der Bakterien oder Viren, die das natürliche Verhalten des Erregers imitiert ohne wesentliche Krankheitssymptome hervorzurufen. Diese Impfstoffe sind in ihrer Pathogenität zwar abgeschwächt und führen zu keiner klinischen oder nur sehr schwachen Manifestation der betreffenden Infektion, aber noch im Besitz ihrer immunogenetischen Eigenschaften.

In den meisten Fällen zeigen die Lebendimpfstoffe eine signifikant höhere Immunogenität als inaktivierte Impfstoffe, da die natürliche Infektion nahezu perfekt imitiert wird und eine größere Ausdehnung an immunologischem Ansprechen, sowohl der humoralen (B-Zellen) als auch der zellulären (CD 8+ und CD 4+ T-Zellen) Abwehr, hervorgerufen wird.

Fast immer ist die Gabe einer einzelnen Dosis, die nur eine relativ geringe Erreger-Menge enthält, ausreichend um einen langanhaltenden, teilweise sogar lebenslangen Schutz zu erzielen, und macht so ihre Anwendung kostengünstig [33].

Der größte Nachteil dieser Impfstoffklasse jedoch, besteht in einem potentiellen Rückfall der attenuierten Vakzine in die natürliche Virulenz via Rückmutation oder der Möglichkeit des Einbaus ihrer Nukleinsäuren in das Genom des Wirtsorganismus. Damit verbundenen ist die Gefahr beim Empfänger der Impfung oder ungeschützten Kontaktpersonen eine symptomatische Infektion auszulösen, die der durch wilde Viren verursachten Krankheit sehr ähnelt.

Für eine ganze Reihe von Patienten ist die Anwendung von Lebendimpfstoffen kontraindiziert, zu diesem Personenkreis gehören u.a. immundefiziente bzw. –supprimierte, sowie akut erkrankte Patienten und Schwangere. Generell sollte vor Verabreichung eine sorgsame Impfabwägung stattfinden.

Wenn möglich sollten unterschiedliche Lebendimpfungen zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt werden. Gelingt dies nicht, muss mit der Gabe eines anderen Impfstoffs mit vermehrungsfähigen Erregern mindestens vier Wochen gewartet werden, da Viruslebens-

und der BCG-Impfstoff eine Interferonbildung induzieren und so der Erfolg einer kurz darauf durchgeführten Lebendimpfung gefährdet wäre. Eine Ausnahme hierbei bilden der Gelbfieber- und der Typhuslebendimpfstoff. Nach der Gabe des ersteren ist lediglich ein Impfabstand von 14 Tagen einzuhalten und die Verabreichung von abgeschwächten, vermehrungsfähigen *Salmonella-typhi*-Bakterien macht keine Impfpause erforderlich. Zwischen der Durchführung von Lebend- und Totimpfungen müssen keine Zeitabstände eingehalten werden [30].

1.3.2 Totimpfstoffe

Die Impfstoffe dieser Klasse zeichnen sich durch verschiedenen Präparationen aus, denen gemeinsam ist, dass sie keine vermehrungsfähigen Viren oder Bakterien mehr enthalten. Es findet eine Unterscheidung in Vollkeim-, Toxoid-, und Spalt- oder Subunitimpfstoffe statt. Diese Impfstofftypen bedürfen einer höheren Quantität an Antigenen als Lebendimpfstoffe um eine adäquate immunologische Antwort hervorzurufen, die im allgemeinen durch B-Zellen und CD 4+ T-Zellen vermittelt wird.

Bei der Herstellung der meisten Impfstoffe dieser Klasse ist die Zugabe von Immunmodulatoren, so genannten Adjuvantien, meist bestehend aus Aluminium-hydroxid oder -phosphat, erforderlich. Hierdurch wird die Antigenpräsentation verbessert und der stimulierende Effekt wird durch eine Antigen depotformation verlängert [33].

Um eine langanhaltende Immunität aufzubauen, ist bei der Großzahl dieser Impfstoffe eine aus mehreren Dosen bestehende Grundimmunisierung erforderlich, die von periodischen Auffrischimpfungen gefolgt werden muss, um diese Immunität aufrechtzuerhalten. Diese Tatsache und die Notwendigkeit einer hohen Antigenkonzentration innerhalb der einzelnen Dosen, macht die Anwendung von Totimpfstoffen relativ kostenintensiv.

Bei diesen Impfstoffen sollten die Impfdosen nicht vor Ablauf der empfohlenen Impfintervalle verabreicht werden, da sonst eine suboptimale Immunantwort resultieren kann.

Für den klinischen Alltag gilt als Richtlinie für die Gültigkeit einer Impfdosis, dass das empfohlene Impfintervall nicht um mehr als vier Tage unterschritten werden sollte (mit Ausnahme der Tollwut-Impfung) [33].

Der Hauptvorteil aller Totimpfstoffe liegt in ihrem höheren Sicherheitsprofil, da sie nicht mehr über die Möglichkeit der Antigen-Vermehrung verfügen und somit eine pathologische Rückartung innerhalb des Impforganismus ausgeschlossen werden kann.

Zwischen Impfungen mit unterschiedlichen inaktivierten Impfstoffen müssen grundsätzlich keine Zeitabstände eingehalten werden. Auch auf die Durchführung von Lebendimpfungen hat die Gabe von Totimpfstoffen keinen zeitlichen Einfluss.

In Tabelle 1 findet sich eine Übersicht von wichtigen Lebend- und Totimpfstoffen [59].

Tabelle 1: Wichtige Lebend- und Totimpfstoffe im Überblick

Lebendimpfstoffe		Totimpfstoffe	
Einzelimpfstoffe	Kombinationsimpfstoffe	Einzelimpfstoffe	Kombinationsimpfstoffe
Tuberkulose (BCG)	Masern-Mumps (MM)	Diphtherie (D) (d)	DT, Td; DTP, DTPa
Typhus	Masern-Mumps-Röteln (MMR)	Tetanus (T)	DT-, DTP(PA)-Hib
Cholera		Pertussis (P) (Pa)	IPV-DTPa-Hib
Poliomyelitis (OPV) (Sabin)		Pneumokokken	Hep A/B
Masern		Menigokokken	Hep A/Typhus
Mumps		Haemophilus influenzae b (Hib)	Hep B/Hib
Röteln		Cholera	
Varizellen-Zoster (VZV)		Typhus	
Gelbfieber		Poliomyelitis (IPV) (Salk)	
Rotavirus-Enteritis		Tollwut	
		Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)	
		Influenza (Flu)	
		Hepatitis A (Hep A)	
		Hepatitis B (Hep B)	

1.3.3 Biotechnologisch hergestellte Impfstoffe

Diese Subunit- oder Splitvakzinen enthalten im Gegensatz zu den vollständigen Parasiten nur diejenigen Antigene des Originalorganismus, die an der schützenden Immunreaktion beteiligt sind. Voraussetzung für die Herstellung ist deshalb, dass eine eindeutige Identifizierung der verantwortlichen Antigene vorgenommen werden kann.

Diese werden nicht direkt aus den Erregern gewonnen, sondern aus Pro- oder Eukaryonten, die durch Einbau des entsprechenden Gens die Antigene produzieren.

Pionier dieser Impfstoffklasse ist der Hepatitis-B-Impfstoff der 2. Generation, der aus genetisch veränderten Hefezellen gewonnen wird. Zu diesem Zweck wurde in Zellen von *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe) ein Expressionsplasmid eingebracht, das das Gen für das Oberflächenprotein des Hepatitis B-Virus, HBs-AG, enthielt und so die Hefezellen in der Lage waren HBs-Ag zu exprimieren. Somit wird eine Infektionsgefahr über evtl. verschleppte Viren, wie sie beim Impfstoff der 1. Generation, der als Extraktimpfstoff aus dem HBs-Ag-reichen Serum von chronisch Infizierten gewonnen wurde, gegeben war, ausgeschlossen [30].

Die biotechnologisch hergestellten Impfstoffe bedürfen wie die Totimpfstoffe der Zugabe von Adjuvantien, um ihre Immunogenität zu verbessern.

Die Herstellung und Reinigung der biotechnologischen Vakzine, auch als rekombinante Totimpfstoffe bezeichnet, ist aufwendig, wodurch sich die relative Kostenintensität begründet.

Die Anwendung ist sicher, aber nicht immer zuverlässig, da diese Splitimpfstoffe nur Teile des Originalorganismus enthalten und im Fall einer Infektion mit Erregervarianten mit veränderten Antigenen eine potentielle Umgehung der Impfmunität resultieren kann.

1.3.4 Kombinationsimpfstoffe

Kombinationsimpfstoffe bestehen aus zwei oder mehr unterschiedlichen Vakzinen, die in einem Präparat zusammengefasst werden, wobei eine generelle Trennung zwischen Lebend- und Totimpfstoffen stattfindet (vgl. Tabelle 1).

Diese polyvalenten Präparate finden vorwiegend in der routinemäßigen Immunisierung von Kindern und Jugendlichen Anwendung. Sie bieten durch gezielten Einsatz nicht nur die Möglichkeit die Zahl der erforderlichen Impftermine und somit die Zahl der Injektionen deutlich zu vermindern, sondern ermöglichen vor allem einen rechtzeitigen Abschluss der für Säuglinge und Kleinkinder empfohlenen Impfserien.

Da sie sich durch bessere Anwendbarkeit und einen höheren Komfort für den Impfling auszeichnen und somit auch die Compliance gegenüber Impfungen deutlich erhöhen, erhält die Entwicklung von neueren Kombinationsimpfstoffen, wie z.B. dem Hepatitis A/B-, dem Hepatitis A/Typhus- oder dem Hepatitis B/Haemophilus Influenzae Typ b-Impfstoff, zunehmend an Gewicht.

Das Immunsystem ist durch seine klonale Natur bzw. die hohe Spezifität der Immunzellen für individuelle Antigene in der Lage eine gleichzeitige und gleichwertige Stimulation verschiedener Immunantworten zu verkräften. Gerade durch die simultane Verabreichung mehrerer Impfstoffe wird ein positiver Effekt auf die Immunantwort ausgeübt, da die zu Beginn gebildeten unspezifischen Lymphokine sich addieren und somit eine verstärkte Wirkung zeigen [59].

1.4 Die einzelnen Hepatitis-Impfstoffe

Da in der vorliegenden Studie ausschließlich die Impfcompliance im Zusammenhang mit Hepatitis-Impfungen untersucht wurde, wird an dieser Stelle gesondert auf sie eingegangen.

1.4.1 Der Hepatitis A-Impfstoff

Dieser Impfstoff ist seit 1992 in Deutschland zugelassen und es handelt sich dabei um einen aktiven Totimpfstoff, für dessen Herstellung diverse Hepatitis-A-Virus (HAV)-Stämme verwendet werden, deren Anzüchtung auf menschlichen diploiden Zellen erfolgt. Anschließend wird das Virus gereinigt, mittels Formaldehyd inaktiviert und zur Steigerung der Immunogenität an Aluminiumhydroxid adsorbiert.

Ein anderer Impfstoff, der allerdings in Deutschland nicht zugelassen ist, enthält inaktiviertes Hepatitis A-Virus, dem als Adjuvans immunstimulierende, rekonstituierte Influenzavirosomen, beigefügt wurden.

Für die in Deutschland zugelassenen Impfstoffe (Havrix, VAQTA) sind im Rahmen der Grundimmunisierung zwei Impfungen im Abstand von sechs bis zwölf Monaten erforderlich. Die Impfung sollte bevorzugt intramuskulär in den Musculus deltoideus verabreicht werden, eine gluteale Injektion ist wegen einer potentiellen suboptimalen Immunantwort zu unterlassen. In Ausnahmefällen wie der Behandlung mit Antikoagulantien ist auch eine subkutane Anwendung möglich. Die Schutzdauer kann nach abgeschlossener

Grundimmunisierung auf mindestens zehn Jahre angegeben werden, über die Notwendigkeit weiterer Boosterimpfungen nach dieser Zeitspanne bestehen derzeit noch keine eindeutigen Empfehlungen [67].

Eine Schutzwirkung wird in der Regel innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Impfung in über 95% der gesunden Personen erzielt [14]. Nach einmaliger Auffrischung steigt die Serokonversionsrate über 99%[2],[36].

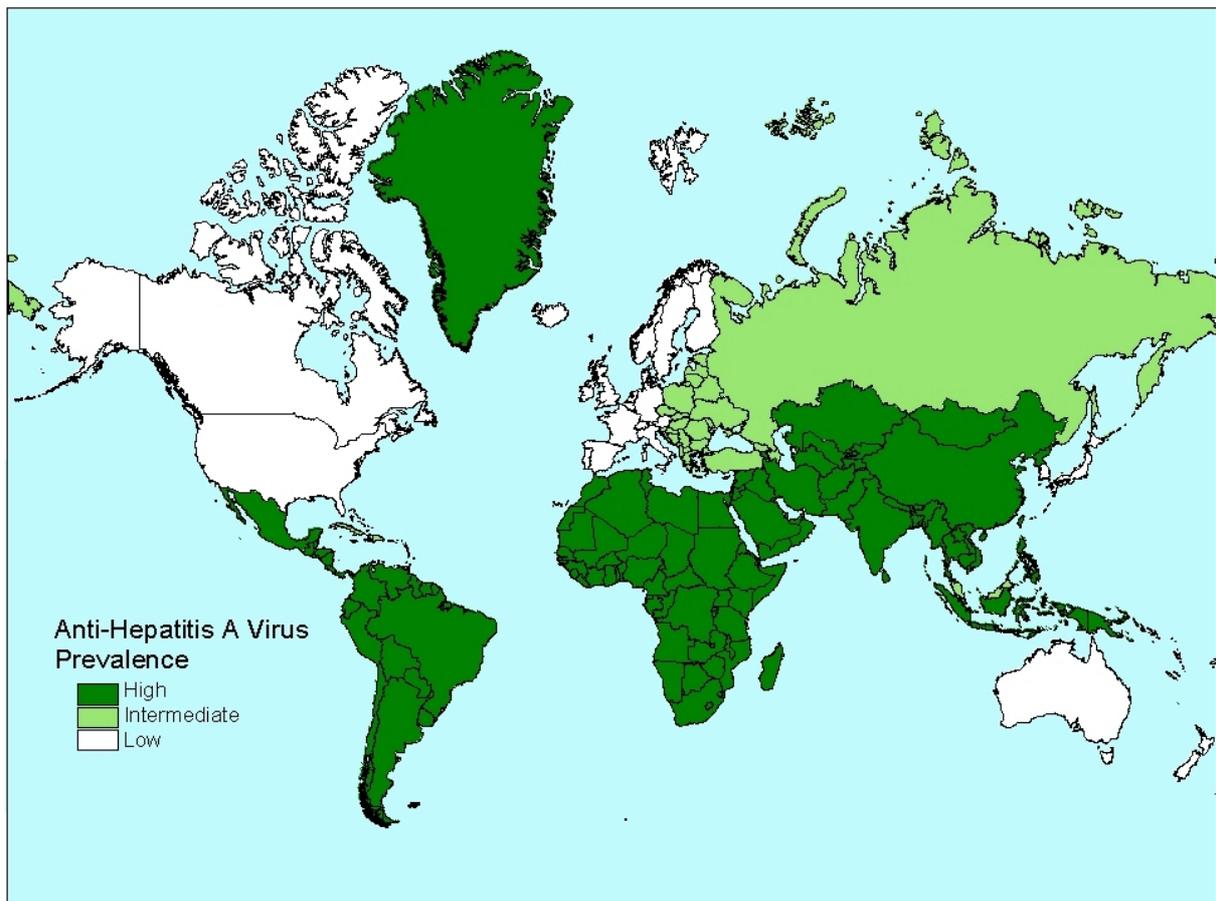
Nach Gabe einer Einzeldosis kann von einer Mindestschutzdauer von einem Jahr ausgegangen werden. Nach erfolgter Grundimmunisierung erhöht sich die Schutzdauer bei gesunden Personen auf mindestens zehn Jahre, vermutlich hält die Schutzwirkung aber wesentlich länger an [72],[73].

Durch die quantitative Ermittlung von Anti-HAV lässt sich die Immunität gegen Hepatitis A bestimmen, wobei von einer protektiven Wirkung ab einer Anti-HAV-Konzentration von 10 IE/l ausgegangen wird. Aufgrund der sehr guten Immunogenität des Impfstoffs, Steffen spricht von einer nahezu 100%igen Effektivität [60], kann bei jungen, gesunden Menschen auf eine Erfolgskontrolle der Impfung verzichtet werden; sie ist nur bei Personengruppen angezeigt, bei denen mit einer reduzierten Immunantwort gerechnet werden muss (z.B. alte Menschen, Dialysepatienten).

Aufgrund der relativ hohen Impfkosten und der hohen Durchseuchung mit dem Hepatitis-A-Virus, kann jedoch eine Bestimmung von Anti-HAV vor der Durchführung einer Impfung empfehlenswert sein. Dies trifft insbesondere auf Menschen zu, die vor 1950 geboren sind, anamnestisch eine Gelbsucht aufweisen oder ein längerer Aufenthalt in Endemiegebieten stattgefunden hat.

Die Hepatitis A-Impfung ist für alle Reisenden in Endemiegebiete (Afrika, Asien [inklusive Türkei aber ausgenommen Japan und Singapur], Lateinamerika, Teile der Karibik, insbesondere Dominikanische Republik und Haiti und geringe Anteile Osteuropas [60]), generell für Reisen in Länder der Dritten Welt indiziert. Nach WHO-Empfehlungen sollte kein Reisender Entwicklungsländer besuchen, der nicht entweder durch frühere Infektion oder durch Impfung geschützt ist [76]. In Abbildung 1 findet sich eine graphische Darstellung der globalen Hepatitis A Verteilung [24].

Abbildung 1: Prävalenz der Hepatitis A weltweit



Weiterhin sollten einige beruflich exponierte Gruppen, wie z.B. medizinisches Personal in Kinderkliniken und Laboratorien, Erzieher(innen) und Kindergärtner(innen), sowie Kanalisations- und Klärwerkerarbeiter geimpft werden.

Auch homosexuell aktiven Männern sollte die aktive Immunisierung angeraten werden [22]. Der Hepatitis A-Impfstoff zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Sogar lokale Nebenwirkungen an der Impfstelle wie vorübergehender leichter Schmerz, Schwellungen oder Rötung werden nur gelegentlich beobachtet. Allgemeinsymptome wie leichtes Fieber, Übelkeit oder Unwohlsein treten nur selten auf. Bisher wurden ernsthafte Nebenwirkungen, wie Anaphylaxie und Guillain-Barré-Syndrom, lediglich extrem selten beschrieben [60]. Bei bekannter Überempfindlichkeit nach einer früheren Anwendung des Impfstoffs, ist eine erneute Verabreichung kontraindiziert.

Die passive Immunisierung mit Immunglobulin (empfohlener Mindestgehalt 100 IE/ml Anti-HAV-IgG) bietet nur einen zeitlich begrenzten Schutz und wird heutzutage fast ausschließlich postexponentiell, bis maximal zehn Tage nach Erregerkontakt, durchgeführt.

Das Standardimmunglobulin wird aufgrund der größeren Menge (postexponentiell in der Regel 2ml) langsam intramuskulär in den Musculus glutaeus medius injiziert.

Seit Einführung der aktiven Hepatitis A-Impfung ist es weitgehend verdrängt worden und die WHO-Empfehlung für Reisende lautet, dass die aktive Impfung eindeutig der Gabe des Immunglobulins vorzuziehen ist [75].

Die aktive Immunisierung wird sowohl post- als auch unmittelbar präexpositionell durchgeführt. Da die Inkubationszeit der Hepatitis A nach oraler Aufnahme des Erregers 15-50 Tage beträgt, kann man davon ausgehen, dass sich ein Impfschutz aufbaut, bevor sich die Erkrankung manifestiert. Sie bietet einen zuverlässigen und langfristigen Schutz und ist geeignet epidemische Ausbrüche zu unterbrechen.

Allerdings kann in Ausnahmefällen, z.B. für Patienten mit Lebererkrankungen, die Verabreichung von Immunglobulinen als Postexpositionsprophylaxe weiterhin indiziert sein. Eine Simultangabe beider Impfstoffe führt zu keiner Beeinflussung der Serokonversionsrate, zwar resultieren zunächst niedrigere Antikörperspiegel, diese normalisieren sich jedoch nach der Auffrischimpfung [35].

1.4.2 Der Hepatitis B-Impfstoff

In den Industrienationen ist heute ausschließlich der gentechnisch hergestellte Hepatitis-B-Impfstoff im Einsatz, der in Deutschland seit 1986 zugelassen ist. Bei diesem wird das HBs-Ag (Surface-Antigen) aus gentechnisch veränderten Hefezellen gewonnen. Zu diesem Zweck wird das für das HBs-Ag kodierende Gen zusammen mit genetischen Steuerelementen, die eine Expression des Gens erlauben, in ein Hefepiasmid eingebracht. Die biotechnologisch veränderten Zellen produzieren HBs-Ag in großer Menge, das sich morphologisch von dem eigentlichen Hüllprotein nicht unterscheidet, allerdings keine Kohlenhydratseitenketten aufweist.

Zur Verbesserung der Immunogenität dieses Impfstoffes erfolgt die Zugabe von Aluminiumhydroxid und als Konservierungstoff findet Thiomersal Anwendung.

In einigen Teilen der Welt sind noch die sogenannten Plasmainpfstoffe, die aus dem Plasma chronischer Virusträger gewonnen werden, in Gebrauch. Diese Impfstoffe der ersten Generation (in Deutschland 1982 eingeführt) bestehen ebenfalls aus dem Hüllprotein des Hepatitis B-Virus, das durch mehrere biochemische und physikalische Reinigungsverfahren aus menschlichem Blutplasma isoliert wird. Durch eine Reihe von Inaktivierungsschritten wird das gewonnene Material weiterverarbeitet und an Aluminiumhydroxid adsorbiert.

Dieser Impfstoff der ersten Generation findet in Deutschland keine Anwendung mehr.

Zur Erlangung der Grundimmunität sind in der Regel drei Impfungen notwendig, die bei dem Standardschema zu den Zeitpunkten 0, nach vier Wochen und sechs bis zwölf Monaten erfolgen sollten.

Es existieren allerdings Alternativschemata um eine etwas höhere Serokonversionsrate in den ersten Monaten der Grundimmunisierung zu erzielen. Ein Impfschema sieht insgesamt vier Impfungen vor, von denen die ersten drei jeweils mit vierwöchigem Abstand verabreicht werden und die vierte nach zwölf Monaten [30].

Bei einem anderen Impfschema, das besonders geeignet ist einen raschen Impfschutz zu erzielen, erfolgen die Impfungen zu den Zeitpunkten 0, nach sieben und nach 21 Tagen. Hier zeigt sich bereits nach einem Monat eine Serokonversionsrate von 84%, die bei dem Standardschema bei lediglich 33% liegt. Um einen langanhaltenden Schutz zu gewährleisten, ist auch hier die Gabe einer Booster-Dosis nach einem Jahr erforderlich [47]. Die Verabreichung der einzelnen Impfstoffdosen sollte intramuskulär in den Oberarm vorgenommen werden. In Ausnahmefällen, wie unter Anwendung von Antikoagulantien, ist auch eine subkutane Injektion möglich.

Etwa ein bis zwei Monate nach der Grundimmunisierung sollte eine Antikörperkontrolle durchgeführt werden, da auch unter gesunden, immunologisch unauffälligen Personen etwa 5% nicht („Nonresponder“) oder nur schlecht (Anti-HBs <10 IE/l „Hypo-responder“) auf die Hepatitis B-Impfung ansprechen. Als Ursache werden genetische Faktoren diskutiert.

In diesen Fällen sollten zusätzliche Impfstoffgaben, eventuell in höherer Dosis oder mit dem Produkt eines anderen Herstellers, in einem Mindestabstand von drei Monaten durchgeführt werden. Durch die Verabreichung von bis zu drei zusätzlichen Impfungen erreicht man in 60-75% der Non- oder Hypo-responder die Bildung von Anti-HBs [30].

Eine Schutzwirkung kann ab einem Antikörperspiegel von mindestens 10 IE/l Anti-HBs angenommen werden.

Die Dauer des Schutzes hängt von der Höhe des Antikörperspiegels ab. Liegt der Anti-HBs-Wert nach der Grundimmunisierung bei mindestens 100 IE/l, kann man von einem langfristigen, vermutlich lebenslangen Schutz ausgehen. Auch wenn der Antikörperspiegel im weiteren Verlauf absinkt, bleibt aufgrund des durch die Impfung induzierten immunologischen Gedächtnisses ein Schutz vor Erkrankung weiterhin bestehen.

Will man jedoch einen Schutz vor Infektion aufrechterhalten, sollte eine Boosterdosis gegeben werden, bevor der Anti-HBs-Spiegel auf Werte unter 10 IE/l abgefallen ist.

Vereinfachend kann man sagen, dass in Deutschland die Empfehlung zur Wiederimpfung bei einem Anti-HBs-Titer <100 IE/l innerhalb eines Jahres gegeben wird, bei Werten >100 IE/l, ist die Auffrischung erst nach zehn Jahren angeraten. Generell sollte einen Monat nach der

Boostergabe eine quantitative Anti-HBs-Bestimmung stattfinden und das weitere Verfahren davon abhängig gemacht werden.

Eine Antikörperbestimmung vor Durchführung der Impfung ist nur bei begründetem Verdacht auf eine frühere Hepatitis B-Infektion des Impflings angezeigt und erfordert den Nachweis der lebenslang persistierenden HBc-Antikörper, die beweisend sind für eine stattgehabte Infektion mit dem Wildvirus.

Nach erfolgreicher Impfung besteht ein nahezu 100%iger Impfschutz vor einer Infektion bzw. Erkrankung, wobei von einem wirklich sicheren Schutz erst mit Abschluss der Grundimmunisierung ausgegangen werden kann. Dies trifft auf mehr als 95% aller jungen (< 40 Jahre) immunologisch gesunden Impflinge zu [60].

Jedoch zeigt sich bei älteren Menschen ein wesentlich schlechteres Ansprechen der Impfung mit Serokonversionsraten um 80%. Noch geringere Hepatitis B-Impferfolge werden bei Personen mit Immundefekten, wie Dialysepatienten oder immunsuppressiv behandelten Patienten, erzielt; hier liegt die Quote oft nur um 60% oder weniger [35].

Verschiedene andere Faktoren wie Rauchen, Body-Mass-Index, männliches Geschlecht und chronische Krankheiten scheinen ebenfalls Auswirkungen auf die Serokonversionsrate zu haben [8].

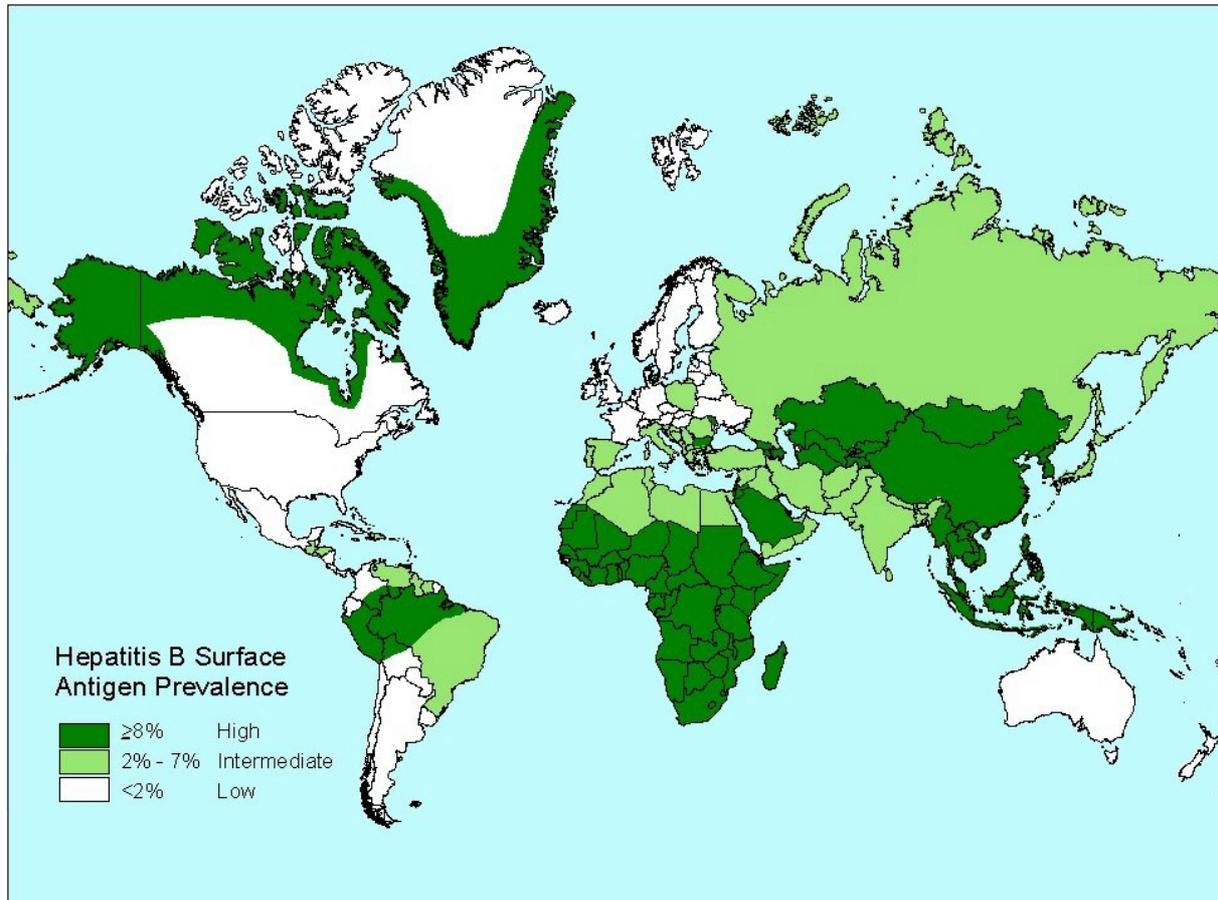
Wurde die Hepatitis B-Impfung erfolgreich beendet, besteht bei der geimpften Person gleichzeitig ein Schutz vor dem Hepatitis D-Virus, da dieses für Infektion und Vermehrung auf die Anwesenheit von Hepatitis B-Viren angewiesen ist.

Seit 1995 gehört die Hepatitis B-Impfung gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation zu den allgemein empfohlenen Standardimpfungen für Kinder.

Auch bei Erwachsenen sollte die Indikation für eine Impfung großzügig gestellt werden. In manchen Ländern der Erde beträgt der Anteil infektiöser Virusträger an der Bevölkerung bis zu 20% und auch in Deutschland gehören bereits 0,4 bis 0,7% dieser Gruppe an. Auf Grund der hohen Infektiosität des Hepatitis-B-Virus (zehnmal mehr als HCV, hundertmal mehr als HIV) besteht deshalb selbst bei Bagatellverletzungen, wie Tätowierungen und Piercing, sowie bei vielen Verrichtungen im Alltag ein konkretes Infektionsrisiko [61].

Laut WHO-Empfehlungen sollten alle Reisenden in Endemiegebiete (Afrika, Asien, Südamerika [außer Argentinien, Chile, Bolivien, Uruguay], Teile Mittelamerikas [Guatemala, El Salvador], Teile der Karibik, Alaska, Nordkanada und Grönland [12]) eine Hepatitis B-Impfung durchführen lassen, wenn die Dauer des Aufenthalts vier Wochen überschreitet [75]. Aufgrund des kumulativen Effekts sollte die Impfung auch bei kürzeren, dafür aber wiederholten Reisen in Endemiegebiete erwogen werden [60]. Die geographische Verteilung der Hepatitis B ist in Abbildung 2 dargestellt [25].

Abbildung 2: Prävalenz der Hepatitis B weltweit



Für bestimmte Berufsgruppen, wie medizinisches Personal und Entwicklungs- und Katastrophenhelfer (einschließlich Familienmitgliedern und Begleitpersonen), die sich längerfristig in Ländern der Dritten Welt aufhalten, ist die Hepatitis-B-Impfung unbedingt anzuraten.

Ein besonders hohes Infektionsrisiko besteht auch für Reisende, die sich speziellen Risiken aussetzen, wie Sexualkontakte zu Einheimischen (insbesondere ungeschützte Kontakte und Kontakte zu Partnern mit hoher Promiskuität oder Prostituierten) oder i.v. Drogenkonsum.

Zu den Risikogruppen zählen auch homo- und heterosexuelle Personen, die häufig wechselnde Geschlechtspartner haben.

In einer Studie zum Risikoverhalten von Reisenden zeigte sich, dass immerhin bei durchschnittlich 10,5% ein hohes Infektionsrisiko für Hepatitis B bestand, sowohl durch freiwillige als auch unfreiwillige Geschehnisse (z.B. Unfälle oder Krankheit) bedingt, und zwischen 60,8% und 75,8% (je nach Aufenthaltsort) der Reisenden waren einem potentiellen Infektionsrisiko ausgesetzt [78].

Der Hepatitis-B-Impfstoff zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus, der nur selten Allgemeinsymptome wie leichtes Fieber, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen oder Abgeschlagenheit hervorruft. Lokale Nebenwirkungen wie vorübergehender Schmerz, Rötung und Schwellung an der Einstichstelle kommen in ca. 15% der Fälle vor.

Schwere Nebenwirkungen kommen nur in Einzelfällen (1-5/1 000 000) vor, hier sind z.B. Guillain-Barré-Syndrom, Erythema multiforme, Vaskulitis, Anaphylaktische Reaktion und Bronchospasmus beschrieben worden [20]. Der immer wieder geäußerte Verdacht, dass die Hepatitis B-Impfung in Zusammenhang mit dem Auftreten von multipler Sklerose oder anderen demyelinisierenden Erkrankungen stehe, konnte nicht erhärtet werden [45],[58],[77].

Bei einer selten vorkommenden Thiomersal-Allergie, das in manchen Produkten als Konservierungsmittel dient, ist die Verabreichung des Impfstoffes kontraindiziert.

Auch im Fall der Hepatitis B ist eine passive Immunprophylaxe verfügbar. Dieses Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) enthält hohe Konzentrationen von Anti-HBs und findet sowohl als i.m.-Präparat (Anti-HBs-Konzentration 200 IU/l), als auch als i.v.-Präparat (Anti-HBs-Konzentration 50 IU/l) Anwendung.

Eingesetzt wird es als Postexpositionsprophylaxe einer nichtimmunen Person, die (vermutlich) Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus, z.B. durch Nadelstichverletzung, hatte, sowie bei Neugeborenen, deren Mütter Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind und bei lebertransplantierten Virusträgern, zur Vermeidung einer Reinfektion.

Das Immunglobulin muss frühzeitig, d.h. innerhalb von vier bis maximal 48 Stunden, verabreicht werden und sollte, wenn möglich, mit der aktiven Impfung kombiniert werden. Ohne Durchführung der aktiven Immunisierung ist eine zweite HBIG-Gabe nach vier bis sechs Wochen erforderlich.

1.4.3 Der Hepatitis AB-Impfstoff

Seit 1996 steht in Deutschland für Erwachsene (ab 16 Jahren), seit 1997 für Kinder ein Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und B zur Verfügung. Diese kombinante Vakzine basiert auf den jeweiligen monovalenten Impfstoffen gegen Hepatitis A und B und wird durch Pooling von Präparaten aus gereinigten Hepatitis-A (HA)-Viren und gereinigtem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) als getrennte Adsorbate auf Aluminiumhydroxid bzw. -phosphat hergestellt.

Die Kombinationsimpfung folgt dem Standard-Impfschema der Hepatitis-B-Impfung, erfordert also zur Grundimmunisierung eine dreimalige Verabreichung zu den Zeitpunkten 0 Tage, nach vier Wochen und nach sechs Monaten. Auch hier kann ein beschleunigtes Alternativschema angewendet werden, um einen schnelleren Impfschutz zu induzieren.

Dabei erfolgt die Gabe des Hepatitis AB-Impfstoffs an den Tagen 0, 7, 21 und nach zwölf Monaten und erzeugt initial (nach einem Monat) wesentlich höhere Serokonversionsraten als das Standardschema [47].

Der Impfstoff sollte bevorzugt in den Musculus deltoideus injiziert werden.

Nach abgeschlossener Grundimmunisierung mit dem Kombinationspräparat liegen die beobachteten HAV- und HBs-Antikörpertiter in der gleichen Größenordnung wie nach Impfung mit den jeweiligen monovalenten Impfstoffen [60].

Auch die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht von der nach Gabe der jeweiligen monovalenten Präparaten (siehe dort).

Aufgrund der ausgedehnten Überlappung der Hepatitis A- und B-Endemiegebiete ist dieser Impfstoff besonders für Reisende geeignet, wobei die Impfsreihe mindestens vier Wochen vor Abreise begonnen werden sollte um einen ausreichenden Schutz vor Ort zu gewährleisten. Ist dies nicht möglich, kann zunächst die Gabe der monovalenten Präparate erfolgen und danach mit dem Kombinationspräparat fortgefahren werden [60].

Der kombinierte Hepatitis-AB-Impfstoff wird, laut Angaben des Herstellers, nicht zur Postexpositionsprophylaxe empfohlen.

Durch Verfügbarkeit einer bivalenten Vakzine kann die Zahl der notwendigen Injektionen bei allen Personen verringert werden, bei denen ein Schutz gegen beide Erkrankungen indiziert ist. Somit wird auch die Zahl der Arztbesuche reduziert und durch die ebenfalls geringeren Kosten ist ein positiver Einfluss auf die Impfcompliance wahrscheinlich.

2 Problemstellung und Zielsetzung

2.1 Der Compliance-Begriff

Der Begriff der Compliance (wörtlich übersetzt Willfährigkeit, Einvernehmen) hat in den letzten Jahrzehnten im Rahmen der Debatte um den Einfluss von Nichteinhalten ärztlicher Verordnungen auf den (mangelnden) Therapieerfolg Einzug in die Medizin gehalten. Im Wesentlichen ist damit die vorschriftsmäßige Einhaltung von therapeutischen oder prophylaktischen Anordnungen gemeint und lässt sich bedingt durch die Begriffe Therapieverhalten und –treue umschreiben. In Ermangelung eines treffenden deutschen Begriffs kann man am ehesten noch von „Befolgen ärztlicher Anweisungen“ sprechen, wobei sich der aus der angloamerikanischen Literatur stammende Ausdruck mittlerweile auch im deutschsprachigen Raum etabliert hat. Im Gegenzug wird das Nichteinhalten von Therapie-Empfehlungen als Non-Compliance bezeichnet.

Das Sozialverhalten von Arzt und Patient spielt dabei eine entscheidende Rolle. Bei der ärztlichen Konsultation wird ein unausgesprochener Vertrag zwischen Arzt und (potentiellem) Patient geschlossen. Um eine verlässliche Verordnungstreue zu erzielen, muss der Patient sich an den Vertrag gebunden fühlen und die Bereitschaft zur freiwilligen und erfolgreichen Selbstkontrolle mitbringen bzw. entwickeln. Dieses Verhalten erfordert die Einsicht in die Notwendigkeit und Folgerichtigkeit der ärztlichen Maßnahme. Gegenstand der ärztlichen Verordnungen und Empfehlungen können u.a. Teilnahme an Schutzimpfungen oder Vorsorgeuntersuchungen, Medikamenteneinnahme oder Lebensführung (Diät, Sport) sein [57].

Generell lassen sich drei Gruppen von Einflussfaktoren auf das Compliance-Verhalten unterscheiden. Zum einen spielt die Person und Persönlichkeit des Patienten eine entscheidende Rolle, wobei das soziale Umfeld mehr Gewicht als Geschlecht und Bildungsstand zu haben scheinen. Zum anderen ist die Art der therapeutischen Anweisungen für den Therapieerfolg in dem Maße entscheidend, dass die Compliance mit zunehmender Quantität und Komplexität der medizinischen Regime negativ beeinflusst wird. Zu guter Letzt trägt die Arzt-Patient-Interaktion einen großen Anteil am Therapieerfolg. Hier sind vor allem eine gute Kommunikation, in inhaltlicher, aber auch akustischer Form, eine Zufriedenheit des Patienten mit der medizinischen Versorgung sowie ein häufiger und kontinuierlicher Kontakt zwischen beiden für das Ausmaß der Compliance verantwortlich [52].

Im speziellen können bestimmte Einzelfaktoren eine hohe Noncompliance rate begünstigen. Hier sind beispielsweise die Länge der Behandlung [5],[6], das Auftreten von Nebenwirkungen [6],[54], hohe Kosten und die Komplexität des Anwendungsschemas [66],[71],[3] zu nennen. Außerdem spielt der zeitliche Abstand zwischen der Verabreichung der einzelnen Dosen eine Rolle, der sich bei größeren Intervallen, wie es bei den Hepatitis-Impfschemata der Fall ist, negativ auf die Compliance auswirkt [15].

Trotz individueller Faktoren des Anwendungsschemas, trägt der Arzt einen entscheidenden Teil zum Complianceverhalten des Patienten bei. Eine mangelnde Compliance wird von den Medizinern oft nicht wahrgenommen und therapeutische Misserfolge beruhen zum Teil auf einer Überschätzung der Einhaltung von ärztlichen Instruktionen und fehlender Motivation des Patienten.

Durch einfache Maßnahmen lässt sich die Compliance jedoch deutlich erhöhen. Zu diesen zählen beispielsweise eine verbesserte Informiertheit des Patienten, eine gute Verständlichkeit der Anweisungen und auch häufige Wiederholungen derselben. Weiterhin kann eine mehrkanalige Darbietung der Instruktionen, z.B. in zusätzlicher schriftlicher Form, und eine Kontrolle der Befolgung durch Dritte, positive Einflüsse auf das Compliance-Ausmaß bewirken [49].

2.2 Complianceverhalten von Reisenden

In den letzten Jahrzehnten hat der Ferntourismus und die internationale Migration eine explosionsartige Zunahme erfahren und den sich verstärkenden Trend des Massentourismus auch in die Länder der Dritten Welt mit sich gebracht. Weiterhin erhöht sich die Anzahl und Häufigkeit der Geschäftsreisen in sozial schwache Staaten aufgrund der rasanten wirtschaftlichen Globalisierung von Jahr zu Jahr. Diese Entwicklung führt zu einer starken Zunahme an importierten Krankheiten. Zudem wird auch eine Abnahme der hier nur bedingt endemischen Krankheiten wie z.B. Hepatitis A und B verhindert, da Reisende in Länder mit mittlerer und hoher Endemizität ohne entsprechenden Schutz für stetige Neuinfektionen sorgen [42].

Einem Großteil der Reisenden ist oft nicht bewusst welchen gesundheitlichen Risiken sie sich in den jeweiligen Ländern aussetzen und welche damit verbundenen potentiellen gesundheitspolitischen Folgen in ihrem Heimatland daraus resultieren können. Es ist also von besonderem Interesse, das verantwortungsvolle Verhalten von Reisenden, besonders in Entwicklungsländer, zu thematisieren und zu fördern.

Leider sind gerade Last-Minute-Touristen, die heute mehr denn je einen wesentlichen Anteil der Reisenden ausmachen, aufgrund der eingeschränkten zeitlichen Verhältnisse kaum in der Lage und aus Kostengründen oft auch wenig motiviert, sich über gegebene Reiserisiken in Kenntnis zu setzen und angemessene Prophylaxemaßnahmen in Anspruch zu nehmen.

Die Informationsmöglichkeiten über die empfohlenen präventiven Methoden sind heutzutage vielfältig, nicht nur das Internet kann hier erste Hinweise liefern, sondern auch immer mehr medizinische Einrichtungen verfügen über eine kompetente Reiseberatung.

Ausschlaggebend für das Verhalten des Einzelnen ist sein Kenntnisstand, seine Einstellung und die praktische Umsetzung der empfohlenen präventiven Maßnahmen zur Verhütung von Infektionskrankheiten auf Reisen. Eine von Van Herck et al. 2003 veröffentlichte Pilot-Querschnittsstudie, die an drei internationalen Flughäfen (London, Paris, München) durchgeführt wurde, untersuchte eben diese genannten Merkmale, um einen Einblick in den Status Quo der gesundheitlichen Aufklärung Reisender zu gewinnen. Es wurde festgestellt, dass sich durchschnittlich mehr als ein Drittel der Reisenden (40%) um keinerlei Reise-Gesundheitsberatung vor Reisebeginn bemüht, wobei die einzelnen Raten von Reiseziel zu Reiseziel variierten. Von denjenigen, die sich zuvor informierten, geschah dies bei über 20% erst innerhalb von 14 Tagen oder weniger vor Reiseantritt, sicherlich mit durch den im Steigen begriffenen Last-Minute-Tourismus bedingt.

Auch die Informationsquellen der Ratsuchenden sind nicht durchwegs als kompetent einzustufen: Ein Großteil von 72% konsultierte seinen Hausarzt, 24% holten sich Rat in der Apotheke, 22% befragten Familienmitglieder und Freunde und 20% informierten sich über ein Reisebüro (Mehrfachnennungen möglich). Lediglich 26% besuchten eine tatsächlich dafür vorgesehene medizinische Reiseberatung und 15% nutzten das Internet zu Informationszwecken. Nur eine Minderheit der Befragten konnte einen den WHO-Empfehlungen entsprechenden Impfnachweis erbringen und lediglich 14,5% äußerten die Absicht alle gegebenen hygienischen Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Speisen und Getränke zu befolgen [69].

Es wird deutlich, dass ein erheblicher edukativer Bedarf für Reisende, gerade in Länder der Dritten Welt, besteht und dass Strategien für eine verbesserte Sensibilisierung dieser Personen für präventive Gesundheitsmaßnahmen auf Reisen entworfen werden müssen.

Dementsprechend spielt die individuelle Compliance der empfohlenen Maßnahmen eine entscheidende Rolle.

In der Vergangenheit hat es zahlreiche Untersuchungen über das Complianceverhalten in Bezug auf verschiedene Prophylaxemaßnahmen gegeben, so erbrachten beispielsweise

Untersuchungen über die Complianceraten im Umgang mit Malaria-Chemoprophylaxemedikamenten meist nur wenig zufriedenstellende Ergebnisse mit Noncomplianceraten bis weit über 50 % [19],[53],[40],[38],[4].

Auch bei therapeutischen Verschreibungen im medizinischen Routinealltag liegt die Compliancerate bei lediglich um die 50% [7], obwohl bei diesem Kollektiv das Ziel die Therapie einer manifesten Erkrankung (in diesem Fall Hypertonie) war und so eine bessere Akzeptanz der Patienten zu vermuten wäre.

Über die Impfcompliance bei Reisenden findet sich jedoch nur sehr wenig Literatur. Ein allgemeines Problem scheint ein gewisses Misstrauen gegenüber Impfungen darzustellen, und Van Herck hat in der oben genannten Studie herausgefunden, dass 36,9% der Befragten eine negative Meinung über Impfungen haben, wobei die häufigsten Begründungen für diese Haltung zum einen die hohen Kosten sind (19%) und zum anderen die Angst vor Nebenwirkungen besteht (14%) [69].

In einer anderen Flughafenstudie wurde von dem befragten Kollektiv als mögliche Gründe gegen Impfungen am häufigsten die Angst vor Nebenwirkungen (23%), finanzielle Aspekte (16%), das Fehlen eines 100%igen Schutzes (11%) und auch die Annahme, keinem Infektionsrisiko ausgesetzt zu sein (5%), genannt [55].

In der gleichen Studie wurde auch festgestellt, dass sich Zweidrittel aller Befragten der Notwendigkeit von Booster-Impfungen nicht bewusst sind [55].

Haben sich Reisende jedoch für einen Impfschutz entschieden, werden sie in der Regel bei einer Impfung die eine Grundimmunisierung erfordert, wie dies bei Hepatitis A und B der Fall ist, während der Reise, eine gewisse Mindestvorlaufzeit vorausgesetzt, zwar einen ausreichenden Impfschutz besitzen, jedoch keinen langfristigen und auch keinen 100%igen. Dieser besteht erst nach Abschluss der Grundimmunisierung. Es ist also von besonderer Bedeutung Reisende auch nach ihrer Rückkehr zu einer Komplettierung des Impfschemas zu motivieren. Dies gestaltet sich häufig gerade bei jüngeren Personengruppen schwierig, da finanzielle Gründe oft ausschlaggebend für versäumte Impfungen sind und nach Abschluss der Reise oft die scheinbare Notwendigkeit zum Schutz vor gewissen Infektionskrankheiten nicht mehr akut besteht.

Um das Verhalten dieser Personengruppe der Reisenden, bei denen ein Complianceeinbruch nach beendigem Auslandsaufenthalt zu erwarten ist, näher zu untersuchen und Maßnahmen zur Verbesserung der Impfcompliance zu etablieren, wurde die Recall-Studie 2003/04 durchgeführt. Die Vermutung einer insgesamt nur unzureichenden Impfbereitschaft in der erwachsenen Bevölkerung liegt mehr als nahe und konnte z.B. durch die bereits erwähnte Flughafenstudie verifiziert werden. In dieser wurde bei Reisenden in

lediglich 42% der Fälle ein ausreichender Impfschutz gegen Tetanus, Diphtherie und Poliomyelitis verzeichnet und nur 59% der Befragten verfügten über einen angemessenen Hepatitis A-Schutz, obwohl diese Infektion als die klassische Reisekrankheit gilt [55]. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass sich das Kollektiv der Reisenden besonders gut als Ansatzpunkt für eine Beeinflussung des Impfverhaltens eignet, da im Erwachsenenalter die Reisetätigkeit oftmals den einzigen Anlass darstellt sich mit dem individuellen Impfstatus auseinander zu setzen und ggf. aufzufrischen bzw. zu erweitern. Die beobachteten Handlungsweisen sind aber durchaus als repräsentativ für ein allgemeines Complianceverhalten der erwachsenen Bevölkerung zu werten. Da dieses als insgesamt unbefriedigend eingestuft werden kann, zielte die vorliegende Untersuchung darauf ab, Maßnahmen zur Steigerung der Therapietreue zu ergreifen und deren Effektivität mit dem sich daraus ergebenden Potential aufzuzeigen und somit geeignete Ansatzpunkte für die Zukunft zu liefern.

2.3 Verbesserung der Compliance durch Recall-Maßnahmen

Das Complianceverhalten ist von verschiedenen Faktoren (vgl. 2.1) abhängig, die jedoch nicht alle ohne weiteres beeinflussbar sind, wie z.B. die Persönlichkeit des Patienten oder das Anwendungsschema der jeweiligen Therapie- oder Prophylaxemaßnahme. Zur Verbesserung der Therapietreue kommen also nur Faktoren in Betracht, auf die von außen leicht eingewirkt werden kann, wie z.B. eine gute Patientenaufklärung und stetige Wiederholungen der Anweisungen, ggf. in anderer als in mündlicher Form, um einen anderen „Kanal“ des Patienten zu erreichen. Gerade bei längeren Zeitspannen zwischen den einzelnen Anwendungen ist das in Erinnerung bringen der medizinischen Maßnahme als Wiederholungseffekt entscheidend.

In der Literatur finden sich seit den frühen 1960iger Jahren [18] zahlreiche medizinische Studien die belegen, dass Recall-Strategien fast ausnahmslos eine effektive Steigerung der Complianceraten bewirken. Besonders häufig kommen sie zur Optimierung von Impfraten zum Einsatz, jedoch haben sie sich auch bei anderen prophylaktischen Verfahren wie Screeningmethoden als effektiv erwiesen. So konnte in einer 1994 durchgeführten amerikanischen Studie die Rate an Mammographien durch Erinnerungsbriefe und einen Vermerk in der Krankenakte von 16% auf bis zu 30,9% und die an Papanicolaou-Abstrichen von 9,1% auf bis zu 22,8% gesteigert werden [57].

In einer großen kanadischen Studie wurde ebenfalls getestet, inwieweit Erinnerungsmaßnahmen die Zahl an durchgeführten Screeningprozeduren beeinflussen. Das Studienkollektiv bestand aus 8502 Patienten, die 15 Jahre oder älter waren und bei denen, abhängig von Alter und Geschlecht, laut kanadischen Richtlinien eine präventive Gesundheitsmaßnahme (Influenzaimpfung, Blutdruckkontrolle, Raucherstatus, Papanicolaou-Test und Tetanusimpfung) fällig oder überfällig war. Die Erinnerung erfolgte entweder aktiv an den Patienten (Brief, Telefonanruf) oder passiv (Vermerk in Patientenakte für Arzt bzw. Schwester) bzw. bei einem Kontrollkollektiv gar nicht. Die drei Recall-Methoden bewirkten allesamt eine signifikante Steigerung der jeweiligen Prophylaxemaßnahmen gegenüber dem Kontrollkollektiv. So ließen in der Brief- und Telefonanrufgruppe je 42% der Patienten fällige präventive Maßnahmen durchführen und lieferten damit die besten Ergebnisse. In der Gruppe, in der eine Erinnerung an den Arzt erfolgte, fand sich noch eine Quote von 33,7%, wohingegen in der Kontrollgruppe nur ein Patientenanteil von 14,1% sein fälliges Gesundheitsverfahren in Anspruch nahm [51].

Betrachtet man diejenigen Recall-Studien, die gezielt zur Verbesserung der Impfcompliance durchgeführt wurden, so setzte sich die Studienpopulation meist aus einer ganz bestimmten Altersgruppe zusammen. Es wurden viele Untersuchungen über das Impfverhalten von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern durchgeführt, dass durch Zuhilfenahme von an die Eltern gerichteten Recall-Maßnahmen, wie Erinnerungspostkarten und Telefonanrufen, oft auch in Kombination, jeweils signifikant verbessert werden konnte [32],[27],[39],[64].

Weiterhin findet sich eine große Zahl an Recall-Studien die zum Ziel hatten, die Impffreudigkeit von älteren Menschen, mit Hauptaugenmerk auf der Influenza-Impfung, zu erhöhen. Allesamt bewirkten bei den erinnerten Studienteilnehmern eine signifikante Steigerung der Compliancerate gegenüber dem Kontrollkollektiv, fast ausschließlich wurden die Impfraten verdoppelt oder sogar mehr als verdreifacht [44],[17],[37],[26],[56].

Der Einfluss von Recall-Methoden auf die Impfcompliance bei einem heterogenen Alterskollektiv, wurde in einer großen kanadischen Studie von Rosser et al. Mitte der 1980iger Jahre untersucht. Ziel war die Steigerung der Tetanus-Booster-Rate bei allen Erwachsenen (20 Jahre oder älter), bei denen diese Impfung zum Studienzeitpunkt fällig oder überfällig war. Gegenüber dem Kontrollkollektiv, bei dem keine Erinnerung erfolgte und von dem nur 3,2% eine Impfung durchführen ließen, konnte bei den Erinnerungskollektiven durch Telefonanrufe die Impfrate auf 20,8% und durch das Versenden von Postkarten die Rate sogar auf 27,4% gesteigert werden [50]. Auch wenn diese Zahlen insgesamt als zu niedrig erscheinen, so wird doch der immense Effekt von Recall-Interventionen verdeutlicht.

Spezielle Untersuchungen über die Auswirkung von Erinnerungsmaßnahmen auf die Impfcompliance bei Reisenden sind sehr rar. Eine neuere spanische Studie von 2001 machte sich den technischen Fortschritt zunutze und verschickte als Erinnerungshilfe Kurznachrichten (SMS) an Handy-Besitzer. Auch hier konnte durch diese Methode eine signifikante Zunahme der Impfraten verzeichnet werden [70].

Gerade das Impfverhalten der stetig im Wachsen begriffenen Gruppe der Reisenden hat einen ausschlaggebenden Effekt auf die globale Verbreitung von Infektionskrankheiten und eine Steigerung der Compliance dieses Kollektivs ist unabdingbar, um Fortschritte in der Eindämmung und in letzter Konsequenz der Ausrottung dieser Krankheiten zu erzielen. In den meisten Industriestaaten konnte bis heute trotz des Vorhandenseins effektiver präventiver Maßnahmen keine Abnahme der Inzidenz von Hepatitis A und B-Infektionen, die als klassische Reisekrankheiten gelten, verzeichnet werden [42].

Umso dringlicher scheint der Ansatz das Impfverhalten von Reisenden zu verbessern, und so auf lange Sicht einen entscheidenden Anteil an der Eindämmung und Kontrolle von Infektionskrankheiten beizutragen.

Gerade die Prävalenz von bei uns (noch) wenig endemischen Krankheiten, wie Hepatitis A und B, wird durch das (Impf-)Verhalten dieser Personengruppe gravierend beeinflusst.

Um der Problematik der mangelnden Impfcompliance bei Reisenden zu begegnen, kann das Konzept von Recall-Strategien, die sich in der Vergangenheit meist als sehr effektiv erwiesen haben, einen wesentlichen Beitrag leisten und begründet somit die Motivation der vorliegenden Studie.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Recall-Studie 2003/04 wurde in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin an der Medizinischen Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München während des Zeitraums von Februar 2003 bis Juli 2004 durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie, in der die Effektivität einer vermittelnden Maßnahme, in diesem Fall die Versendung von Erinnerungs-Postkarten, evaluiert wurde. Die Absicht hierbei war eine verbesserte Compliance mit einer medizinischen Vorschrift, nämlich dem Impfschema, zu erzielen.

Hierbei bot sich ein Impfschema an, bei dem im Erwachsenenalter häufig noch kein Impfschutz besteht, so dass eine komplette Grundimmunisierung erforderlich ist und nicht lediglich eine Boosterimpfung, die wegen einmaliger Gabe, nur schwerlich eine Einschätzung der Impfcompliance zulässt. Diese Anforderungen erfüllen die Hepatitis-Impfschemata (A und/oder B oder AB) und wurden deshalb in dieser Studie zur Beurteilung herangezogen.

Als Maßnahme zur Verbesserung der Compliance wurde in dieser Studie das Versenden von Postkarten untersucht, die diejenigen Studienteilnehmer jeweils zwei Wochen vor Fälligkeit ihrer nächsten Impfung erhielten, die der sogenannten Erinnerungsgruppe zugeteilt wurden, wohingegen denjenigen die der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, keinerlei schriftliche Mitteilung zuzuging. Beide Kollektive wurden über ihre Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung nicht in Kenntnis gesetzt, um ein durch dieses Wissen bedingtes etwaiges abweichendes Impfverhalten zu vermeiden.

Die Postkarten wurden derart gestaltet, dass sie in der Anrede den Namen des jeweiligen Probanden enthielten und ansonsten Angaben über Art und Fälligkeit der nächsten Impfung machten. Ein Musterexemplar dieser Postkarten ist im Anhang abgebildet.

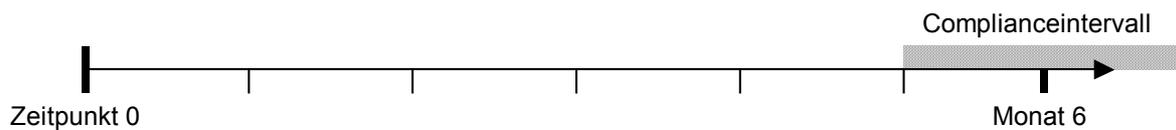
Zu diesem Zweck wurden über eine Dauer von acht Monaten (24.02-22.10.2003) 615 Reisende, die in diesem Zeitraum die Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der LMU aufsuchten, in die Studie aufgenommen, die hier ihr Hepatitis-Impfschema starteten, d.h. entweder Hepatitis A und/oder Hepatitis B oder Hepatitis AB und zuvor noch keine jeweilige Impfung erhalten hatten. Hierbei bildeten 308 Probanden die Erinnerungsgruppe, also diejenigen, die durch das Versenden einer Postkarte an die Fälligkeit der nächsten Impfung erinnert wurden und 307 Probanden die Kontrollgruppe, die keinerlei schriftliche Erinnerung erhielten. Die Verteilung in die einzelnen Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip, wobei abwechselnd an den einzelnen Werktagen (Montag bis Freitag) während der

Impfsprechstunde, die Teilnehmer entweder der Erinnerungs- oder der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Durch diese gleichmäßige Verteilung der Probanden über einen langen Zeitraum, wurden zeitlich bedingte Veränderungen im Impfverhalten (z.B. durch SARS-Ausbruch in Asien) auf alle Teilnehmer übertragen, so dass für beide Gruppen stets die gleichen äußeren Bedingungen und somit gute Vergleichsmöglichkeiten bestanden.

Bei der Erstimpfung wurde jedem Teilnehmer, unabhängig von der erst nach der Erstimpfung vorgenommenen Zuordnung in Erinnerungs- oder Kontrollgruppe, von dem Impfarzt das Schema ihrer jeweiligen Impfung mündlich mitgeteilt. Zudem erhält jeder Besucher der Impfsprechstunde der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München einen vom Impfarzt ausgefüllten Übersichtszettel, auf dem der individuelle Impfstatus und weitere fällige Impfungen mit Zeitangabe vermerkt werden. Hierbei wurden die allgemein üblichen Hepatitis-Impfschemata angewendet. Um eine langjährige Immunität zu erzielen erfordert die Hepatitis A Impfung eine zweimalige Gabe zum Zeitpunkt 0 und nach 6 Monaten, die Hepatitis B und AB Impfungen folgen identischen Impfschemata und bedürfen einer dreimaligen Gabe zum Zeitpunkt 0, nach 4 Wochen und nach 6 Monaten.

Die Probanden wurden in einem EDV-System erfasst, womit auch die weiteren fälligen Impftermine errechnet und ggf. die Erinnerungstermine (jeweils 14 Tage vor Soll-Impftermin) ermittelt wurden. Im weiteren Verlauf wurde jede Hepatitis-Folge-Impfung der einzelnen Studienteilnehmer, die in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchgeführt wurde, in diesem EDV-System registriert. Durch dieses Vorgehen war es möglich, die Compliance der Probanden beider Gruppen zu vergleichen. Die Compliance wurde in dieser Studie wie folgt definiert: Für den Impftermin Tag 28 wurde eine Abweichung von ± 14 Tagen vom Sollimpftermin als Complianceintervall festgelegt; für den Impftermin Tag 180 wurde eine Abweichung von ± 30 Tagen vom Sollimpftermin als Complianceintervall festgelegt. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der Impfschemata und der jeweiligen Compliancezeiträume.

Hepatitis A Impfung



Hepatitis B und AB Impfung

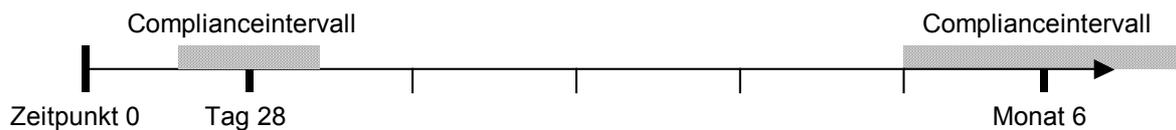


Abbildung 3: Flussdiagramm der Impfschemata

Bis zum Abschluss der Studie wurden die persönlichen Angaben der Probanden sowie die Art der erfolgten Hepatitis-Impfung/en unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht numerisch verschlüsselt und in vorgenanntem EDV-System vorübergehend verwaltet. Damit wurden die Anforderungen und Auflagen des Datenschutzgesetzes gewahrt.

3.2 Studienpopulation

Für die an der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchgeführte Recall-Studie 2003/04 wurden Reisende, die im Zeitraum vom 24.02.-22.10.03 die werktäglich zu bestimmten Zeiten durchgeführte Impfsprechstunde besuchten, als Studienteilnehmer rekrutiert.

Alle Studienteilnehmer mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren, bzw. Jugendliche ab 14 Jahren, die in Begleitung der Erziehungsberechtigten geimpft wurden.
- Es musste sich um die jeweilig erste Hepatitis-Impfung (entweder A und/oder B oder AB) handeln, d.h. es durfte keine vorherige Impfung dieser Art stattgefunden haben.
- Der Reisende sollte in München bzw. im Umkreis ansässig sein oder sein Arbeitsplatz musste sich dort befinden, damit er bei wiederholter Impfung die Möglichkeit hatte, diese ebenfalls im Tropeninstitut München durchführen zu lassen. Besucher, die sich lediglich auf der Durchreise oder zu Besuch in München befanden, wurden nicht in die Studie einbezogen!
- Die Teilnehmer, die für Hepatitis B oder AB ausgewählt wurden, mussten mindestens vier Wochen vor Reiseantritt die Impfsprechstunde besucht haben oder sich

zumindest zum Fälligkeitstermin der zweiten Impfung wieder in München bzw. Umgebung befinden.

- Die Reisedauer durfte 6 Monate nicht überschreiten, so dass alle Probanden (Hepatitis A und/oder B oder AB) zum Fälligkeitstermin der Impfung Tag 180 ihren Aufenthaltsort wieder in München bzw. Umgebung hatten.
- Der Proband musste die freiwillige Angabe einer Telefonnummer gemacht haben, um später für eine evtl. telefonische Befragung erreichbar zu sein.

Alle Studienteilnehmer wurden im Anschluss an ihre jeweilige Erstimmunisierung rekrutiert. Diese Immunisierung musste im Rahmen der am Tropeninstitut München werktäglich abgehaltenen Impfsprechstunde erfolgt sein. Jeder Besucher dieser Sprechstunde muss, bevor er eine Impfung erhält, ein Formular ausfüllen, in dem er sowohl Angaben zur Person als auch zum Gesundheitszustand macht. Diese Formulare werden nach Abschluss der jeweiligen Impfung/en unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes von der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München verwaltet. Ein Musterexemplar dieses Formulars findet sich im Anhang.

Die Einteilung in Erinnerungs- oder Kontrollgruppe erfolgte zufällig. Wie oben bereits erwähnt, wurde zu diesem Zweck immer abwechselnd an den einzelnen Werktagen eine Zuteilung vorgenommen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass jeweils etwa immer die gleiche Menge Probanden rekrutiert wurde.

Teilnehmer, die potentiell auf die Erinnerungsgruppe entfielen, wurden nach ihrer Erstimpfung über den Ablauf der Recall-Studie aufgeklärt; ca. 2 Wochen vor dem Fälligkeitsdatum jeder weiteren Hepatitis-Impfung würden sie eine schriftliche Erinnerung in Form einer Postkarte von der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München erhalten. Aus der Zustellung würden sich für sie keine Kosten ergeben. Wenn sie ihre Zustimmung zur postalischen Erinnerung gaben, mussten sie eine schriftliche Einverständniserklärung mit Angabe einer Adresse, an die dann die Postkarte(n) geschickt wurde(n), ausfüllen. Besucher der Impfsprechstunde, die nach Aufklärung über den Ablauf der Studie, eine schriftliche Erinnerung ablehnten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Diejenigen Probanden, die der Kontrollgruppe zugeteilt wurden und so keinerlei schriftliche Nachricht über den Fälligkeitstermin der nächsten Hepatitis-Impfung erhielten, wurden nicht über die stattfindende Studie aufgeklärt, um das „Standard“-Impfverhalten von Reisenden nicht zu verfälschen.

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von annähernd 8 Monaten (24.02-22.10.04) 615 Reisende in die Recall-Studie aufgenommen. Davon entfielen 308 Studienteilnehmer auf die Erinnerungs- und 307 Studienteilnehmer auf die Kontrollgruppe.

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 615 Teilnehmern der Recall-Studie zeigte sich die Geschlechterverteilung wie folgt: Der Männeranteil insgesamt betrug 53,82% (331 Probanden) und der Frauenanteil insgesamt 46,18% (284 Probanden). Die weitere Verteilung der Geschlechter auf die einzelnen Gruppen ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die gesamte Studienpopulation wies ein mittleres Alter von 36,37 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 10,7$ Jahren auf.

Das durchschnittliche Alter der Probanden der Erinnerungsgruppe betrug 36,07 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 10,8$ Jahren und das der Kontrollgruppe 36,68 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 10,7$ Jahren. In Abbildung 4 ist die Altersverteilung der Studienteilnehmer graphisch dargestellt.

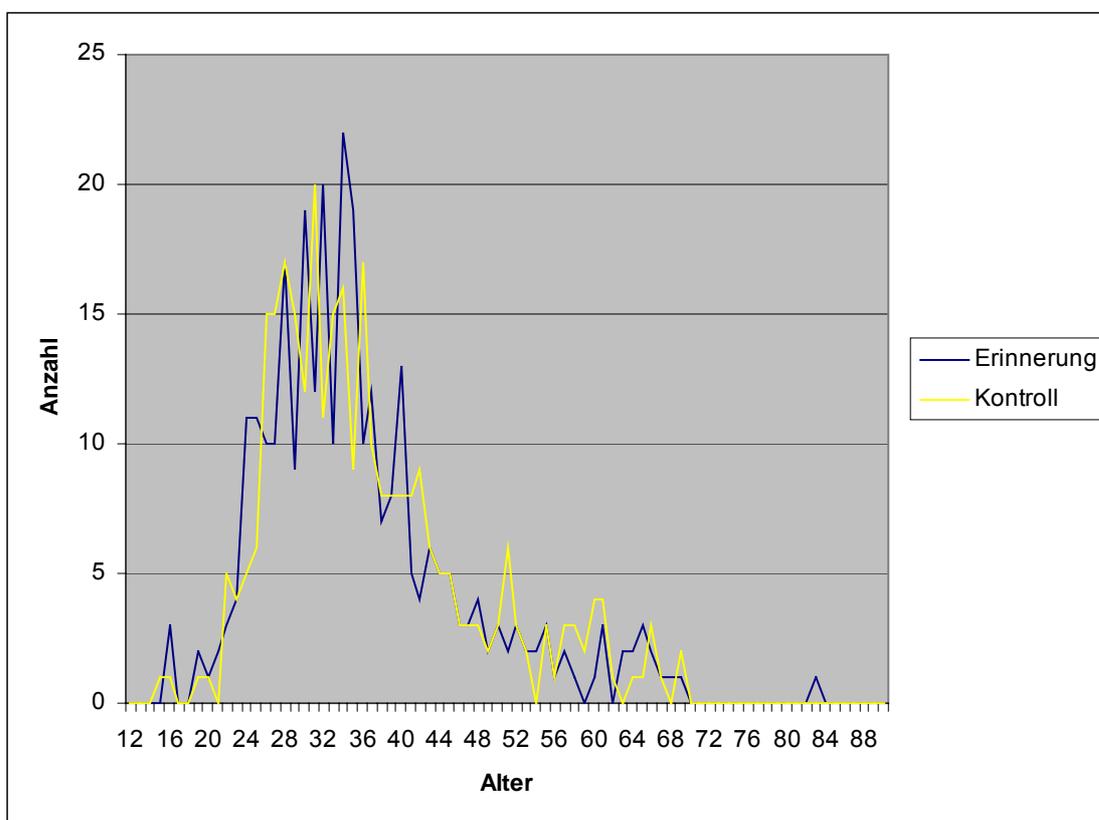


Abbildung 4: Altersverteilung im Überblick

Um evtl. altersbedingte Unterschiede im Impfverhalten der Reisenden besser vergleichen zu können, wurden sie in drei Altersgruppen aufgeteilt:

- 30 Jahre oder jünger
- 31 – 50 Jahre
- 51 Jahre oder älter

Eine Übersicht dieser Aufteilung findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Aufteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Altersgruppen

Altersgruppe	Erinnerungsgruppe 308 Teilnehmer		Kontrollgruppe 307 Teilnehmer	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30 Jahre oder jünger	49 (15,90%)	53 (13,36%)	41 (17,21%)	57 (18,57%)
31 – 50 Jahre	94 (30,52%)	79 (32,90%)	101 (25,65%)	68 (22,15%)
51 Jahre oder älter	21 (6,82%)	12 (8,14%)	25 (3,90%)	15 (4,89%)

Die Homogenität dieser Gruppen wurde mit Hilfe der χ^2 -Verteilung abgeschätzt.

Hierbei ergab sich für χ^2 ein Wert von 0,79 (für $\alpha = 5\%$ ist $\chi^2_{2;0,95} = 5,99$) und somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersverteilung der Teilnehmer auf die beiden Studienkollektive.

3.2.2 Verteilung der Studienteilnehmer auf die einzelnen Hepatitis-Impfungen

Aufgrund der unterschiedlichen Impfschemata für die Hepatitis A und die Hepatitis B bzw. AB Impfung bildeten die Reisenden in dieser Studie analog ihrer im Tropeninstitut München durchgeführten Hepatitis-Erstimmunisierung zwei separate Kollektive.

Das erste Kollektiv umfasst alle Reisenden, die während des Rekrutierungszeitraumes (24.02-22.10.03) ihre erste Hepatitis A-Impfung (Impfschema Tag 0 – Tag 180) an der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchführen ließen. Insgesamt bestand diese Gruppe aus 294 Teilnehmern, davon entfielen 147 Teilnehmer auf die Erinnerungs- und 147 Teilnehmer auf die Kontrollgruppe.

Das zweite Kollektiv besteht aus allen Reisenden, die während des Rekrutierungszeitraumes (24.02-22.10.03) ihre erste Hepatitis AB oder B Impfung (Impfschema Tag 0 – Tag 28 –Tag

180) in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München erhielten. Diese beiden Impfgruppen wurden zusammengefasst, da sie dem selben Impfschema folgen.

Insgesamt entfielen 321 Probanden auf diese Impfungen, davon 161 Probanden auf die Erinnerungs- und 160 auf die Kontrollgruppe.

Eine Übersicht der Verteilung der Reisenden auf die einzelnen Impfungen ist in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

Tabelle 3: **Hepatitis A** (294 Teilnehmer)

	Erinnerungsgruppe	Kontrollgruppe
Männer	85 (28,91%)	84 (28,57%)
Frauen	62 (21,09%)	63 (21,43%)
Mittelwert Alter (\pm SA)	36,41 Jahre (\pm 11,5)	38,04 Jahre (\pm 11,6)

Tabelle 4: **Hepatitis AB und B** (321 Teilnehmer)

	Erinnerungsgruppe	Kontrollgruppe
Männer	79 (24,61%)	83 (25,86%)
Frauen	82 (25,55%)	77 (23,99%)
Mittelwert Alter (\pm SA)	35,74 Jahre (\pm 10,9)	35,29 (\pm 9,6)

Die graphische Veranschaulichung der Verteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Impfungen findet sich in Abbildung 5.

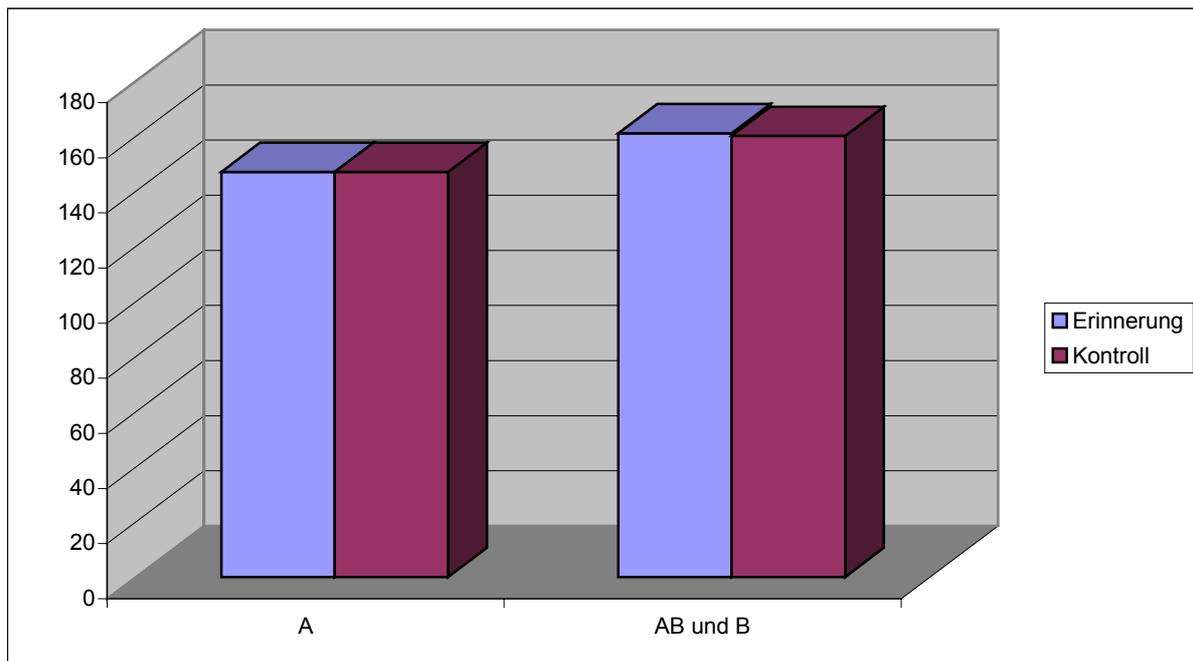


Abbildung 5: Verteilung der Teilnehmer nach Impfungen

3.3 Studienverlauf

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer der Recall-Studie 2003/04 erfolgte ausschließlich an der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München. Aufgenommen in die Studie wurden also nur Besucher der am Tropeninstitut München durchgeführten Impfsprechstunde.

Als Mindestgröße der Studienpopulation wurde die Zahl 600 festgelegt. Aufgrund dieses Studiendesigns war eine prospektive Abschätzung der Rekrutierungsdauer sehr wagen.

Frühere Zahlen der am Tropeninstitut München durchgeführten Hepatitis-Impfungen ließen jedoch eine wesentlich kürzere Rekrutierungsphase erwarten.

Die tatsächliche Länge des Rekrutierungszeitraums (24.02-22.10.03), der fast acht Monate betrug, lässt sich am ehesten durch die gravierende generelle Abnahme der Reisebereitschaft zu dieser Zeit erklären. Die weltpolitische Lage war mit kurz nach Rekrutierungsbeginn einsetzendem Irak-Krieg sehr instabil geworden und die Verunsicherung der Menschen deutlich zu spüren. Weitere Rückschläge der Reisebereitschaft wurden durch gesundheitspolitische Krisen in enger zeitlicher Abfolge (u.a. SARS-Krise in Asien) verursacht, so dass sich diese erste Phase der Recall-Studie unerwartet in die Länge zog.

Nach Abschluss der Rekrutierung war eine Nachbeobachtungsphase von mindestens sieben Monaten erforderlich, um auch von den zuletzt in die Studie aufgenommenen Probanden

den Impftermin Tag 180 + 30 Tage Compliancezeitraum erfassen zu können. Die Aufzeichnung der Folgeimpfungen der bereits zu früheren Zeitpunkten rekrutierten Teilnehmer wurde natürlich bereits parallel zu der Rekrutierungsphase durchgeführt.

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Juni 2004.

Im Anschluss daran erfolgte die letzte Phase der Recall-Studie, und zwar die stichprobenartig durchgeführte telefonische Befragung aller der Probanden, die mindestens eine ihrer Folgeimpfungen nicht im Tropeninstitut München durchführen ließen.

Ziel dieser Befragung war herauszufinden, ob die nicht zu Folgeimpfungen erschienenen Teilnehmer, sowohl die der Erinnerungs- als auch die der Kontrollgruppe, ihre Folgeimpfung/en generell versäumt, oder aber diese an anderer Stelle (z.B. Hausarzt, Betriebsarzt) erhalten hatten.

Die telefonische Befragung erfolgte Anfang Juli 2004 und umfasste jeweils mindestens ein Drittel der Impfversäumer beider Gruppen, um eine repräsentative Stichprobe zu erfassen.

Im Verlauf der Recall-Studie wurden drei Teilnehmer der Erinnerungsgruppe aus der Studie ausgeschlossen, da die Postkarten, die zu der von ihnen angegebenen Adresse geschickt wurden, auf dem postalischen Weg nicht zustellbar und somit eine schriftliche Erinnerung nicht möglich war.

3.4 Datenerhebung

Alle Teilnehmer der Recall-Studie wurden temporär in einem EDV-System erfasst. Zu diesem Zweck wurden die Daten in Microsoft Excel 2000 verwaltet.

Als Grundlage der Datenerhebung dienten die von allen Reisenden, im Rahmen ihres Besuchs der Impfsprechstunde, ausgefüllten Impfformulare (vgl. Kapitel 1.2). Festgehalten wurden die Gruppenzuordnung des Probanden, Art der durchgeführten Hepatitis-Impfung, das Datum der Erstimpfung und somit der Rekrutierung, Alter, Geschlecht und Telefonnummer. Die Angabe der Telefonnummer auf dem Impfformular ist fakultativ und somit wurden nur Besucher rekrutiert, die Auskunft über ihre Telefonnummer(n) gaben, da für die zu Studienabschluss durchgeführte Telefonbefragung diese Information unabdingbar war.

Für alle Probanden wurden computergestützt die nachfolgenden Soll-Impftermine entsprechend den obig genannten Hepatitis-Impfschemata errechnet. Für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe wurden zusätzlich diejenigen Termine errechnet, an denen die schriftliche Erinnerung, jeweils zwei Wochen vor dem Sollimpftermin, zu erfolgen hatte.

Fiel einer dieser Tage auf das Wochenende oder einen Feiertag, wurde der jeweils darauffolgende Werktag als Termin festgelegt.

Für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe wurde zusätzlich ein Karteikastensystem geführt, in dem die von ihnen unterzeichneten Einverständniserklärungen aufbewahrt wurden. Auf dieser Einverständniserklärung war außerdem, die vom Reisenden angegebene Adresse, an welche die Postkarte gesendet werden sollte und die Art der Hepatitis-Impfung vermerkt.

Aus der Art der jeweiligen Hepatitis-Impfung ergab sich die Anzahl der fälligen schriftlichen Erinnerungen; für die Hepatitis A Impfung war also nur eine Postkarte pro Teilnehmer erforderlich und für die Hepatitis AB und B Impfungen jeweils zwei Postkarten pro Teilnehmer.

Die jeweils nächstfällige Postkarte jedes Probanden wurde am Tag der Rekrutierung bzw. am Tag des Versendens der ersten Erinnerung manuell adressiert und ausgefüllt. Das Ausfüllen beinhaltete den Namen des Probanden, sowie Art und Datum der nächstfälligen Impfung.

Die Postkarten wurden ebenfalls in dem Karteikastensystem verwaltet.

Dieses System wurde chronologisch, nach jeweiligem Tag der Rekrutierung des Probanden strukturiert, so dass das Auffinden der jeweils EDV-gestützt berechneten Fälligkeit der nächsten Postkarte erleichtert wurde.

Nach Beendigung der Recall-Studie wurden alle Daten aus dem EDV-System gelöscht.

4 Ergebnisse

Die Auswertung der Recall-Studie 2003/04 erfolgte für beide Impfgruppen, d.h. für Hepatitis A und Hepatitis AB bzw. B, aufgrund der abweichenden Impfschemata getrennt. Zur statistischen Abschätzung der Signifikanz der Ergebnisse wurde der χ^2 -Test herangezogen [9].

Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase (bis Juni 2004), wurde je mindestens ein Drittel der Erinnerungs- und Kontrollgruppenpopulation, die wenigstens eine Folgeimpfung nicht im Tropeninstitut München durchführen ließen, telefonisch kontaktiert. Ziel dieser Befragung war herauszufinden, ob diese repräsentative Stichprobe aller potentiellen Impfversäumer tatsächlich mindestens eine Folgeimpfung versäumt oder aber diese in einer anderen medizinischen Einrichtung durchgeführt wurde. Die Auswahl derjenigen die angerufen wurden, erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Die einzelnen Ergebnisse werden im folgenden dargestellt.

4.1 Auswertung der Hepatitis AB und B Impfgruppe

Diese beiden Impfungen wurden zu einem Kollektiv zusammengefasst, da sie dem selben Impfschema folgen: Tag 0, Tag 28 und Tag 180.

Dieses Kollektiv umfasste insgesamt 321 Teilnehmer, von denen 161 auf die Erinnerungs- und 160 auf die Kontrollgruppe entfielen.

Das mittlere Alter dieser Population betrug 35,53 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 9,9$ Jahren. Der Frauenanteil lag bei 49,53%.

4.1.1 Impftermin Tag 28

Dieser Impftermin ist nur für dieses Kollektiv relevant, da die Hepatitis AB und B Impfung zur Erlangung der Grundimmunität eine dreimalige Impfung erfordern.

Diese zweite Impfung, die erste fand am Tag 0, also dem Tag der Rekrutierung statt, soll gemäß Impfschema vier Wochen nach der ersten erfolgen.

Die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe erhielten knapp zwei Wochen vor dem Fälligkeitsdatum dieser ersten Folgeimpfung eine schriftliche Erinnerung.

Insgesamt ließen 87,57% aus dieser Gruppe eine zweite Impfung in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchführen.

Legt man jedoch den in dieser Studie festgelegten Compliancezeitraum für diesen Impftermin (± 14 Tage) zugrunde, ergibt sich ein geringerer Prozentsatz von 77,01% für die Erinnerungsgruppe.

Für die Teilnehmer der Kontrollgruppe, bei denen keine schriftliche Erinnerung erfolgte, ergab sich ein Wert von 63,75% für alle, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine zweite Impfung im Tropeninstitut München vornehmen ließen.

Unter Berücksichtigung des Compliancezeitraums liegt dieser Wert für die Probanden der Kontrollgruppe bei lediglich 48,75%.

Eine Übersicht der einzelnen Werte ist in Tabelle 5 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 5: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 28

Altersgruppe	Erinnerungsgruppe 308 Teilnehmer		Kontrollgruppe 307 Teilnehmer	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamt	79	82	83	77
Compliant	57 (72,15%)	67 (81,71%)	38 (45,78%)	40 (51,95%)
Gekommen	67 (84,81%)	74 (90,24%)	54 (65,06%)	48 (62,34%)

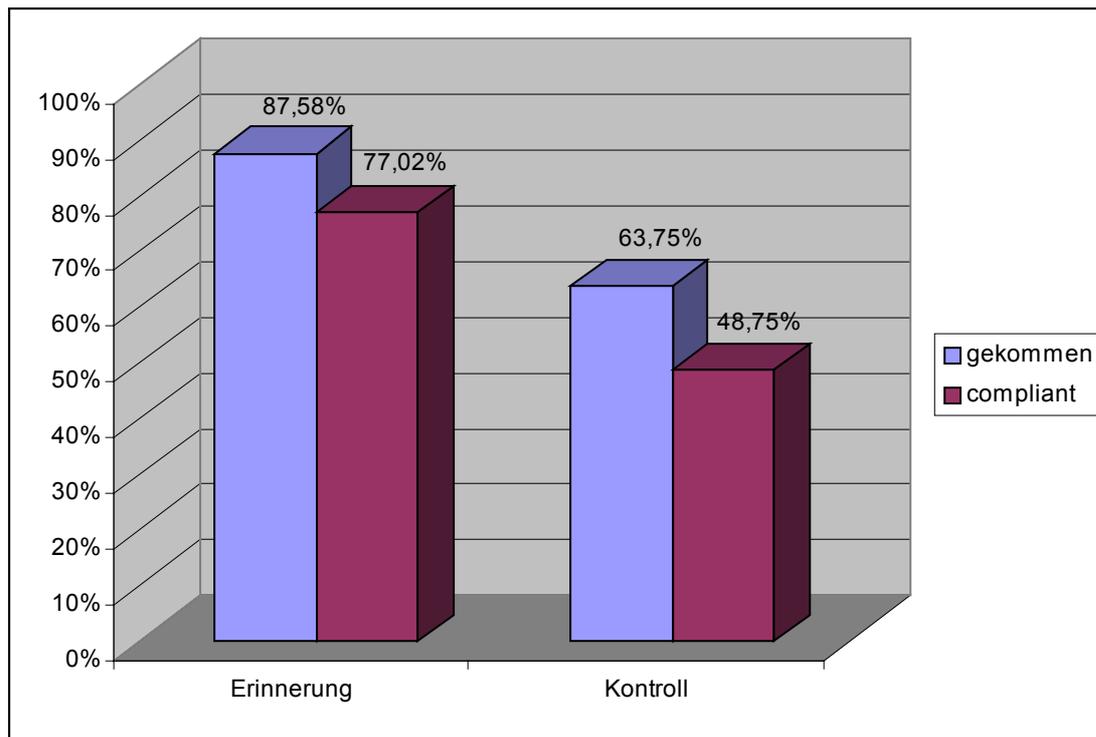


Abbildung 6: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 28

Mit Hilfe des χ^2 -Tests wurde die Signifikanz der unterschiedlichen Ergebnisse von Erinnerungs- und Kontrollgruppe abgeschätzt.

Legt man ein höchst signifikantes Niveau von $\alpha=0,1\%$ zugrunde, ist $\chi^2_{1,0,999}=10,8$.

Für das Compliance-Kollektiv, d.h. für den Vergleich der Anzahl der Teilnehmer von Erinnerungs- und Kontrollgruppe, die innerhalb des festgelegten Zeitraums ihre zweite Impfung erhielten, errechnet sich in dieser Studie ein bedeutend höherer χ^2 -Wert von 27,48. Somit zeigt sich bzgl. des Complianceverhaltens von Erinnerungs- und Kontrollgruppe eine höchst signifikante Abweichung für den Impftermin Tag 28.

Betrachtet man weiterhin das Kollektiv der Probanden, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie ihre zweite Impfung im Tropeninstitut München durchführen ließen, so ergibt sich für dieses ein χ^2 -Wert von 24,76 und somit ebenfalls ein höchst signifikanter Unterschied zwischen dem Impfverhalten von Erinnerungs- und Kontrollgruppe.

Untersucht man die durchschnittliche Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 28 zum Tag der eigentlichen Impfung, erhält man für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe, die eine zweite Impfung im Tropeninstitut München vornehmen ließen, einen Wert von 9,16 Tagen ($\pm 32,8$ Tage) und für die Probanden der Kontrollgruppe einen Wert von 18,74 Tagen ($\pm 47,1$ Tage).

Wie die großen Werte der Standardabweichung (in Klammern) zeigen, ist die Berechnung der mittleren Abweichung der Tage vom Sollimpftermin für dieses Kollektiv nicht sinnvoll, da

einzelne Ausreißer (manche Probanden ließen ihre zweite Impfung erst drei Monate oder mehr nach der ersten durchführen) die Werte zu sehr verzerren.

Deswegen wurde für dieses Kollektiv, dass zu irgendeinem Zeitpunkt die zweite Dosis des Impfstoffes erhielt, der empirische Median ermittelt. Die Werte hierfür liegen für die Erinnerungsgruppe bei 3 Tagen und bei der Kontrollgruppe bei 7 Tagen Abweichung vom Sollimpftermin. Es zeigt sich also eine relativ enge Verteilung der tatsächlichen Impftermine um den Sollimpftermin bei beiden Gruppen.

Legt man jedoch einen gewissen zeitlichen Rahmen, in diesem Fall den Compliancezeitraum (Impftermin Tag 28 ± 14 Tage) zugrunde, lässt sich eine mittlere Abweichung der Tage vom Sollimpftermin bestimmen.

Für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe errechnet sich eine durchschnittliche Abweichung der Tage der stattgefundenen Impfung vom Sollimpftermin von 3,84 Tagen ($\pm 4,0$ Tage) und für die Teilnehmer der Kontrollgruppe ein Wert von 4,77 Tagen ($\pm 4,0$ Tage).

Graphisch sind diese Abweichungen in Abbildung 7 aufgezeigt.

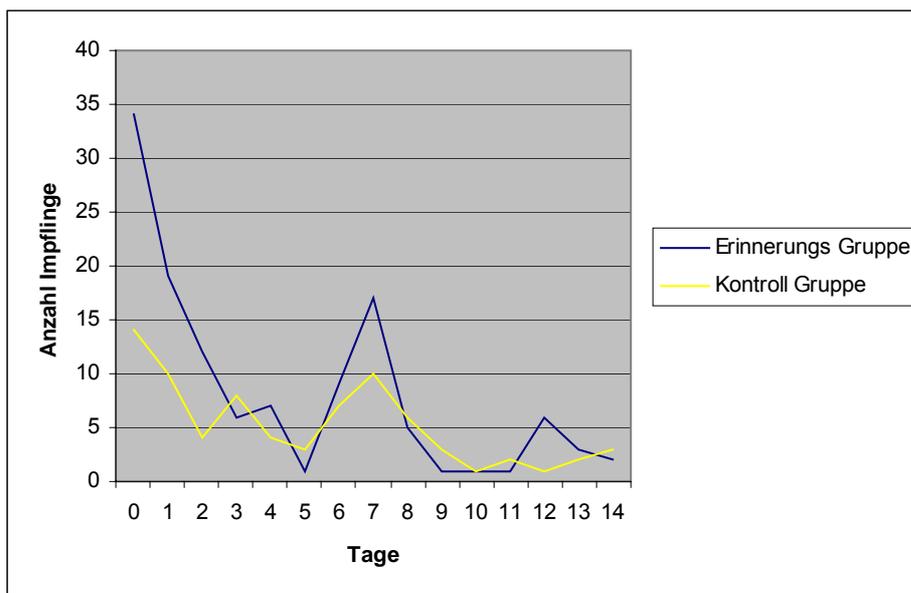


Abbildung 7: Hepatitis AB und B: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 28 innerhalb des Complianceintervalls

4.1.2 Impftermin Tag 180

Für die Vervollständigung des Hepatitis AB bzw. B Impfschemas ist der Erhalt einer dritten Dosis des Hepatitis-Impfstoffes erforderlich. Diese dritte Hepatitis Impfung findet laut Impfschema planmäßig 6 Monate nach der ersten, also am Tag 180 nach der Gabe der Initialdosis statt.

Den Studienteilnehmer der Erinnerungsgruppe wurde erneut ca. zwei Wochen vor dem Fälligkeitstermin der Impfung eine schriftliche Erinnerung in Form einer Postkarte zugestellt. Insgesamt erfolgte bei 54,66% der Probanden dieser Gruppe, ohne Berücksichtigung des Complianceintervalls, die Gabe der dritten Dosis des Hepatitis-Impfstoffs in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München.

Unter Berücksichtigung des Complianceintervalls für diesen Impftermin Tag 180 (± 30 Tage) reduzierte sich dieser Wert auf 36,02% für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe.

Betrachtet man die Probanden der Kontrollgruppe, so ergab sich für alle, die unabhängig vom Zeitpunkt eine dritte Dosis des Impfstoffs im Tropeninstitut München erhielten, ein Wert von 21,88%.

Innerhalb des Complianceintervalls ließen jedoch nur 5,63% der Teilnehmer der Kontrollgruppe ihre dritte Hepatitis-Impfung durchführen.

In Tabelle 6 und Abbildung 8 findet sich ein Vergleich der einzelnen Werte.

Tabelle 6: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 180

Altersgruppe	Erinnerungsgruppe 308 Teilnehmer		Kontrollgruppe 307 Teilnehmer	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamt	79	82	83	77
Compliant	29 (36,71%)	29 (35,37%)	4 (4,82%)	5 (6,49%)
Gekommen	42 (53,16%)	46 (56,10%)	15 (18,07%)	20 (25,97%)

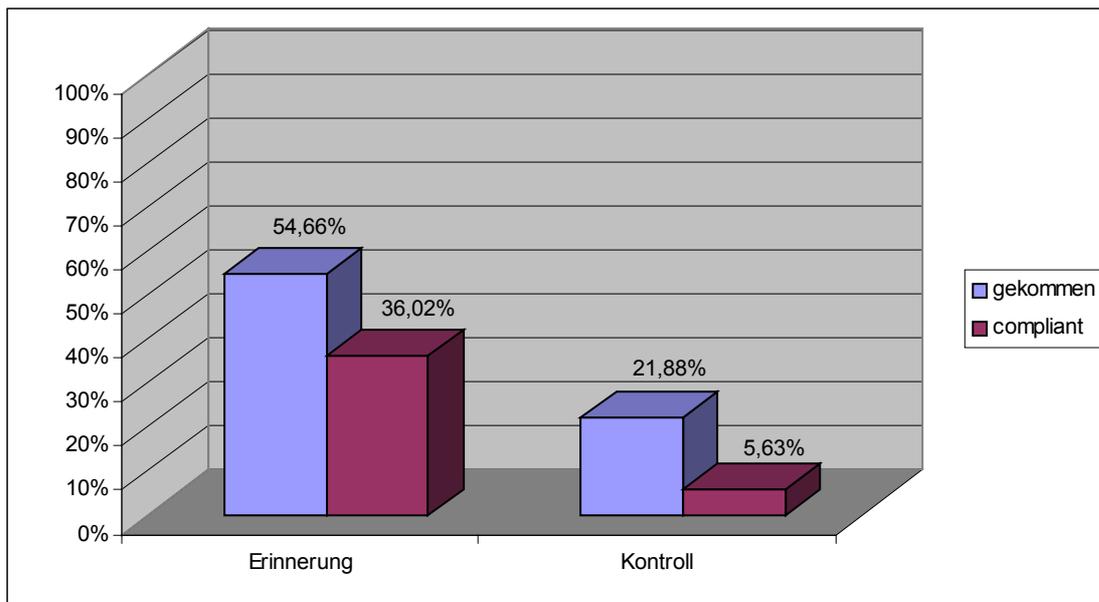


Abbildung 8: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 180

Auch für den Impftermin Tag 180 wurde die Signifikanz der Ergebnisse durch Zuhilfenahme des χ^2 -Tests beurteilt.

Wie oben bereits erwähnt, ergibt sich bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,1\%$ (höchst signifikant) ein Wert von $\chi^2_{1;0,999}=10,8$.

Für die Teilnehmer der Studie die innerhalb des Complianceintervalls eine dritte Impfung in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchführen ließen, errechnet sich im Vergleich von Erinnerungs- und Kontrollgruppe ein χ^2 -Wert von 44,90, der wiederum einen höchst signifikanten Unterschied im Impfverhalten beider Gruppen anzeigt.

Auch für das Kollektiv derer, die zwar eine dritte Dosis des Impfstoffs im Tropeninstitut München erhielten, aber der festgelegte Zeitraum außer Acht gelassen wurde, erhält man einen hohen χ^2 -Wert von 36,49, der ebenfalls eine höchst signifikante Abweichung des Complianceausmaßes von Erinnerungs- und Kontrollgruppe erkennen lässt.

Bezüglich der Beendigungscompliance des Hepatitis AB bzw. B Impfschemas, d.h. der Teilnehmer hat alle drei nötigen Impfungen erhalten, wurden keine signifikanten Unterschiede im Impfverhalten zwischen den einzelnen Altersgruppen (vgl. 3.2.1) gefunden. Außerdem konnte für dieses Impfschema, auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$, keine statistisch signifikante Abweichung im Impfverhalten von Männern und Frauen nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der einzelnen Kollektive erfolgte jeweils mittels χ^2 -Test.

Die Abschätzung der Abweichung der Tage von Sollimpftermin Tag 180 und Tag der eigentlichen Impfung wurde für das Kollektiv der Probanden, die ihre dritte Dosis des

Hepatitis Impfstoffes zu irgendeinem Zeitpunkt im Tropeninstitut München erhielten, durch Bestimmung des empirischen Medians ermittelt. Auch hier erscheint durch die breite Streuung der Werte die Berechnung des Mittelwertes nicht sinnvoll (vgl. 4.1.1).

Der empirische Median für die Differenz von Sollimpftermin und Tag der tatsächlichen Impfung lag für die Erinnerungsgruppe bei 18,5 Tagen und für die Kontrollgruppe bei 62 Tagen. Dabei wird deutlich wie unterschiedlich groß die Streuung der Istimpftermine um den Sollimpftermin bei beiden Gruppen ausfällt.

Für die innerhalb des Complianceintervalls durchgeführten Impfungen hingegen, wurde die mittlere Abweichung der Tage von Sollimpftermin und Tag der eigentlichen Impfung berechnet. Hierbei ergab sich für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe eine durchschnittliche Abweichung von 11,16 Tagen mit einer Standardabweichung von $\pm 9,0$ Tagen.

Bei den Probanden der Kontrollgruppe lag die mittlere Abweichung bei 14,78 Tagen mit einer Standardabweichung von $\pm 10,2$ Tagen.

Abbildung 9 zeigt eine Übersicht der einzelnen Abweichungen.

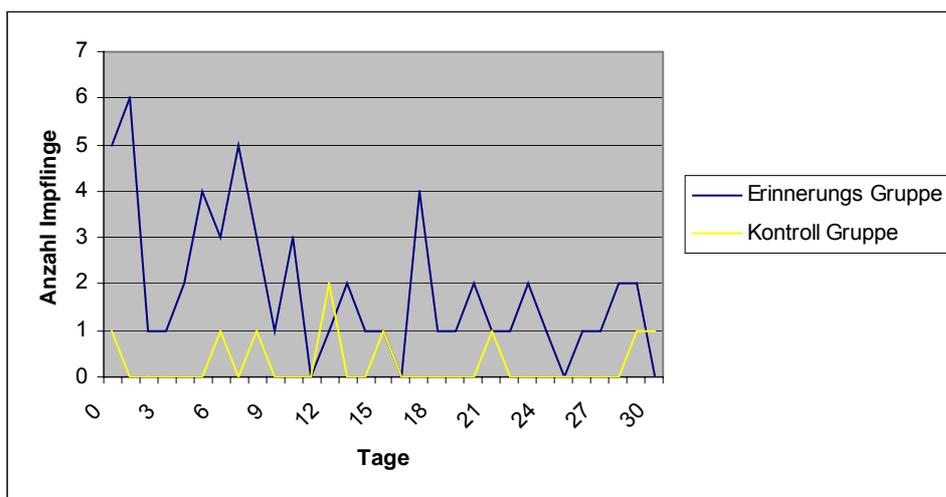


Abbildung 9: Hepatitis AB und B: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 180 innerhalb des Complianceintervalls

4.2 Auswertung der Hepatitis A Impfgruppe

Die Hepatitis A Impfung erfordert für die Ausbildung einer langanhaltenden Immunität von ca. zehn Jahren eine zweimalige Gabe des Impfstoffes zum Zeitpunkt 0 und zum Zeitpunkt Tag 180.

In der Recall-Studie umfasste das Kollektiv der Hepatitis A Impfgruppe insgesamt 294 Teilnehmer, von denen je 147 Probanden auf die Erinnerungs- und auf die Kontrollgruppe entfielen.

Diese Population wies ein durchschnittliches Alter von 37,31 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 11,6$ Jahren auf.

Der Frauenanteil betrug 42,51%.

Für die Hepatitis A Impfung ist im Rahmen der Grundimmunisierung lediglich eine Folgeimpfung erforderlich, diese findet gemäß Impfschema sechs Monate nach der ersten, die am Tag 0 und somit am Tag der Rekrutierung erfolgte, statt.

Die Probanden der Erinnerungsgruppe erhielten ca. zwei Wochen vor Fälligkeit ihrer zweiten Hepatitis A Impfung eine schriftliche Erinnerung in Form einer Postkarte.

Insgesamt ließen 38,78% der Teilnehmer aus dieser Gruppe eine zweite Impfung in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchführen.

Unter Berücksichtigung des Compliancezeitraums, der ebenfalls für diesen Hepatitis A Impftermin Tag 180 mit ± 30 Tagen angesetzt wurde, reduzierte sich dieser Prozentsatz der Teilnehmer der Erinnerungsgruppe auf 30,61%.

An die Probanden der Kontrollgruppe wurden keine Erinnerungspostkarten verschickt.

Bei dieser Population lag der Prozentsatz, derer die zu irgendeinem Zeitpunkt der Recall-Studie eine zweite Dosis des Hepatitis A Impfstoffes im Tropeninstitut München erhielten, bei 14,97%:

Innerhalb des Complianceintervalls ließen jedoch nur 5,44% der Teilnehmer der Kontrollgruppe eine zweite Hepatitis A Impfung durchführen.

Tabelle 7 und Abbildung 10 zeigen dies im Überblick.

Tabelle 7: Hepatitis A – Impftermin Tag 180

Altersgruppe	Erinnerungsgruppe 308 Teilnehmer		Kontrollgruppe 307 Teilnehmer	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamt	85	62	84	63
Compliant	32 (37,65%)	13 (20,97%)	6 (7,14%)	2 (3,17%)
Gekommen	38 (44,71%)	19 (30,65%)	14 (16,67%)	8 (12,70%)

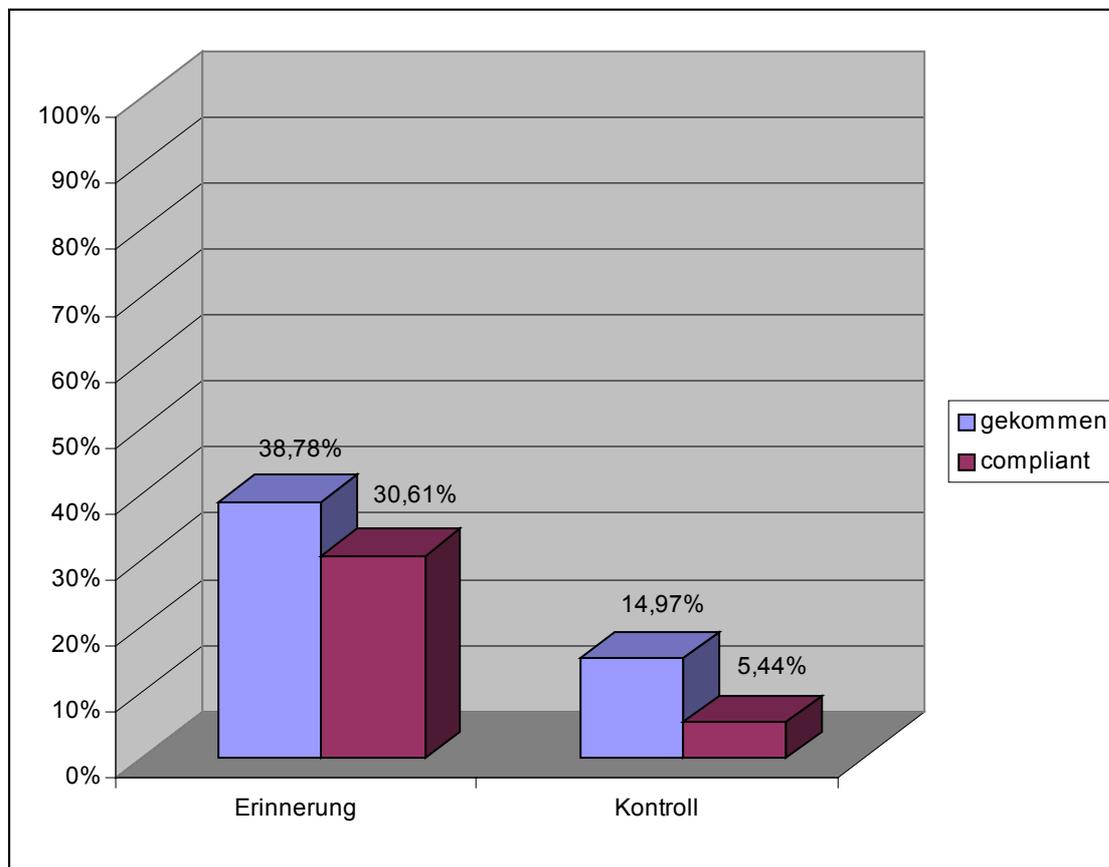


Abbildung 10: Hepatitis A – Impftermin Tag 180

Der χ^2 -Test zur Abschätzung der Signifikanz der Ergebnisse für dieses Kollektiv ergab einen Wert von 33,73 im Vergleich der Probanden von Erinnerungs- und Kontrollgruppe, bei denen innerhalb des Compliancezeitraums eine zweite Hepatitis A Impfung erfolgte. Da dieser Wert weit größer ist, als der χ^2 -Wert des Signifikanzniveaus $\alpha=0,1\%$ ($\chi^2_{1;0,999}=10,8$), zeigt sich für

den Impftermin Tag 180 der Hepatitis A Impfung ein höchst signifikanter Unterschied im Vergleich der Impfergebnisse von Erinnerungs- und Kontrollgruppe.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv derer, die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie eine zweite Hepatitis A Impfung im Tropeninstitut München erhalten haben, errechnet sich in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen ein χ^2 -Wert von 22,61, der ebenfalls deutlich über dem kritischen Wert von 10,8 liegt und sich somit auch hier eine höchst signifikante Abweichung im Impfverhalten erkennen lässt.

Untersucht man bei der Hepatitis A Impfung den Zusammenhang von Impfcompliance und Altersgruppe (vgl. 1.2.1), so findet sich sowohl innerhalb der Erinnerungs- als auch innerhalb der Kontrollgruppe für die über 50jährigen Studienteilnehmer, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihre zweite Impfung erhalten haben, eine signifikant erhöhte Impfbereitschaft den anderen Altersgruppen gegenüber.

Betrachtet man das Impfverhalten von Männern und Frauen, zeigt sich für die männlichen Probanden der Erinnerungsgruppe, die innerhalb des Compliancezeitraums ihre zweite Hepatitis A Impfung durchführen ließen, eine signifikant größere Impffreudigkeit als für die weiblichen Probanden desselben Kollektivs.

Weitere Abweichungen im Impfverhalten für die Hepatitis A Impfung wurden nicht gefunden. Die Abschätzung erfolgte mittels χ^2 -Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=5\%$.

Bei der Bestimmung der Differenz der Tage von Sollimpftermin und Tag der tatsächlichen Impfung wurde, für das Kollektiv aller derer, die zu irgendeinem Zeitpunkt ihre zweite Impfung in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München erhielten, der empirische Median herangezogen.

Dieser betrug für die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe 18 Tage und für die Teilnehmer der Kontrollgruppe 55 Tage. Auch hier zeigt sich eine deutlich unterschiedlich ausgeprägte Streuung der Istimpftermine um den Sollimpftermin bei den beiden Gruppen.

Für die Probanden, die innerhalb des Compliancezeitraums ihre zweite Impfung durchführen ließen, wurde die mittlere Abweichung von Sollimpftermin und Tag der eigentlichen Impfung berechnet. Diese betrug bei den Teilnehmern der Erinnerungsgruppe 11,42 Tage mit einer Standardabweichung von $\pm 10,3$ Tagen und bei der Kontrollgruppe 15,50 Tage mit einer Standardabweichung von $\pm 9,8$ Tagen.

In Abbildung 11 findet sich eine Darstellung der einzelnen Abweichungen.

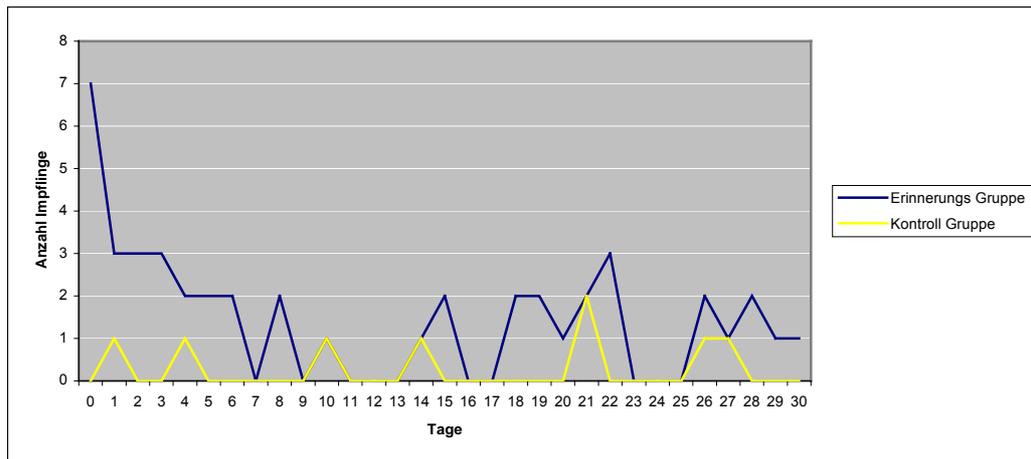


Abbildung 11: Hepatitis A Impfung: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 180 innerhalb des Complianceintervalls

4.3 Auswertung der telefonischen Befragung

Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase der Recall-Studie, die bis Juni 2004 andauerte, wurde im Juli 2004 eine telefonische Befragung durchgeführt. Angerufen wurde jeweils eine Stichprobe derjenigen Studienteilnehmer beider Gruppen, bei denen mindestens eine Folgeimpfung nicht in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München erfolgte.

Den Hintergrund dieses Telefonkontaktes bildete die Fragestellung, ob diese Probanden ihre Folgeimpfung/en tatsächlich versäumt hatten oder aber diese in einer anderen medizinischen Einrichtung, wie z.B. beim Hausarzt durchgeführt worden waren.

Hierbei wurde nicht zwischen den Teilnehmern der einzelnen Hepatitis Impfungen unterschieden, da die Art der Impfung für die Fragestellung irrelevant war.

Um ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten, wurde aus beiden Gruppen mindestens ein Drittel der potentiellen Impfversäumer telefonisch kontaktiert.

Von den insgesamt 308 Teilnehmern der Erinnerungsgruppe hatten 166 mindestens eine Folgeimpfung nicht im Tropeninstitut München durchführen lassen. Aus dieser Population wurden insgesamt 65 Probanden (39,16%) angerufen.

Von den 307 Teilnehmern der Kontrollgruppe erhielten 255 mindestens eine Dosis des jeweiligen Impfstoffes nicht an der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München. Aus diesem Kollektiv wurden insgesamt 90 Probanden (35,29%) telefonisch kontaktiert.

Die Auswahl der Angerufenen beider Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Die Ergebnisse dieser telefonischen Befragung sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Auswertung der telefonischen Befragung: Erinnerungs- und Kontrollgruppe

	Erinnerungsgruppe 65 von 166 (39,16%)	Kontrollgruppe 90 von 255 (35,25%)
Nicht geimpft	46 (70,77%)	65 (72,22%)
Anderer Arzt	11 (16,92%)	14 (15,56%)
Falsche Telefonnummer	8 (12,31%)	11 (12,22%)
gesamt	65	90

Wie die Auswertung zeigt, sind bei beiden Gruppen die gleichen Tendenzen erkennbar.

Der Großteil beider Kollektive hat die jeweilige(n) Folgeimpfung(en) versäumt und beinahe jeder achte Teilnehmer hat eine falsche Telefonnummer angegeben oder ist mittlerweile nicht mehr unter dieser erreichbar, so dass die Vermutung eines Wohnsitzwechsels nahe liegt.

Aber immerhin fast jeder sechste Teilnehmer hat die vermeintlich versäumte Impfung in einer anderen medizinischen Einrichtung durchführen lassen und somit können die in dieser Studie erzielten Complianceprozentsätze insgesamt als zu niedrig eingestuft werden.

Da beide Gruppen aber ein statistisch homogenes Ergebnis lieferten (die Abschätzung erfolgte mittels χ^2 -Test), bleibt die Relation der Werte von Erinnerungs- und Kontrollpopulation in dieser Untersuchung gewahrt und die oben erwähnten statistisch signifikanten Abweichungen im Complianceverhalten der beiden Studienkollektive bleiben bestehend.

5 Diskussion

5.1 Bedeutung der eigenen Ergebnisse

Die Intention der vorliegenden prospektiven, randomisierten, klinisch kontrollierten Recall-Studie lag in der Verbesserung der Impfcompliance bei Reisenden durch das Versenden von Erinnerungspostkarten.

Sowohl in der Hepatitis A-, als auch in der Hepatitis AB-Impfgruppe konnte durch diese Maßnahme eine signifikante Steigerung aller Impfraten erzielt werden.

Das Resultat dieser Untersuchung belegt die Annahme, dass Recall-Strategien eine effektive Intervention darstellen, um die Wahrscheinlichkeit der Beendigung eines Impfschemas drastisch zu erhöhen und vermutlich auch bei anderen prophylaktischen oder therapeutischen Maßnahmen eine Verbesserung der Therapietreue bewirken können.

Die Compliance bei medizinischen Anweisungen ist besonders gering bei chronischen Erkrankungen und bei wiederkehrenden Untersuchungen im Rahmen prophylaktischer Maßnahmen [70]. Durch verschiedene Faktoren, wie die Komplexität des Behandlungsschemas, das Auftreten von Nebenwirkungen, hohe Kosten oder häufige Verabreichungen wird die Therapietreue negativ beeinflusst (vgl. 2.2).

In dieser Studie, wie auch schon in anderen Impfstudien zuvor (vgl. 2.3), scheint sich anzudeuten, dass das Fehlen einer Risikowahrnehmung und die Empfindung sich gesund zu fühlen, eine hohe Noncompliancerate bezüglich präventiver Maßnahmen nach sich zieht, da sehr viele Reisende die eine Impfserie starteten, diese nach Rückkehr nicht fortsetzten. Ohne Anwendung einer Erinnerungsstrategie beendeten lediglich 21,9% der Studienteilnehmer ihre Hepatitis AB- bzw. B-Grundimmunisierung, wobei nur ein Bruchteil von 5,6% dem empfohlenen Schema folgte und den vorgesehenen Zeitrahmen einhielt. Durch das Versenden von Postkarten konnte der Wert auf 54,7% gesteigert werden; legt man die festgelegte Compliancefrist zugrunde, beträgt der Anteil der Probanden, die ihre dritte Dosis Hepatitis AB- bzw. B-Impfstoff erhielten, noch 36,0%.

In der Hepatitis A-Impfgruppe zeigen sich ebenso gravierende Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Hier erhielten nur 15,0% der Studienteilnehmer der Kontrollgruppe eine zweite Dosis des Impfstoffs, berücksichtigt man jedoch das festgelegte Complianceintervall sinkt dieser Wert auf 5,4%. In der Erinnerungsgruppe ließen immerhin 38,8% der Reisenden eine zweite Hepatitis A-Impfung durchführen, zieht man den vorgesehenen Compliancezeitraum in Betracht, vermindert sich der Wert auf 30,6%.

Aufgrund des nur unvollkommenen Schutzes bei Nichtbeendigung des Impfschemas, das vielen Reisenden wohl nicht bewusst ist oder in scheinbarer Abwesenheit eines akuten Infektionsrisikos ignoriert wird, erscheinen Ansätze zur Verbesserung der Impfcompliance als

umso dringlicher, damit nicht fälschlicherweise der (noch unvollkommene) Impfstatus einen Infektionsschutz suggeriert und somit möglicherweise zu unvorsichtigem Handeln verleitet.

Scheinbar gerät das Impfschema jedoch bereits vor Reisebeginn häufig außer Acht, wie die Zahlen der ersten Hepatitis AB- bzw. B-Auffrischimpfung vier Wochen nach Erstimpfung vermuten lassen. In diese Studie wurden nur Probanden einbezogen, die wenigstens einen Monat vor Reisebeginn in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München eine Reiseberatung erhielten und somit die Möglichkeit gegeben war, die zum vorläufigen Schutz mindestens notwendigen zwei Impfungen vor dem Auslandsaufenthalt durchführen zu lassen. Die Seroprotektionsraten betragen bei dem Hepatitis AB- bzw. B-Standard-Impfschema nach der zweiten Impfung ohnehin nur 33% und steigen erst ca. vier Wochen später auf Werte über 80% [47], weshalb Reisenden die eines schnellen Schutzes bedürfen, das beschleunigte Impfschema angeraten werden sollte. Umso bedenklicher erscheinen die Compliancewerte der Studienteilnehmer dieser Impfgruppe für die erste Folgeimpfung (Tag 28), da bei der Kontrollgruppenpopulation nur in 63,6% der Fälle überhaupt diese Impfung erfolgte; berücksichtigt man weiterhin das Complianceintervall, so fällt dieser Wert auf 48,6%. Bereits bei diesem ersten Folgeimpftermin, lieferte die Erinnerungsgruppe mit 87,6% aller die ihre zweite Hepatitis AB- bzw. B-Impfung ohne Berücksichtigung des festgelegten Compliancezeitraums im Tropeninstitut München erhielten und mit 77,0%, die ihre Impfung fristgerecht durchführen ließen, signifikant höhere Werte. Diese Zahlen legen die Vermutung nahe, dass viele Reisende ohne entsprechenden Schutz ihre Reise angetreten haben und offenbar die Verabreichung einer Dosis des Hepatitis AB- bzw. B-Impfstoffs als ausreichend eingeschätzt wurde. Es zeigt sich also, dass auch im Rahmen der Aufklärung noch großes Potential vorhanden ist, um zu einer Verbesserung der Impfcompliance beizutragen. Nichtsdestotrotz hat sich das Versenden einer Erinnerungspostkarte bereits nach einem relativ kurzen Zeitraum nach Beginn einer medizinischen Maßnahme und der damit verbundenen Wahrnehmung eines Behandlungsplans als effektiv erwiesen, so dass Recall-Methoden nicht erst nach größeren Zeitspannen empfehlenswert scheinen, sondern eine Wiederholung der „Therapievorschrift“ baldmöglichst erfolgen sollte.

Zur Beurteilung des potentiell abweichenden Complianceverhaltens von Personen unterschiedlichen Alters, erfolgte eine Einteilung der Studienpopulation in verschiedene Altersgruppen: 30 Jahre oder jünger, 31-50 Jahre und 51 Jahre oder älter. Vergleicht man die Complianceraten der gesamten Studienpopulation ergeben sich keine signifikanten Abweichungen im Impfverhalten bezüglich des Alters. Erst bei genauerer Differenzierung nach Impf- und Studiengruppe (Erinnerung/Kontroll), zeigen sich gewisse Abweichungen. So

fand sich innerhalb des Hepatitis A-Kollektivs für die über 50-jährigen Probanden beider Studienkollektive eine signifikante Erhöhung der Complianceraten gegenüber den beiden anderen Altersgruppen; allerdings gilt dies nur bei Außerachtlassung des Complianceintervalls. Für das Kollektiv der Hepatitis AB- bzw. B-Impfgruppe konnten keinerlei signifikante Unterschiede im Impfverhalten der einzelnen Altersgruppen festgestellt werden.

Untersucht man weiterhin die Geschlechtswendigkeit der Complianceraten der vorliegenden Studie, so zeigt sich ebenfalls nur bei einer kleinen Untergruppe eine Abweichung. Bei den erinnerten Studienteilnehmern der Hepatitis A-Impfgruppe, die innerhalb des vorgesehenen Zeitintervalls ihre Folgeimpfung durchführen ließen, wiesen die männlichen Probanden eine signifikant höhere Therapietreue gegenüber ihren weiblichen „Konkurrenten“ auf. Für die Teilnehmer der Hepatitis AB- bzw. B-Impfgruppe konnten keinerlei geschlechtsspezifische Tendenzen gefunden werden.

Trotz dieser Spitzfindigkeiten kann man aus der vorliegenden Studie, in Hinblick auf die Gesamtheit der Probanden, keine gravierenden Abweichungen im Complianceverhalten weder bezüglich des Alters noch des Geschlechts ableiten.

In dieser Untersuchung konnte durch einfache Recall-Maßnahmen nicht nur die Quantität der Compliance bei der Erinnerungsgruppe gesteigert werden, sondern auch die Compliance-„Qualität“. Betrachtet man den ersten Folgeimpftermin für das Hepatitis AB- bzw. B-Kollektiv, so lag die mittlere Abweichung des Istimpftermins vom Sollimpftermin innerhalb des Complianceintervalls bei der Erinnerungsgruppe bei 3,8 Tagen und bei der Kontrollgruppe bei 4,8 Tagen. Bereits bei diesem frühen Impftermin ist also eine leichte Tendenz der Erinnerungsgruppe „pünktlicher zu kommen“ als die Kontrollgruppe erkennbar. Lässt man den Compliancezeitraum außer Acht, so ergibt sich für die Erinnerungsgruppe ein empirischer Median von 3 Tagen und für die Kontrollgruppe von 7 Tagen Abweichung zwischen Soll- und Istimpftermin. Die Bestimmung des empirischen Medians scheint für diese Gruppe aller die irgendwann während der Studie ihre zweite Hepatitis AB- bzw. B-Impfung durchführen ließen sinnvoller, da die Berechnung des Mittelwerts durch zu große Ausreißer verfälscht würde.

Der Trend der besseren Treffsicherheit bei den erinnerten Probanden wird bei den späteren Impfterminen noch deutlicher. Für den letzten Impftermin der Hepatitis AB- bzw. B-Gruppe (Tag 180), errechnen sich als Werte für die Differenz vom Tag der tatsächlichen Impfung zum geplanten Tag der Impfung innerhalb des Complianceintervalls bei der Erinnerungsgruppe 11,2 Tage und bei der Kontrollgruppe 14,8 Tage. Auch in diesem Fall weichen die erinnerten Reisenden weniger vom eigentlich vorgesehenen Impftermin ab als das Kontrollkollektiv. Noch deutlicher wird dieser Umstand, wenn man die Gruppe der

Studienteilnehmer betrachtet, die ohne Berücksichtigung der vorgesehenen Compliancefrist ihre Hepatitis AB- bzw. B-Impfserie beendeten. Auch hier ist aufgrund der erheblichen Ausreißer nur die Bestimmung des empirischen Medians geeignet. Dieser liegt bei der Erinnerungsgruppe bei 18,5 Tagen und bei der Kontrollgruppe bei 62 Tagen Abweichung vom Sollimpftermin. Für diesen abschließenden Impftermin, der einen erheblichen zeitlichen Abstand zur Erstimpfung und damit zum Tag der Aufklärung über das Therapieschema aufweist, wird der auch qualitative Complianceunterschied zwischen Erinnerungs- und Kontrollgruppe besonders deutlich.

Das gleiche gilt für die Studienpopulation der Hepatitis A-Impfgruppe. Hier ist nur eine Folgeimpfung (Tag 180) nötig, der große zeitliche Abstand zur Erstimpfung macht aber ein bereits in Vergessenheit geratenes Therapieschema wahrscheinlich. Bei den Studienteilnehmern bei denen innerhalb des Complianceintervalls die Zweitimpfung in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München erfolgte, ergab sich eine durchschnittliche Differenz zwischen Tag der eigentlichen und Tag der vorgesehenen Impfung von 11,4 Tagen bei der Erinnerungs- und von 15,5 Tagen bei der Kontrollgruppe.

Für alle Teilnehmer der Hepatitis A-Impfgruppe, die zu irgendeinem Studienzeitpunkt ihre Folgeimpfung durchführen ließen, berechnet sich für die erinnerten Probanden als mediane Abweichung vom Sollimpftermin ein Wert von 18 Tagen und bei dem Kontrollkollektiv ein Wert von 55 Tagen. Die Resultate unterstreichen die bereits bei der Hepatitis AB- bzw. B-Impfgruppe gewonnene Erkenntnis einer wesentlich ausgeprägteren Pünktlichkeit der Erinnerungsgruppe und somit einer erhöhten Compliance in qualitativer Hinsicht.

Diese Beobachtung spielt vielleicht im Zusammenhang mit dem exakten Ablauf von Impfschemata nur eine untergeordnete Rolle, da der Impferfolg durch größere zeitliche Abweichungen vom Standardschema meist nicht gefährdet ist, könnte aber in anderen medizinischen Bereichen, bei denen eine strenge zeitliche Einhaltung des Therapieschemas erforderlich ist, von Bedeutung sein.

Eine neuere Meta-Analyse über Initiativen zur Verbesserung von Impfprogrammen für Erwachsene und der Inanspruchnahme von Krebsvorsorgeuntersuchungen im medizinischen Routinealltag betont die Rolle von strukturellen organisatorischen Veränderungen, basierend auf dem Einsatz von postalischen und telephonischen Erinnerungen, mit dem Ziel die Beteiligung an solchen Leistungen zu erhöhen; unter Umständen durch die Schaffung von ökonomischen Anreizen. In dieser Studie wird darauf hingewiesen, dass die routinemäßige Einbeziehung neuer Technologien in den Verlauf von Impf- oder Therapieschemata auch die Effektivität von Recall-Maßnahmen verbessert, da die Anwendung nur äußerst geringe Kosten verursacht [62]. Dies konnte jüngst in einer spanischen Studie zur Verbesserung der Impfcompliance bestätigt werden, in der durch das

Versenden von Kurzmitteilungen an Handy-Besitzer, die Impfraten signifikant gesteigert wurden [70].

Die große Bedeutung der Hepatitis A- und B-Prävention bei Reisenden würde den Rahmen dieser Ausführungen sprengen, nichtsdestotrotz sollten einige Fakten nicht unerwähnt bleiben. Das Hepatitis A-Risiko ist abhängig von der Endemizität dieser Krankheit in der besuchten geographischen Region. In einer englischen Studie wurde ermittelt, dass Reisen in Endemiegebiete den wichtigsten Risikofaktor für eine Hepatitis A-Infektion darstellen [43]. Infizierte Reisende (oft asymptomatisch) können nach ihrer Rückkehr eine Infektionsquelle für ihre Haushaltsmitglieder und andere Kontaktpersonen darstellen [63],[1]. Es sollte nicht übersehen werden, dass eine Hepatitis A-Infektion mit einer signifikanten Mortalitätsrate verbunden sein kann [68], die im Alter zunimmt. In den USA beträgt die Mortalitätsrate bei Personen unter 49 Jahren weniger als 5/1000 Betroffenen, aber sie steigt bis auf 17/1000 Infizierten bei Personen die älter sind [11]. In Großbritannien wurde beobachtet, dass eine Hepatitis A-Erkrankung in 10-20% der Fälle eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zur Folge hat [48] und in Frankreich wird diese Infektion für 10% der Lebertransplantationen verantwortlich gemacht [13].

Eine Einzeldosis des Hepatitis A-Impfstoffs verleiht innerhalb von zwei Wochen eine über 97%ige Schutzwirkung, die mit der zweiten Dosis nach 6 Monaten die 100%-Marke erreicht [10]. Es hat sich gezeigt, dass der Booster-Effekt auch bei einem weit größeren als dem empfohlenen Zeitintervall zwischen beiden Impfdosen auftritt, auch nach einigen Jahren ist die Verabreichung der Folgeimpfung noch effektiv [23],[34],[28]; wahrscheinlich ist das auch bei der Hepatitis B-Impfung der Fall [74].

Eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus kann ebenso ein Risiko für Reisende darstellen, wenn sie Regionen mit hoher Endemizität besuchen. Nach der Rückkehr stellen sie, einmal infiziert, einen potentiellen Infektionsherd für ihre Umgebung dar. In einigen Ländern Nordeuropas werden 40-50% der registrierten Hepatitis B-Fälle als reisebezogen eingestuft [42]. Die Verabreichung von drei Impfdosen des Hepatitis B-Impfstoffes ist erforderlich, um eine optimale, langanhaltende Schutzwirkung zu erzielen [46]. Der Hepatitis B-Impfstoff weist in jungen, gesunden Menschen eine Serokonversionsrate von 70-95% nach der Gabe von zwei Dosen auf und steigt bis annähernd 100% nach Vervollständigung der Grundimmunisierung [16].

Gerade bei dem Kollektiv der Reisenden besteht häufig ein Infektionsrisiko sowohl für Hepatitis A als auch B [42], so dass die Einführung des kombinierten Impfstoffes als ein wichtiger zusätzlicher Faktor zur Erleichterung der Verhütung dieser Erkrankungen angesehen werden kann. Meist besteht diese Personengruppe aus gesunden Menschen, die

oft kurze Zeit nach Beginn des Impfschemas ihre Reise antreten. Ihr Hauptgrund für eine Immunisierung besteht in dem Bestreben so sicher als möglich zu reisen und dieser Anreiz und die Empfehlungen des beratenden Arztes sollten positive Auswirkungen auf die Complianceraten mit den erforderlichen Impfdosen haben.

Es überrascht also nicht, wenn in dieser Studie für die erste Folgeimpfung des Hepatitis AB- bzw. B-Impfschemas in beiden Studiengruppen deutlich bessere Therapietreue demonstriert wurde, als für die zeitlich weiter entfernten Impfungen, also diejenigen Impfdosen die sechs Monate nach der Erstimpfung erfolgen. Wenn dieser Zeitpunkt gekommen ist, sind die Gründe warum das Impfschema begonnen wurde, oft schon fast in Vergessenheit geraten oder werden als wenig dringend eingestuft, wie die auch nur teilweise befriedigenden Zahlen der Erinnerungsgruppe anzudeuten scheinen. Es fällt schwer, die Complianceraten der vorliegenden Untersuchung mit solchen anderer Impfschemata zu vergleichen, die für Reisende häufig relevant sind, da diese oftmals nur eine Einzeldosis erfordern (Gelbfieber, Typhus, Meningokokken-Meningitis). In anderen Fällen, in denen mehrere Impfdosen verabreicht werden müssen (Tollwut, Japanische Enzephalitis), erlaubt das Impfschema eine Gabe aller Dosen innerhalb von vier Wochen und somit einen Abschluss desselben meist noch vor Reisebeginn und resultiert in befriedigenden Complianceraten [70].

In der Literatur finden sich nur sehr wenig Studien über das Complianceverhalten in Bezug auf Impfungen bei Reisenden. Im Gegensatz dazu gibt es zahlreiche Untersuchungen über unzureichende Therapietreue im Umgang mit Malaria(chemo)prophylaxemaßnahmen (vgl. 2.2), in denen die generellen Gründe für Noncompliance in dem Auftreten von Nebenwirkungen (tatsächlichen oder eingebildeten) und Vergesslichkeit bedingt zu sein scheinen. Unter diesem Gesichtspunkt wird deutlich, dass wenn bereits bei Reisenden während des Auslandsaufenthaltes trotz vermutlich guter Motivation ein häufiges Vergessen der Prophylaxemedikation auftritt, das „Übersehen“ einer Impfdosis, die Monate nach der Rückkehr fällig wird, als umso wahrscheinlicher zu bewerten ist.

Obwohl die in dieser Untersuchung verwendete Recall-Strategie, nämlich das Versenden von Postkarten, in unserem hochtechnologischen Zeitalter vielleicht als nicht mehr zeitgemäß angesehen werden könnte und sich bestimmt auch andere modernere Medien, wie Mobiltelefone und Internet, anbieten um ein Erinnerungssystem zu etablieren, so haben sich die verwendeten Maßnahmen trotzdem als effektiv erwiesen. Auch wenn die vorliegenden Studienergebnisse in Bezug auf das erinnerte Kollektiv als nur moderat erscheinen mögen, so belegen sie, im Vergleich zu den Zahlen der Kontrollgruppe, doch ganz deutlich die Effektivität von Recall-Systemen. Die Anwendung solcher Verfahren könnte als erster Schritt zur Verbesserung von Complianceraten präventiver, aber auch

therapeutischer medizinischer Maßnahmen dienen, sollte aber durch weitere Strategien, wie etwa gezielte und ausführliche Aufklärung der Betroffenen, Steigerung des individuellen Gesundheitsbewußtseins, sowie ein breites Serviceangebot mit guter Verfügbarkeit, ergänzt werden.

5.2 Eigene Ergebnisse im Zusammenhang mit Recall-Studien

Ein direkter Vergleich der vorliegenden Ergebnisse dieser Untersuchung mit anderen Recall-Studien scheint wenig sinnvoll, da die Ausgangsbedingungen unterschiedlicher Natur sind. Meist handelt es sich dabei um Studien, die zwar auch zur Verbesserung von Impfraten konzipiert wurden, aber wie bereits unter 2.1.3 ausgeführt, sich nur selten auf heterogene Altersgruppen, und wenn, dann nicht speziell auf Reisende beziehen. Weiterhin handelt es sich bei den Impfstudien für Erwachsene stets um Untersuchungen bezüglich der Verabreichung einer einmaligen Dosis, wie Tetanus-Booster-Gabe [50] oder Influenza-[44],[17],[37],[26] bzw. Pneumokken-Impfung [56] und kann so nur orientierungsweise mit anderen Impfvorschriften, wie dem Hepatitis A- oder AB- bzw. B-Schema verglichen werden. Das gleiche gilt für diejenigen Studien, die Recall-Strategien zur Verbesserung von Screeningverfahren einsetzten [57],[51], da auch hier nur ein einmaliger Besuch der medizinischen Einrichtung erforderlich war. Ein zusätzlicher abweichender Faktor besteht in dem Umstand, dass in diesen Untersuchungen zu Prophylaxemaßnahmen aufgefordert wurde, aus deren Inanspruchnahme für die Teilnehmer keine Kosten resultierten. In der vorliegenden Arbeit wurde den Probanden also ein höherer Grad an Belastung „zugemutet“, in dem Sinne, dass ihr Impfschema oft mehr als einen zusätzlichen Besuch erforderte und dazu noch mit erheblichen Kosten verbunden war. Andererseits erfolgte in dieser Studie nur eine Erinnerung, wenn sich der Reisende damit einverstanden erklärte, im Gegensatz zu den obig angeführten Untersuchungen, und somit ein Negativeffekt, der aus dem Gefühl der Bevormundung resultieren könnte, ausgeschlossen wurde.

Die verwendeten Recall-Methoden der bisherigen Untersuchungen bestanden meist aus dem Versenden von Postkarten oder Briefen, Telefonanrufen, dem Anbringen von Vermerken in der betreffenden Patientenakte oder der Anwendung bestimmter Computerprogramme [65] zur Identifizierung und Überwachung von fälligen medizinischen Prozeduren. Bei diesen Studien wurde auch untersucht, inwieweit die Gestaltung einer schriftlichen Erinnerung Einfluss auf die Compliancerate hat, wobei beobachtet wurde, dass unterschiedliche Entwürfe scheinbar tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse liefern [37],[21].

Weiterhin wurden auch mehrere der Recall-Initiativen kombiniert, so folgte z.B. auf einen Anruf eine schriftliche Erinnerung bzw. umgekehrt, und es überrascht nicht, dass diese verstärkten Maßnahmen bessere Compliancewerte erzielten als die Anwendung einer einzelnen Methode [27],[39],[17]. Hier muss man jedoch bedenken, dass diese forcierten Erinnerungsstrategien auch größere Kosten verursachen und somit eine gewisse Selbstlimitierung beinhalten. In der vorliegenden Arbeit war jedoch eine Kostenanalyse nicht gegenständlich und somit wird auf weitere Ausführungen hierzu verzichtet.

Lohnenswert erscheint ein direkter Vergleich nur mit einer neueren Untersuchung, die unter ähnlichen Studienbedingungen durchgeführt wurde. Allerdings erfolgte hier die Erinnerung nicht per Postkarte, sondern, nach Einverständniserklärung des Teilnehmers, per Kurzmitteilung auf sein Mobiltelefon und nach Abschluss der Untersuchung wurde auch keine stichprobenartige telefonische Befragung der potentiellen Impfversäumer durchgeführt. Weiterhin gab es zwei Kontrollkollektive, eines wurde parallel zu den durchgeführten Recall-Methoden rekrutiert und eines aus den Zahlen der durchgeführten Impfungen der gleichen Zeitspanne des Vorjahres gebildet. Die Studienpopulation wies einen wesentlich größeren Umfang, mit etwa der doppelten Menge an erinnerten Personen auf. Hier wurde ebenso versucht, speziell das Impfverhalten von Reisenden zu verbessern und zwar ebenfalls in Bezug auf die Hepatitis A- und Hepatitis AB-Impfung.

Die vorgegebenen Impfschemata entsprachen den hier verwendeten und auch die Compliancefristen waren nahezu identisch. Die Untersuchung wurde an einer internationalen Impfklinik in Barcelona durchgeführt und die Rekrutierungsphase fand über einen Zeitraum von 4 Monaten im Sommer 2001 statt. Die Ergebnisse erbrachten in der „SMS-Gruppe“ für die Rate derjenigen, die innerhalb des Complianceintervalls ihre erste Hepatitis AB-Folgeimpfung erhielten, 88,4% und in den Kontrollgruppen 2001 und 2000 jeweils 80,7% und 77,2%. Bei Außerachtlassung des Compliancezeitraums stiegen die Werte in der Erinnerungsgruppe auf 97,3% und in den Kontrollkollektiven auf 97,4% 2001 und 81,5% 2000. Stellt man die in der vorliegenden Studie gefundenen Werte von 87,6% der erinnerten Probanden bei denen eine zweite Impfung erfolgte und 77,0% bei denen diese Impfung innerhalb des vorgesehenen Zeitraums stattfand, den spanischen Resultaten gegenüber, so wirken diese zunächst ein wenig enttäuschend. Richtet man jedoch den Augenmerk auf die dazugehörige Kontrollgruppe, die lediglich Werte von 63,6% für Zweitimpfung „irgendwann erfolgt“ und 48,6% für betreffende Impfung innerhalb des Complianceintervalls erhalten, liefert, so fällt eine wesentlich größere Kluft im Complianceverhalten zwischen den beiden hier vorliegenden Studiengruppen auf, als das bei den Ergebnissen aus Barcelona der Fall ist.

Betrachtet man weiter die Zahlen bezüglich der Beendigungscompliance, d.h. dritte Hepatitis AB-Impfung ist erfolgt, finden sich in den ausländischen Untersuchungen für die SMS-Gruppe noch 56,4%, für die Kontrollpopulation 2001 39,2% und für die von 2000 38,6%, allerdings nur bei Nichtberücksichtigung der Compliancezeitspanne. Zieht man diese ins Kalkül, so vermindern sich die Werte bei dem Erinnerungskollektiv auf 47,1%, bei der Kontrollgruppe 2001 auf 26,9% und in der von 2000 auf 23,6%. Im Vergleich dazu wurden hier für die Erinnerungsgruppe Raten von 54,7% registriert, für diejenigen, die ihr Impfschema auch außerhalb des festgesetzten Intervalls beendeten und von 36,0% für jene, die ihre dritte Dosis des Impfstoffs innerhalb des Compliancezeitraums erhielten. Bei der Kontrollpopulation erreichten diese Werte nur 21,9% für alle, die irgendwann ihr Impfschema vervollständigten und von lediglich 5,6%, die es fristgerecht abschlossen. Es wird deutlich, dass die Erfolgsquoten der beiden Studien für die letzte Impfdosis sich bei den erinnerten Gruppen nicht mehr wesentlich unterscheiden und auch die Kluft zwischen dem Interventions- und dem Kontrollkollektiv werden auf keinen Fall geringer. Stellt man zur Abschätzung der Effektivität die χ^2 -Werte der beiden Untersuchungen gegenüber, so ergibt sich in der spanischen Studie für den Vergleich zwischen der Beendigungscompliance von SMS- und Kontrollgruppe ein χ^2 -Wert von 2,77 für 2001 und ein χ^2 -Wert von 3,39 für 2000; während in der vorliegenden Studie ein χ^2 -Wert von 36,5 gefunden wurde, der mit einer wesentlich geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit verbunden ist und so eine höhere Signifikanz der Ergebnisse widerspiegelt.

Bei den Studienteilnehmern der Hepatitis A-Impfgruppe zeigen sich ähnliche Tendenzen. Hier findet sich in der Studie von Vilella et al. für die Quote an Zweitimpfungen in der Kurzmitteilungsgruppe ein Wert von 36,7% für alle, unabhängig vom Complianceintervall, die geimpft wurden und von 23% für das Kontrollkollektiv 2001 bzw. 30,9% für 2000. Bezieht man den Compliancezeitraum in die Resultate ein, so reduziert sich der Wert für die Erinnerungs- auf 27,7% und für die Kontrollgruppe 2001 auf 16,4% bzw. 2000 auf 13,2%. In der vorliegenden Arbeit betragen die Compliancequoten für die zweite Hepatitis A-Impfung bei dem Erinnerungskollektiv ohne Einbeziehung des festgelegten Zeitintervalls 38,8% und bei der Kontrollpopulation 15,0%. Bei Berücksichtigung des Complianceintervalls sinkt der Wert bei den erinnerten Studienteilnehmern auf 30,6% und bei der Kontrollgruppe auf 5,4%. Bei der Hepatitis A-Impfung ergeben sich also in dieser Studie absolut höhere Werte für das Interventionskollektiv als in der Spanischen und wieder fällt der Vergleich der χ^2 -Werte eindeutig aus. Bei der Untersuchung aus Barcelona errechnet sich für den Vergleich von Erinnerungs- und Kontrollpopulation ein χ^2 -Wert von 0,88 für das Jahr 2001 und ein χ^2 -Wert von 2,44 für das Jahr 2000. Im Unterschied dazu beträgt der χ^2 -Wert der vorliegenden Studie in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen 22,6 und ist somit ebenfalls mit einer immens niedrigeren Irrtumswahrscheinlichkeit assoziiert. Es zeigt sich auch in diesem Fall die

bedeutend höhere Signifikanz der hier gewonnenen Resultate und die Effektivität der angewandten Recall-Methode scheint umso eindrucksvoller demonstriert.

An dem Beispiel der Untersuchung von Vilella et al. lässt sich erkennen, wie starken zeitlichen Schwankungen das Impfverhalten der Reisenden ausgesetzt ist, was die zum Teil erheblichen Differenzen der beiden Kontrollkollektive deutlich machen. Zur direkten Abschätzung der Effektivität einer Intervention ist sicherlich der Vergleich mit der Kontrollgruppe des identischen Zeitraums besser geeignet, da somit wenigstens die Gleichheit der äußeren Bedingungen wie etwa weltpolitische Situation, Ausbruch von Epidemien bzw. Naturkatastrophen oder gegenwärtige Konjunkturlage, die gerade auch in der Reisemedizin eine große Rolle spielen, gewährleistet ist.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden technische Neuerungen wie Mobiltelefone und Internet auch für medizinische Informations- und Recall-Systeme in Zukunft verstärkt genutzt werden, allerdings hat in dieser Untersuchung die „gute, alte Postkarte“ ihre mehr als Ebenbürtigkeit (noch) demonstriert. Viele der Studienteilnehmer zeigten sich ausgesprochen angetan, von dem Angebot einer schriftlichen Erinnerung und erklärten im Nachhinein, die Postkarte an Stellen wie Pinnwänden oder Schreibtischen verwahrt zu haben, wo sie jederzeit wieder in Berührung damit kamen und somit an den eigentlichen Hintergrund erinnert wurden. Insofern scheint es für diesen Ansatz der Complianceverbesserung als gar nicht überholt, sich altbewährten Methoden, wie in etlichen Recall-Studien zuvor erfolgreich demonstriert [32],[27],[44],[17],[37],[26],[56],[50],[51], zu bedienen; nichtsdestotrotz ist die Einbeziehung neuer Ansätze natürlich sinnvoll und auch notwendig.

5.3 Fehlermöglichkeiten

Besonders problematisch scheint in der vorliegenden Studie die Festlegung der strikten Compliance, also der Zeitraum, in dem per Definition die Reisenden ihre Folgeimpfungen erhalten sollten, um tatsächlich als streng compliant zu gelten. Im Zusammenhang mit der zweiten Hepatitis AB- bzw. B-Impfung wurde ein Complianceintervall für Impftermin Tag 28 ± 14 Tage gewählt, gemäß dem empfohlenen Standard-Schema von Tag 0, Monat 1 und 6. Jedoch ist dieses Schema aus logistischen Gründen für viele Reisende nicht praktikierbar und aus Zeitmangel oft das Erreichen eines ausreichenden Schutzes mit Antritt des Auslandsaufenthaltes noch nicht gewährleistet, gerade weil die Zahl der kurzfristig entschlossen Reisenden im Steigen begriffen ist. Für diese Personengruppe kommt oft nur das beschleunigte Impfschema in Frage, dass bereits frühzeitig einen ausreichenden Schutz

verleiht [47]. Zwar wurden in dieser Untersuchung nur Reisende berücksichtigt, die mindestens vier Wochen vor Urlaubsantritt ihre erste Impfdosis erhielten, trotzdem ist nicht auszuschließen, dass einige, mit oder ohne Erinnerung, die Zweitimpfung aus organisatorischen Gründen vor Reisebeginn nicht mehr durchführen lassen konnten und nach Rückkehr oft sinkende Motivation, aber auch Unklarheit darüber, ob bei Terminversäumnis eine Fortsetzung des Impfschemas überhaupt möglich sei, vorherrschten. Generell ist die Definition der Compliancefristen als relativ streng zu betrachten, da sie zwar dem Standard-Impfschema folgten, aber zahlreiche Studien belegen, dass ein Verlust des Impfschutzes auch bei wesentlich verspätet verabreichten Impfdosen nicht zu befürchten ist [23],[34],[28],[74].

So gesehen, spielt die Tatsache wann der Proband seine Grundimmunisierung beendet, eine untergeordnete Rolle, entscheidend ist nur, dass er sie beendet. Vergleicht man die hier gefundenen Zahlen der Teilnehmer, die ihre Impfserie innerhalb des Complianceintervalls abschlossen, mit der Rate der Probanden, die ihre Impfserie überhaupt vervollständigten, so ergibt sich eine stattliche Differenz, die eigentlich nur eine untergeordnete, aber aus organisatorischen Gründen für den Studienablauf, notwendige Rolle spielt. Der Hauptaugenmerk sollte aber der Gesamt-Beendigungs-Quote gelten, da das eigentliche Ziel der, wenn auch verspätete, Abschluss der Grundimmunisierung darstellt.

Natürlich ist die Compliance auch vom ärztlichen Verhalten abhängig und nur bei eingehender, verständlicher Beratung und ausreichender Information ist ein Festhalten am Therapieschema zu erwarten. Da die Reisenden aber vor Aufnahme in diese Studie bereits vom Arzt geimpft und über den weiteren Ablauf des Impfschemas in Kenntnis gesetzt wurden, ist eine Ungleichbehandlung der beiden Studiengruppen bezüglich einer anderen Art und Weise oder eines abweichenden Umfangs der Aufklärung auszuschließen; zumal die Ärzte erst nach Rekrutierung der Probanden von der jeweiligen Gruppeneinteilung ihrer Patienten erfahren haben. Auszuschließen ist aber nicht, dass der individuelle medizinische Kenntnisstand und das eigene Maß an Gesundheitsbewusstsein jedes einzelnen Reisenden unterschiedlich ausgeprägt ist und somit als wichtiger Einflussfaktor auf das Complianceverhalten gelten kann. Diese Umstände sind jedoch schwierig abzuschätzen und bedürften zur näheren Beurteilung einer eigenen Untersuchung.

Die Auswertung der am Ende der vorliegenden Studie stichprobenartig durchgeführten telefonischen Befragung derjenigen Studienteilnehmer, die mindestens eine ihrer fälligen Impfungen nicht in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchführen ließen, hat gezeigt, dass die zuvor ermittelten Complianceraten prinzipiell als zu niedrig eingestuft werden sollten. Dieser abschließende Teil der Untersuchung zielte

grundsätzlich nur darauf ab, Erkundigung darüber einzuziehen, ob der vermeintlich bis dato als noncompliant geltende Proband, nicht in einer anderen medizinischen Einrichtung geimpft wurde, so zwar das Therapieschema eingehalten hatte, aber bei der Datenerfassung der Folgeimpfung hier nicht registriert worden war. Bei den Stichproben beider Studiengruppen fanden sich sehr homogene Ergebnisse, die als repräsentativ für das Gesamtkollektiv gelten können. So erfolgte bei immerhin ca. 16% der Studienteilnehmer beider Populationen eine auswärtige Verabreichung der Impfdosis, weswegen man die tatsächlichen Compliancewerte dieser Studie in beiden Gruppen jeweils höher ansetzen müsste, die Relation aber gewahrt bleibt und sich somit keine Konsequenzen bezüglich der hier untersuchten Effektivität von Recall-Maßnahmen ergeben.

Zwangsläufig wurden aus der Telefonischen Befragung, obwohl nicht vorgesehen, Einsichten in die Gründe für die jeweilige Noncompliance gewonnen, da etliche der angerufenen Teilnehmer von sich aus über die Ursachen ihrer versäumten Impfdosen Angaben machten. Die am häufigsten genannten Faktoren waren tatsächlich Vergesslichkeit, zumindest vorübergehende, aber auch organisatorische Schwierigkeiten wie mangelnde Zeit oder/und Probleme in der Erreichbarkeit des Impfortes. Deutlich seltener wurden als Gründe längere Krankheit, Schwangerschaft oder finanzielle Engpässe, zum Teil durch den Verlust des Arbeitsplatzes bedingt, genannt. Ein relativ großer Anteil aus beiden Kollektiven, über 12%, konnten unter der angegebenen Telefonnummer nicht erreicht werden, entweder weil sie dort nicht bekannt waren oder die Rufnummer nicht (mehr) existierte. Theoretisch ist auch das Versterben von Probanden denkbar. Vermutlich haben manche Studienteilnehmer bereits bei der Rekrutierung falsche Angaben gemacht, die Gründe darüber wären rein spekulativer Natur, wohingegen andere schlicht einen Wohnortwechsel vorgenommen haben. Es zeigt sich ansatzweise die Vielschichtigkeit der subjektiven Faktoren, die zu einer, oft nachvollziehbaren, Beeinflussung der Compliance beitragen. Diese waren jedoch nicht Untersuchungsgegenstand dieser Studie und somit wird auf weitere Ausführungen hierzu verzichtet.

Trotz sorgfältigster Aufnahme und Verwaltung der gesammelten Studiendaten sind Dokumentationsfehler nicht auszuschließen, auch wenn dies durch mehrmalige Überprüfung der Ergebnisse versucht wurde, weitestgehend zu vermeiden.

6 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Vergleichsstudie, die im Zeitraum von Februar 2003 bis Juli 2004 in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München durchgeführt wurde. Ziel dieser Untersuchung war zu ermitteln, inwieweit die Verwendung von Recall-Maßnahmen, in diesem Fall das Versenden von Postkarten zur Erinnerung an fällige Impftermine, eine effektive Methode zur Verbesserung der Impfcompliance bei Reisenden darstellt. Die Problemstellung hierbei ergab sich aus dem insgesamt mangelhaften Impfverhalten bei Erwachsenen, dass jedoch durch Reisetätigkeiten oft neue Impulse erhält und so einen der wenigen Anlässe für die individuelle Überprüfung des Impfstatus darstellt. Dieser Umstand wurde in der hier vorgestellten Arbeit genutzt und somit speziell bei der Gruppe der Reisenden angesetzt, um eine mögliche positive Beeinflussung des Complianceverhaltens durch Recall-Methoden zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurden Reisende, die im Zeitraum von Februar bis Oktober 2003 im Rahmen ihres Besuches der Impfsprechstunde im Tropeninstitut München ihre erste Hepatitis A- und/oder B- oder AB-Impfung erhielten, in zwei Studiengruppen eingeteilt. Vorgenannte Impfungen wurden gewählt, da sie im Rahmen der Grundimmunisierung die Gabe mehrerer Impfdosen, über einen relativ langen Zeitraum verteilt, erfordern und derzeit im Erwachsenenalter häufig noch kein Impfschutz besteht. Insgesamt umfasste die Studienpopulation 615 Teilnehmer, im Alter von 14 bis 84 Jahren, die werktätlich abwechselnd, entweder der Erinnerungsgruppe (308 Probanden) oder der Kontrollgruppe (307 Probanden) zugewiesen worden. Das Studienkollektiv wies einen Frauenanteil von 46,18% auf, dementsprechend betrug der Männeranteil 53,82%. Die Teilnehmer der Erinnerungsgruppe erhielten, nachdem sie sich schriftlich einverstanden erklärt hatten, jeweils zwei Wochen vor Fälligkeit ihrer nächsten Impfdosis eine schriftliche Benachrichtigung über den anstehenden Termin, während die Teilnehmer der Kontrollgruppe keinerlei zusätzliche Erinnerung erfuhren. Um eine Beeinflussung des Impfverhaltens der Probanden zu vermeiden, wurden beide Kollektive nicht über ihre Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung informiert. Die angewandten Impfschemata entsprachen dem Standard mit Tag 0, Tag 28 und Monat 6 für die Hepatitis AB- und B- Impfung bzw. Tag 0 und Monat 6 für die Hepatitis A-Impfung. Für die Ermittlung der Complianceraten wurden Zeiträume festgelegt, in denen die jeweilige Impfung erfolgen musste, damit der Proband als compliant gelten konnte. Diese Intervalle betragen für den Impftermin Tag 28 \pm 14 Tage und für den Impftermin Monat 6 \pm 30 Tage. Die nicht innerhalb der Compliancezeiträume verabreichten Impfdosen wurden ebenfalls erfasst. Die Abschätzung der Ergebnisse der beiden Studienpopulationen erfolgte mittels χ^2 -Test, um die potentielle Effektivität der Recall-Maßnahme zu beurteilen. Nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase (Datum der

Rekrutierung des letzten Studienteilnehmers + 6 Monate + 30 Tage Complianceintervall), wurde im Juli 2004 eine stichprobenartige telefonische Befragung aller Probanden beider Kollektive durchgeführt, die mindestens eine Folgeimpfung nicht in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin erhielten. Der Stichprobenumfang betrug dabei jeweils mehr als ein Drittel der Betroffenen und die Fragestellung zielte darauf ab zu ermitteln, ob der potentielle Impfversäumer tatsächlich die jeweilige Impfdosis verpasst hatte oder diese in einer anderen medizinischen Einrichtung verabreicht wurde.

Die Studienteilnehmer, die entweder eine Hepatitis AB- oder B-Impfserie starteten, wurden zu einem Kollektiv zusammengefasst, da die Impfungen dem gleichen Schema folgen. Insgesamt umfasste dieses Kollektiv 321 Personen, von denen 161 auf die Erinnerungs- und 160 auf die Kontrollgruppe entfielen. Für diese Population wurden für die zweite Impfdosis (Tag 28) folgende Ergebnisse erzielt. Unter Berücksichtigung des festgelegten Compliancezeitraums (Sollimpftermin \pm 14 Tage) ließen 77,0% (124/161) der erinnerten Teilnehmer und 48,8% (78/160) der Teilnehmer des Kontrollkollektivs ihre zweite Hepatitis AB- bzw. B-Impfung im Tropeninstitut München durchführen. Im Vergleich der Resultate errechnet sich ein χ^2 -Wert von 27,5, der bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1% einen höchst signifikanten Unterschied im Complianceverhalten der beiden Populationen erkennen lässt. Betrachtet man die Werte aller Probanden die eine zweite Dosis des Impfstoffs auch außerhalb des Compliancezeitraums erhielten, so ergibt sich für das Erinnerungskollektiv ein Anteil von 87,6% (141/161) und für die Kontrollpopulation von 63,8% (102/160). Stellt man die ermittelten Zahlen gegenüber, errechnet sich ein χ^2 -Wert von 24,7, und somit zeigt sich auch hier eine höchst signifikante Abweichung der Impfraten.

Für die dritte Hepatitis AB- bzw. B-Dosis (Monat 6) wurden unter Einbeziehung der Compliancefrist (Sollimpftermin \pm 30 Tage) für die Erinnerungsgruppe Impfraten von 36,0% (58/161) und für die Kontrollgruppe von 5,6% (9/160) ermittelt. Daraus lässt sich ein χ^2 -Wert von 44,9 ableiten und in der Folge wird ein höchst signifikanter Unterschied im Complianceverhalten sichtbar. Vergleicht man die Quoten derjenigen Studienteilnehmer, die auch außerhalb des Compliancezeitraums in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München ihre letzte Impfung durchführen ließen, so findet sich für das Erinnerungskollektiv ein Prozentsatz von 54,7% (88/161) und für die Kontrollpopulation von 21,9% (35/160). Der für den Vergleich der Impfraten errechnete χ^2 -Wert beträgt 36,5 und spiegelt auch hier ein höchst signifikantes Ergebnis wider.

Die Auswertung der Hepatitis A-Studiengruppe, die sich aus insgesamt 294 Teilnehmern zusammensetzte, von denen jeweils 147 auf Erinnerungs- und Kontrollkollektiv entfielen, erbrachte für den Folge-Impftermin Monat 6 folgendes Resultat. Unter Einbeziehung des

Complianceintervalls (Sollimpftermin \pm 30 Tage) ließen sich 30,6% (45/147) der Reisenden aus der Erinnerungsgruppe und 5,4% (8/147) der Probanden des Kontrollkollektivs ihre zweite Hepatitis A-Impfung im Tropeninstitut München verabreichen. Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse ermittelt sich für χ^2 ein Wert von 33,7, für den sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit weit unter 0,1% ergibt und sich somit eine höchst signifikante Differenz im Complianceverhalten beider Populationen ableiten lässt. Analoges gilt für die Gruppe derjenigen Studienteilnehmer, die generell, auch außerhalb des vorgegebenen Zeitintervalls, eine Folgedosis erhielten. Hier beträgt der Wert für das Erinnerungskollektiv 38,8% (57/147) und für die Kontrollpopulation 15,0% (22/147), woraus sich im Vergleich ein χ^2 -Wert von 22,6 errechnet und auch hier ein höchst signifikantes Niveau überschritten wird. Bezogen auf die Gesamtheit der Probanden der vorliegenden Untersuchung, zeigten sich keinerlei alters- oder geschlechtsspezifische signifikante Abweichungen im Complianceverhalten.

Um auszuschließen, dass die Relation der gefundenen Complianceraten nicht durch Studienteilnehmer verfälscht wurde, bei denen die Verabreichung einer Folgeimpfung in einer anderen medizinischen Einrichtung, wie z.B. beim Hausarzt, erfolgte, wurde im Anschluss an die Nachbeobachtungsphase eine telefonische Befragung der potentiellen Impfversäumer durchgeführt. Dazu wurden jeweils aus Erinnerungs- und Kontrollgruppe mindestens ein Drittel der zufällig ausgewählt Betroffenen angerufen. Dabei ergab sich bei den erinnerten Probanden ein Anteil von 70,8% und für die Kontrollpopulation von 72,2%, der nach eigenen Angaben die Impfung tatsächlich versäumt hatte. Weiterhin gaben 16,9% dieser Personen aus der Erinnerungs- und 15,6% aus der Kontrollpopulation an, die fehlende Impfung bei einem anderen Arzt erhalten zu haben. Nicht erreichbar, weil unter der angegebenen Telefonnummer nicht bekannt oder Anschluss nicht (mehr) vergeben, waren 12,3% dieser Teilnehmer aus dem Erinnerungs- bzw. 12,2% aus dem Kontrollkollektiv. Die Homogenität dieser Verteilung wurde mittels χ^2 -Test abgeschätzt, wobei keine signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten. Dementsprechend bleibt die Relation der in dieser Studie registrierten Complianceraten gewahrt und es kann von einem höchst signifikanten Abweichen des Impfverhaltens von erinnerten und nicht-erinnerten Probanden ausgegangen werden.

Die stetig im Steigen begriffene Zahl der Touristen und der aufgrund der rasanten wirtschaftlichen Globalisierung zunehmende geschäftliche Reiseverkehr in Länder der Dritten Welt unterstreichen die Bedeutung von Präventionsmaßnahmen zum Schutz des Einzelnen, aber nach dessen Rückkehr in ein Land mit geringer Endemizität, vor allem auch zum Schutz der Umgebung. Impfungen stellen ein probates und effektives Mittel zur Verhütung von Infektionskrankheiten dar, allerdings wird ihr großer Nutzen durch

Noncompliance mit dem entsprechenden Impfschema häufig untergraben. Umso wichtiger erscheinen Bemühungen die Impfcompliance bei Reisenden zu fördern und somit in letzter Konsequenz, einen Abschluss der Grundimmunisierung und dem damit verbundenen lang anhaltenden und ausreichenden Schutz, zu erzielen.

Die vorliegende Untersuchung unterstreicht die Effektivität von Recall-Maßnahmen, die sich bereits bei kurzen Zeitabständen zwischen den einzelnen Impfungen manifestiert, darüber hinaus werden weitere Bestrebungen zur Verbesserung der Therapietreue notwendig sein, um befriedigende Ergebnisse zu erhalten.

7 Literaturverzeichnis

- [1] André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:9-23.
- [2] Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;10:S160-S168.
- [3] Avanzini F, Alli C, Colombo P, Corsetti A, Colombo F, Tognoni G. Control of hypertension in Italy: results of the study on antihypertensive treatment in general practice (STAP). Physicians taking part in STAP. *G Ital Cardiol* 1998;28:760-6.
- [4] Behrens RH, Taylor RB, Pryce DI, Low AS. Chemoprophylaxis compliance in travelers with malaria. *J Travel Med* 1998;5(2):92-4.
- [5] Benson S, Vance-Bryan K, Raddatz J. Time to patient discontinuation of antihypertensive drugs in different classes. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:51-4.
- [6] Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20:671-81.
- [7] Bloom BS. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ* 2001; 323: 647.
- [8] Bock HL, Kruppenbacher JP, Sängler R, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996;156:2226-2231.
- [9] Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. Springer Verlag Berlin 2003 (2): S.86-110.
- [10] Briem H, Safary A. Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 month later. *J Med Virol* 1994;44:443-444.
- [11] Center for Disease Control and Prevention. Hepatitis surveillance report, vol.57;2000. p.1-38.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention, Health Information for International Travel, 1999-2000. Atlanta; GA: Department of Health and Human Services 1999.
- [13] Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18:s71-74.
- [14] Connor BA, Van Herck K, Van Damme P. Rapid protection and vaccination against hepatitis A for travellers. *Biodrugs* 2003; 17 (Suppl 1): 19-21.
- [15] Dal-Ré R, Gonzalés A, Ramirez V, Ballesteros J, del Romero J, Bru F. Compliance with immunisation against hepatitis B. A pragmatic study in sexually transmitted disease clinics. *Vaccine* 1995;13(2):163-7.

- [16] Ericsson D. Travel medicine: key to improved adult vaccination against hepatitis A and B. *J Travel Med* 2001;8(Suppl.1):S1-2.
- [17] Frank JW, McMurray L, Henderson M. Influenza vaccination in the elderly: 2. The economics of sending reminder letters. *Can Med Assoc J* 1985;132:516-518.
- [18] Galloway T. Management of vaccination and immunisation procedures by electronic computer. *Med Officer* 1963;109:232-3.
- [19] Godet C, Le Moal G, Rodier MH, Landron C, Roblot F, Jacquemin JL, Becq-Girandon B. Imported malaria: prevention should be strengthened. *Med Mal Infect* 2004;34(11):546-9.
- [20] Grotto I, Mandel Y, Ephros M, et al. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines – a review. *Vaccine* 1998;16:329-334.
- [21] Hawe P, McKenzie N, Scurry R. Randomised controlled trial of the use of a modified postal reminder card on the uptake of measles vaccination. *Arch Dis Child* 1998;79:136-140.
- [22] Henning KJ, Bell E, Braun J, Barker ND. A community wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *Am J Med* 1995; 99: 132-136.
- [23] Hornick R, Tucker R, Kaplan KM, Eves KA, Banerjee D, Jensen E, et al. A randomized study of a flexible booster dosing regimen of VAQTA in adults: safety, tolerability, and immunogenicity. *Vaccine* 2001;19:4727-4731.
- [24] http://www.cdc.gov/travel/diseases/maps/hav_map.htm
- [25] http://www.cdc.gov/travel/diseases/maps/hbv_map.htm
- [26] Igoe G, Bedford D, Howell F, Collins S. How to improve the uptake of influenza vaccination in older persons at risk. *Ir J Med Sci* 1999;168(2):107-8.
- [27] Irigoyen MM, Findley S, Earle B, Stambaugh K, Vaughan R. Impact of Appointment Reminders on Vaccination Coverage at an Urban Clinic. *PEDIATRICS* 2000;106(4):919-923.
- [28] Iwarson S, Lindh M, Widerström L. Excellent booster response 4-6 years after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Scand J Infect Dis* 2002;34:110-111.
- [29] Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2002 (5): S. 623.
- [30] Jilg, Wolfgang. *Schutzimpfungen: Kompendium zum aktiven und passiven Impfschutz*. ecomed Verlag, Landsberg/Lech 1996. S.11-24, S.78-88, S.134-140.
- [31] Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J. *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme Verlag Stuttgart 1982 (8): S.34-54.

- [32] Kemper KJ, Goldberg H. Do Computer-Generated Reminder Letters Improve the Rate of Influenza Immunization in an Urban Pediatric Clinic? *The Pediatric Forum* 1993;147:717-718.
- [33] Keystone JS, Kozarsky PE, Nothdurft HD, Connor BA. *Travel Medicine*. Mosby Toronto 2004. p.77-86.
- [34] Landry P, Tremblay S, Darioli R, Genton B. Inactivated hepatitis a vaccine booster given at least 24 month after the primary dose. *Vaccine* 2000;19:339-402.
- [35] Lang W, Löscher T (Hrsg). *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. Thieme Verlag Stuttgart 2000 (3), S.608-610.
- [36] Langer BC, Lovestad A, Frosner GG. High immunogenicity and good tolerability of a new hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1996;14:1089-1091.
- [37] Larson EB, Bergman J, Heidrich F, Alvin BL, Schneeweiss R. Do Postcard Reminders Improve Influenza Vaccination Compliance? A Prospective Trial of Different Postcard "Cues". *Med Care* 1982;20:639-648.
- [38] Laver SM, Wetzels J, Behrens RH. Knowledge of malaria risk perception, and compliance with prophylaxis and personal and environmental preventive measures in travellers exiting Zimbabwe from Harare and Victoria Falls International Airport. *J Travel Med* 2001;8:298-303.
- [39] Lieu TA, Capra AM, Makol J, Black SB, Shinefield HR. Effectiveness and Cost-effectiveness of Letters, Automated Telephone Messages, or Both for Underimmunized Children in a Health Maintenance Organization. *PEDIATRICS* 1998;101(4). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e3>.
- [40] Lobel HO, Baker MA, Gras FA, Stennies GM, Meerburg P, Hiemstra E, Parise M, Odero M, Waiyaki P. Use of malaria prevention measures by North American and European Travelers to East Africa. *J Travel Med* 2001;8(4):167-172.
- [41] Löscher T, Hölscher M. Neue Impfstoffe in der Reisemedizin. *Bayerisches Ärzteblatt* 2001 (3); 111-116.
- [42] Löscher T, Keystone JS, Steffen R. Vaccination of Travelers against Hepatitis A and B. *J Travel Med* 1999;6:107-114.
- [43] Maguire HC, Handford S, Perry KR, Nicholas S, Waight P, Parry JV, et al. A collaborative case control study of sporadic hepatitis A in England. *Commun Dis Rep* 1995;5(3):33-40.
- [44] McDowell I, Newell C, Rosser W. Comparison of three methods of recalling patients for influenza vaccination. *Can Med Assoc J* 1986;135:991-997.
- [45] Monteyne P, André FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000;18:1994-2001.

- [46] Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002;20:1157-1162.
- [47] Nothdurft HD, Zuckerman J, Stoffel M, Dieussaert I, Van Damme P. Accelerated vaccination schedules provide protection against hepatitis A and B in last-minute travellers. 8th Conference of the International Society of Travel Medicine 2003, New York, USA, 7-11 May 2003: Abstract FC09.01
- [48] O'Grady JG. Fulminant hepatitis in patients with chronic liver disease. *J Virol Hepat* 2000;7(Suppl.1):9-10.
- [49] Rosemeier HP. *Medizinische Psychologie*. Enke Verlag Stuttgart 1987 (3): S.180, S.187.
- [50] Rosser WW, Hutchison BG, McDowell I, Newell C. Use of reminders to increase compliance with tetanus booster vaccination. *Can Med Assoc J* 1992;146(6):911-917.
- [51] Rosser WW, McDowell I, Newell C. Use of reminders for preventive procedures in family medicine. *Can Med Assoc J* 1991;145(7):807-813.
- [52] Sackett DL, Haynes RB (Ed): *Compliance with Therapeutic Regimes*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1976
- [53] Schoneberg I, Krause G, Ammon A, Strobel H, Stark K. Malaria surveillance in Germany 2000/2001 – results and experience with a new reporting system. *Gesundheitswesen* 2003;65(4):263-9.
- [54] Schroeder K, Ebrahim S, Fahey T, Montgomery A, Peters T, Bryan L, et al. Daily regimen and compliance with treatment. *BMJ* 2001; 323:425.
- [55] Schunk M, Wachinger W, Nothdurft HD. Vaccination Status and Prophylactic Measures of Travelers from Germany to Subtropical and Tropical Areas: Results of an Airport Survey. *J Travel Med* 2001;8:260-262.
- [56] Siebers MJ, Hunt VB. Increasing the pneumococcal vaccination rate of elderly patients in a general internal medicine clinic. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(3):175-178.
- [57] Somkin CP, Hiatt RA, Hurley LB, Gruskin E, Ackerson L, Larson P. The Effect of Patient and Provider Reminders on Mammography and Papanicolaou Smear Screening in a Large Health Maintenance Organization. *Arch Intern Med*. 1997;157:1658-1664.
- [58] Soubeyrand B, Boisnard F, Bruel M, et al. Pathologies démyélinisantes du système nerveux central rapportées après vaccination hépatite B par GenHevac B. *Presse Med* 2000;29 :775-780.
- [59] Spiess, Heinz. *Impfkompendium*. Thieme Verlag, Stuttgart 1999 (5), S.8-23, S.77-79.
- [60] Steffen R. Immunization against Hepatitis A and Hepatitis B Infections. *J Travel Med* 2001;8(Suppl 1):S9-S16.

- [61] Stich A, Klinker H. Oft unterschätzt und unentdeckt: Die Virushepatitiden in der täglichen Praxis. Bayerisches Ärzteblatt 2004 (12); 736-740
- [62] Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;136:641-651.
- [63] The world health report. Fighting disease, fostering development. Geneva: World Health Organization, 1996.
- [64] Tollestrup K, Hubbard BB. Evaluation of a Follow-Up System in a County Health Department's Immunization Clinic. *Am J Prev Med* 1991;7:24-28.
- [65] Tung Y, Duffy LC, Gyamfi JO, Wojtaszczyk F, Dozier A, Tempfer T, Clark A, Putnam T, Bonafede R. Improvements in Immunization Compliance Using a Computerized Tracking System for Inner City Clinics. *Clin Pediatr.* 2003;42:603-611.
- [66] Turner BJ, Newschaffer CJ, Zhang D, Hauck WW. Antiretroviral use and pharmacy-based measurement of adherence in postpartum HIV-infected women. *Med Care* 2000;38:911-25.
- [67] Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S, McMahan B, Van Herck K, Shouval D, Bonanni P, Connor B, Cooksley G, Leroux-Roels G, Von Sonnenburg F; International Consensus Group on Hepatitis A Virus Immunity. *Lancet* 2003;362(9389):1065-71.
- [68] Van Damme P, Bell B. Meeting report. Hepatitis A: how to match prevention strategies to changing epidemiology. *Vaccine* 2001;19:999-1002.
- [69] Van Herck K, Zuckerman J, Castelli F, Van Damme P, Walker E, Steffen R. Travelers' Knowledge, Attitudes, and Practices on Prevention of Infectious Diseases: Results from a Pilot Study. *J Travel Med* 2003; 10:75-78.
- [70] Vilella A, Bayas JM, Diaz MT, Guinovart C, Consolación D, Simó D, Muñoz A, Cerezo J. The role of mobile phones in improving vaccination rates in travelers. *Preventive Medicine* 2004(38):503-509.
- [71] Viller F, Guillemin F, Briancon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance with drug therapy in rheumatoid arthritis: a longitudinal European study. *Jt Bone Spine* 2000;67:178-82.
- [72] Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997;15(6-7):612-615.
- [73] Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule). *Acta Trop* 1998;69:121-125.

- [74] Winström J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tärnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine 4 years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999;17:2162-2165.
- [75] World Health Organization. International travel and health. Vaccination and requirements and health advice situation as on 1 January 2000. Geneva:WHO, 2000.
- [76] World Health Organization. International travel and health: Vaccination requirements and health advice. Geneva, 1998.
- [77] Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999;5:964-965.
- [78] Zuckerman JN, Steffen R. Risks of Hepatitis B in Travelers as Compared to Immunization Status. *J Travel Med* 2000;7:170-174.

8 Anhang

Bitte vor jeder Impfung und Beratung ausfüllen (in Druckschrift) und dem Arzt übergeben!

Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München

Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____ Tel.: _____
 Straße/Nr.: _____ PLZ/Ort: _____
 Reiseziel: _____ Abreisetermin: _____ Reisedauer: _____

bitte ankreuzen	Ja	Nein
Leiden Sie z. Zt. an einer akuten oder chronischen Erkrankung?		
Nehmen Sie z. Zt. Medikamente ein? Ggfs. welche?		
Hatten Sie früher eine Nerven- oder Gehirnhautentzündung?		
Sind psychische Erkrankungen oder Krampfanfälle aufgetreten?		
Besteht eine Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Hühnereiweiß?		
Besteht eine andere Allergie? Ggfs. welche? Besteht eine Schuppenflechte?		
Sind in den letzten vier Wochen Impfungen (einschl. Schluckimpfungen) oder Injektionen erfolgt? Ggfs. welche Impfungen/wann?		
Sind anlässlich einer Impfung, Injektion oder Blutabnahme Schwäche- oder Ohnmachtszustände aufgetreten?		
Sind Unverträglichkeiten gegen Impfungen / Medikamente bekannt?		
Bei Frauen: Besteht eine Schwangerschaft?		
Sind Sie mit einer Erinnerung über fällige Impftermine einverstanden?		

Wann war Ihre letzte Impfung gegen: TETANUS: _____ / DIPHTHERIE: _____ / POLIO: _____

Warten Sie nach Impfungen ca. **15 Min.**, ehe Sie das Institut verlassen. Schonen Sie sich 3 Tage nach der Impfung.

München, den _____
(Unterschrift – bei Minderjährigen des Erziehungsberechtigten)

Nur vom Impfarzt auszufüllen

Erfolgte Leistungen:

- | | | | |
|---|--------|---|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> Impfpass | € 1,- | <input type="checkbox"/> Hepatitis-A-Bluttest | € 20,- |
| <input type="checkbox"/> Beratung | € 15,- | <input type="checkbox"/> Hepatitis-A | (je Injekt.) € 60,- |
| <input type="checkbox"/> Ausführliche Beratung | € 25,- | <input type="checkbox"/> Hepatitis-B | (je Injekt.) € 65,- |
| <input type="checkbox"/> Gelbfieber | € 45,- | <input type="checkbox"/> Hepatitis-A+B | (je Injekt.) € 75,- |
| <input type="checkbox"/> Diphtherie | € 15,- | | (kombinierte Impfung) |
| <input type="checkbox"/> Tetanus / Diphtherie | € 15,- | <input type="checkbox"/> Grippe | € 25,- |
| <input type="checkbox"/> Tetanus / Diphtherie / Polio | € 30,- | <input type="checkbox"/> FSME | € 40,- |
| <input type="checkbox"/> Polio-IPV | € 25,- | <input type="checkbox"/> Pneumokokken | € 40,- |
| <input type="checkbox"/> Japanische Enzephalitis (je Injekt.) | € 55,- | <input type="checkbox"/> Sonstiges | € |
| <input type="checkbox"/> Meningokokken-Meningitis | € 35,- | | |
| <input type="checkbox"/> Tollwut (je Injekt.) | € 60,- | | |
| <input type="checkbox"/> Typhus-Schluckimpfung | € 30,- | | |
| <input type="checkbox"/> Typhus-Impfung (Injektion) | € 30,- | | |

Art der Malariaempfehlung: 

Nr.: _____
(Unterschrift des Arztes)

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass

Hr./Fr. Dr. _____

mich über anstehende Impfungen informiert.

Bitte tragen Sie mich in die Erinnerungskartei ein.

Name, Vorname: _____

Strasse: _____

PLZ/Wohnort: _____

Tel-Nr.: _____

Ich kann die Einverständniserklärung jederzeit widerrufen.

Datum Ort Unterschrift

3134/PD/012A

Erinnerung an Ihren nächsten Impftermin!

Sehr geehrte/r Frau/Herr _____

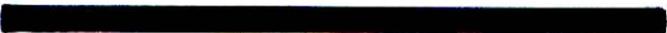
um Ihren Impfschutz zu vervollständigen, erlauben wir uns Sie vereinbarungsgemäß an Ihren noch ausstehenden Impftermin zu erinnern.

Bei der Impfung handelt es sich um eine Impfung gegen:

- Tetanus
- Diphtherie
- Polio (Kinderlähmung)
- Hepatitis A
- Hepatitis A/B
- Hepatitis B
- Influenza (Grippe)
- Pneumokokken
- Masern/Mumps/Röteln
- Meningokokken
- FSME
- Varizellen (Windpocken)
- Typhus
- Tollwut
- Keuchhusten (Pertussis)
- Haemophilus influenzae Typ b (Hib)
- 6-fach-Impfung (Säuglinge)

Andere _____

Fälligkeitstermin der Impfung/en: _____



Bringen Sie zu diesem Termin bitte unbedingt Ihren Impfpass mit.

Mit freundlichen Grüßen

**Abt. für Infektions- und Tropenmedizin
der Universität München
Leopoldstraße 5 • 80802 München
Telefon 0 89 / 21 80 - 35 17**

Impfzeiten:
Mo - Fr 11⁰⁰ - 12⁰⁰
Mi + Do 16³⁰ - 18⁰⁰

Praxisstempel/Unterschrift

IMPFFENSCHÜTZI

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Hepatitis A weltweit.....	16
Abbildung 2: Prävalenz der Hepatitis B weltweit.....	20
Abbildung 3: Flussdiagramm der Impfschemata.....	32
Abbildung 4: Altersverteilung im Überblick.....	34
Abbildung 5: Verteilung der Teilnehmer nach Impfungen.....	37
Abbildung 6: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 28.....	42
Abbildung 7: Hepatitis AB und B: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 28 innerhalb des Complianceintervalls	43
Abbildung 8: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 180.....	45
Abbildung 9: Hepatitis AB und B: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 180 innerhalb des Complianceintervalls	46
Abbildung 10: Hepatitis A – Impftermin Tag 180.....	48
Abbildung 11: Hepatitis A Impfung: Abweichung der Tage vom Sollimpftermin Tag 180 innerhalb des Complianceintervalls	50
Tabelle 1: Wichtige Lebend- und Totimpfstoffe im Überblick.....	12
Tabelle 2: Aufteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Altersgruppen	35
Tabelle 3: Hepatitis A (294 Teilnehmer)	36
Tabelle 4: Hepatitis AB und B (321 Teilnehmer).....	36
Tabelle 5: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 28.....	41
Tabelle 6: Hepatitis AB und B – Impftermin Tag 180.....	44
Tabelle 7: Hepatitis A – Impftermin Tag 180.....	48
Tabelle 8: Auswertung der telefonischen Befragung: Erinnerungs- und Kontrollgruppe .	51

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Hans Dieter Nothdurft, der mich stets im Gelingen dieser Arbeit unterstützte und mir durch seine persönlichen Anregungen, sein fachliches Wissen sowie durch sein großes Engagement die Durchführung und Auswertung der vorliegenden Studie erst ermöglichte.

Weiterhin möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Professor Dr. med. Thomas Löscher bedanken, der mir durch integrierende Aufnahme und Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten im Institut ermöglichte, meine Dissertation in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin der Medizinischen Poliklinik anzufertigen.

Mein spezieller Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tropeninstituts München für die entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und Geduld während der Studiendauer, vor allem aber den zu dieser Zeit dort tätigen Kollegen, die durch ihre aufmerksame und engagierte Beratung der Reisenden während der Impfsprechstunde, die Rekrutierung potentieller Studienteilnehmer für mich wesentlich erleichterten.

Meinem Freund Herrn Matthias Glätzer danke ich von ganzem Herzen für seine zahlreichen Anregungen und die breit gefächerte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit, besonders aber für seine gespendete Zuversicht und Motivation.

Zuletzt möchte ich an dieser Stelle meine große Dankbarkeit meinen Eltern, Angelika und Jörg Menckhoff, gegenüber ausdrücken, die mich stets in jeglicher Hinsicht förderten und die für meinen persönlichen Werdegang, den erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums sowie die Anfertigung dieser Arbeit von elementarer Bedeutung waren.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Menckhoff
Vorname: Susanna
Geburtsdatum/-ort: 29.05.1975, München
Anschrift: Blütenstraße 11
80799 München
Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/1981 – 07/1985 Ährenfeld-Grundschule, Gröbenzell
09/1985 – 07/1994 Bertolt-Brecht-Gymnasium, München
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
(Notendurchschnitt: 1,6)

Hochschulbildung:

10/1994 – 03/1997 Universität Leipzig, Studiengang Medizin
04/1997 – 05/2001 TU München, Studiengang Medizin
08/1997 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: befriedigend)
04/2000 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: befriedigend)
05/2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Note: sehr gut)

Famulaturen:

02/1997 – 04/1997 Allgemein Chirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen
Brüder, München
09/1997 – 10/1997 Anästhesie/Intensivmedizin, Krankenhaus Dritter
Orden, München
03/1998 – 04/1998 Unfall- und Gefäßchirurgie, Praxis Dr. med.
Franz-G. Heilmann, Fürstenfeldbruck
03/1999 Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum
München

Praktisches Jahr:

04/2000 – 08/2000

Chirurgie, Kreiskrankenhaus München-Pasing

08/2000 – 12/2000

Urologie, Klinikum rechts der Isar der TU München

12/2000 – 03/2001

Innere Medizin, Klinikum rechts der Isar der
TU München

Ärztliche Tätigkeiten:

01.10.01 - 31.03.03

ÄiP in der Kreisklinik FFB in der Abteilung für
Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie.

02/2003 – 07/2004

Durchführung einer klinischen Studie zur
Verbesserung der Impfcompliance im Tropeninstitut
der LMU München im Rahmen einer Promotion.

Berufsbegleitende Fortbildung:

11/2002

Grundkurs Abdominelle Ultraschalldiagnostik

während ÄiP-Zeit

Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz für das
Anwendungsgebiet Notfalldiagnostik

Berufliche Nebentätigkeiten:

07/1997 – 04/1999

Studentische Hilfskraft, EKG-Labor im Klinikum
rechts der Isar der TU München

05/1999 – 03/2000

Durchführung einer klinischen Medikamentenstudie
(Malaria-Prophylaxe) im Tropeninstitut der LMU
München