

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin  
Klinikum Innenstadt der Ludwig Maximilian Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. T. Löscher

**Tolerabilität von Impfstoffkombinationen  
bei der Immunisierung  
von Reisenden**

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

Vorgelegt von  
Nicole Börner  
aus München  
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.D. Nothdurft

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. W. Fischer

Betreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. T. Jelinek

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2005

Teile der Arbeit wurden publiziert in: Journal of Travel Medicine, 2003; 10:112-116

<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 FRAGESTELLUNG UND ZIEL.....</b>	<b>5</b>
<b>2 IMPFUNGEN .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1 STANDARDIMPFUNGEN.....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Diphtherie .....	9
2.1.2 Tetanus .....	10
2.1.3 Pertussis .....	10
2.1.4 Hepatitis B .....	10
2.1.5 Haemophilus influenzae Typ b.....	11
2.1.6 Masern-Mumps-Röteln (MMR) .....	11
2.1.7 Poliomyelitis.....	12
2.1.8 Pneumokokken .....	12
2.1.9 Influenza .....	13
<b>2.2 EMPFOHLENE IMPFUNGEN .....</b>	<b>14</b>
2.2.1 Typhus .....	14
2.2.2 Hepatitis A.....	17
2.2.3 Hepatitis B .....	19
2.2.4 Japanische Enzephalitis .....	20
2.2.5 Meningokokken Meningitis (individueller Schutz).....	22
2.2.6 Gelbfieber (individueller Schutz) .....	22
2.2.7 Cholera .....	22
2.2.8 Tollwut .....	23
2.2.9 FSME.....	24
2.2.10 Tuberkulose (BCG) .....	26
2.2.11 Pneumokokken .....	26
2.2.12 Influenza .....	26
<b>2.3 PFLICHTIMPFUNGEN .....</b>	<b>26</b>
2.3.1 Gelbfieber .....	26
2.3.2 Meningokokken Meningitis.....	29
<b>3 METHODIK .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENAUSWAHL.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 AUSWERTUNG.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 STATISTIK.....</b>	<b>33</b>
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2 NEBENWIRKUNGEN BEI EINZELIMPFUNGEN .....</b>	<b>38</b>
4.2.1 Gelbfieber (Stamaril®).....	40
4.2.2 Hepatitis AB (Twinrix®).....	42
4.2.3 Hepatitis A (Havrix 1440®) .....	43
4.2.4 Hepatitis B (Engerix B®) .....	44
4.2.5 Typhus (Typhim Vi®).....	45
<b>4.3 NEBENWIRKUNGEN BEI MEHRFACHIMPFUNGEN.....</b>	<b>47</b>
4.3.1 Gruppenvergleich .....	47
4.3.2 Lokale Nebenwirkungen.....	48
4.3.3 Systemische Nebenwirkungen.....	51
4.3.4 Subjektive Belastung .....	53
4.3.5 Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen .....	54

<b>4.4</b>	<b>TOLERABILITÄT VON 2-FACH KOMBINATIONEN IM VERGLEICH ZU EINZELIMPFUNGEN</b> .....	<b>57</b>
4.4.1	Gelbfieber/ Typhus .....	58
4.4.2	Typhus/ Hepatitis AB .....	60
4.4.3	Gelbfieber/ Hepatitis AB .....	62
4.4.4	Typhus/ Hepatitis A .....	64
4.4.5	Gelbfieber/ Hepatitis A .....	66
<b>4.5</b>	<b>EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE TOLERABILITÄT VON IMPFUNGEN</b> .....	<b>68</b>
4.5.1	Anzahl der Impfungen .....	68
4.5.2	Geschlecht .....	70
4.5.3	Alter .....	72
4.5.4	Allergien .....	74
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>76</b>
<b>5.1</b>	<b>STUDIENDESIGN UND METHODIK</b> .....	<b>76</b>
<b>5.2</b>	<b>AUSWERTUNG</b> .....	<b>77</b>
<b>5.3</b>	<b>ALLGEMEINE ERGEBNISSE</b> .....	<b>78</b>
<b>5.4</b>	<b>NEBENWIRKUNGEN BEI EINZELIMPFUNGEN</b> .....	<b>79</b>
5.4.1	Gelbfieber (Stamaril®) Einzelimpfung .....	80
5.4.2	Hepatitis AB (Twinrix®) Einzelimpfung .....	81
5.4.3	Hepatitis A (Havrix 1440®) Einzelimpfung .....	82
5.4.4	Hepatitis B (Engerix B®) Einzelimpfung .....	82
5.4.5	Typhus (Typhim Vi®) Einzelimpfung .....	83
<b>5.5</b>	<b>NEBENWIRKUNGEN BEI MEHRFACHIMPFUNGEN</b> .....	<b>84</b>
5.5.1	Gruppencharakteristika.....	84
5.5.2	Lokale Nebenwirkungen.....	84
5.5.3	Systemische Nebenwirkungen.....	85
5.5.4	Subjektive Belastung .....	86
5.5.5	Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen .....	87
<b>5.6</b>	<b>TOLERABILITÄT VON 2-FACH KOMBINATIONEN IM VERGLEICH ZU EINZELIMPFUNGEN</b> .....	<b>88</b>
5.6.1	Gelbfieber/ Typhus .....	88
5.6.2	Typhus/ Hepatitis AB .....	89
5.6.3	Gelbfieber/ Hepatitis AB .....	90
5.6.4	Typhus/ Hepatitis A .....	90
5.6.5	Gelbfieber/ Hepatitis A .....	92
<b>5.7</b>	<b>EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE TOLERABILITÄT VON IMPFUNGEN</b> .....	<b>92</b>
5.7.1	Anzahl der Impfungen .....	92
5.7.2	Geschlecht .....	93
5.7.3	Alter .....	94
5.7.4	Allergien .....	95
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNG</b> .....	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>99</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>108</b>

## Einleitung

### 1.1 Fragestellung und Ziel

Trotz der aktuellen politischen Ereignisse ist der weltweite Reisedrang ungebrochen. War das Jahr 2000 bereits ein Rekordjahr für den Tourismus, so stieg die Zahl der internationalen Touristenankünfte 2002 nochmals um 2.7%: die 700 Millionen Grenze wurde zum ersten Mal um 16 Millionen Reisende überschritten. Nach wie vor reiste die größte Anzahl der Touristen nach Europa (400 Millionen), 221 Millionen Touristen jedoch zog es nach Südamerika, Asien, den Pazifik, in den Nahen Osten und nach Afrika, wobei bei diesen Reiseziele an Vorsorgeimpfungen gedacht werden muss. Den stärksten Zuwachs im Jahr 2002 mit zehn auf über 131 Millionen Touristen konnten, wie in den letzten Jahren, Asien und der Pazifik verzeichnen.<sup>1</sup> Im internationalen Vergleich der Reiseausgaben findet sich Deutschland unverändert auf dem zweiten Platz hinter den USA. Knapp 50 Millionen Passagiere flogen aus Deutschland zu Auslandszielen, davon rund sieben Millionen in subtropische und tropische Regionen<sup>2</sup>. Dass sich an diesem immensen Reiseaufkommen auch in Zukunft nichts ändern soll zeigt uns eine Prognose der World Tourism Organization (WTO) Tourism 2020 Vision, die bis zum Jahr 2020 ein stetiges Wachstum der Reisetätigkeit auf über 1.56 Billionen sieht. Demzufolge wird im Jahr 2020 Europa mit 717 Millionen Touristen das am häufigsten frequentierte Ziel bleiben, gefolgt von Ostasien und Pazifik (397 Millionen) und Amerika (282 Millionen).<sup>1</sup>

Bei einer Reise in Entwicklungsländer müssen verschiedene Gesundheitsrisiken in Betracht gezogen werden. Während der reisemedizinischen Beratung sollte eine umfassende und verständliche Aufklärung erfolgen. Neben dem Gesundheitszustand muss das Reiseziel (jahreszeitenabhängig), die Art der Reise (Pauschal Tourismus oder Rucksackreise), die Unterbringung (Luxushotel oder niedrige hygienische Standards) und die geplanten Aktivitäten in die Abwägung von Risiken eingehen.<sup>3</sup> Das wichtigste Ziel der Reisemedizin besteht in der Vermeidung von Unfällen, Erkrankungen und Tod<sup>4</sup>. Von 100000 Reisenden, die einen Monat in die Dritte Welt fahren, werden 50 000 erkranken, 8000 werden ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, 300 werden hospitalisiert und einer wird sterben. Die häufigste Erkrankungsursache ist auf Infektionen zurückzuführen, die Haupttodesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen und Verletzungen (vor allem in Folge eines Autounfalls), nur 1- 4% versterben an Infektionskrankheiten.<sup>3</sup>

Die unsichere Situation im Irak, die drohenden Terrorattacken und die gesamte wirtschaftliche Lage haben das Reiseverhalten verändert. An Stelle von langfristigen Vorausbuchungen besteht die zunehmende Tendenz zu kurzfristig organisierten Individualreisen<sup>1</sup>. Neben den wirtschaftlichen Auswirkungen auf Fluggesellschaften, Hotels und Reisebüros werden Ärzte immer häufiger mit der Problematik einer kurzfristigen Reiseberatung konfrontiert. Aus Zeitmangel müssen standardisierte Impfschemata zeitlich verkürzt und oftmals mehrere Impfungen gleichzeitig verabreicht werden, um einen ausreichenden Impfschutz zu gewährleisten. Diese Vorgehensweise, die in der Impfsprechstunde gängige Praxis ist, hat bisher den Eindruck einer guten Verträglichkeit von Mehrfachimpfungen gezeigt.

Bisher wurden nur zwei Studien zu Nebenwirkungen bei simultanen Reiseimpfungen durchgeführt: eine auf Fragebögen basierende Studie von Falvo und Horowitz<sup>5</sup> (USA 1989-1990), die bei 984 Patienten Häufigkeit der Reaktionen bis zu drei Tage nach Mehrfachimpfungen analysiert; dabei wurden zwischen 2 und 6 Impfungen verabreicht. Die Deutsche Studie (1989-1993)<sup>6</sup> erfasste bei 3488 Teilnehmern die Nebenwirkungen von Einzel- und Doppelimpfungen im Zeitraum von drei Tagen durch eine telefonische Befragung. Auch wenn die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Datenerfassung nicht direkt miteinander vergleichbar sind, zeigen beide Studien, dass lokale und systemische Nebenwirkungen bei Mehrfachimpfungen zunehmen. Da diese vorwiegend leichten Grades sind, wird in beiden Studien empfohlen, nicht auf wichtige Reiseimpfungen zu verzichten.

Eine in Deutschland an Fernreisenden mit Zielen in Afrika, Asien, Mittel- und Südamerika durchgeführte Untersuchung zeigt, dass eine Reise der Anlass sein kann, bestehende Impflücken von Basisimpfungen zu schließen: im Vergleich zu Nichtreisenden ist ein deutlich höherer Anteil der Fernreisenden gegen Tetanus und Polio geimpft. Andererseits gibt es deutliche Defizite präventiver Maßnahmen bei Fernreisen. Der für das Zielland empfohlene Impfschutz ist oftmals nicht im erforderlichen Umfang vorhanden<sup>7</sup>. Eine Verbesserung dieser Situation kann durch eine Intensivierung der reisemedizinischen Beratung erreicht werden.

Die zunehmende Anzahl betroffener Reisender, und die fortschreitende Entwicklung neuer Impfstoffe zeigen die Notwendigkeit der Erhebung aktueller wissenschaftlicher Daten zur Verträglichkeit von Mehrfachimpfungen. Diese können die Akzeptanz für mehrere simultane Impfungen, die bei kurzfristigen Reisen in tropische Länder oder Länder mit geringen hygienischen Standards oftmals notwendig sind, in der Bevölkerung fördern.

Hierzu werden in dieser Studie folgende Fragen untersucht:

- Wie verhalten sich Tolerabilität und Nebenwirkungen bei simultaner Verabreichung mehrerer Impfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen?
- Gibt es Gruppen, die ein höheres Risiko haben Nebenwirkungen zu entwickeln?

## 2 Impfungen

Es gibt mehr als 26 Impfstoffe, die eine Infektion verhindern, oder den Ausbruch der Krankheit abschwächen.<sup>8</sup> Die Impfungen werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO)<sup>9</sup> und der Ständigen Impfkommision (STIKO)<sup>10</sup> in Standardimpfungen, empfohlene Impfungen (abhängig von Reiseziel) und Pflichtimpfungen eingeteilt (s. Tabelle 1). Anhand der Empfehlungen sollte für jeden Reisenden individuell die sinnvollen Impfungen festgelegt werden.

**Tabelle 1: Impfeempfehlungen<sup>9 10</sup>**

<b>Kategorie</b>	<b>Impfung</b>
Standardimpfungen	Diphtherie/ Tetanus/ Pertussis (DTP) Hepatitis B (Hep B) (nur bei Kindern) Haemophilus influenzae Typ b (HiB) Masern / Mumps/ Röteln (MMR) Poliomyelitis (OPV/ IPV, in Deutschland nur noch IPV empfohlen) Pneumokokken (für Erwachsene) Influenza (für Erwachsene)
Empfohlene Impfungen	Typhus Hepatitis A (Hep A) Hepatitis B (Hep B) Japanische Enzephalitis Meningokokken Meningitis (individueller Schutz) Gelbfieber (individueller Schutz) Cholera Tollwut FSME Tuberkulose (BCG, nur für Kinder in Ländern mit hoher Inzidenz, in Deutschland nicht empfohlen) Pneumokokken Influenza Varizellen (Patienten mit Immundefizit)
Pflichtimpfungen:	Gelbfieber (Endemiegebiete) Meningokokken Meningitis (Saudi Arabien, für die jährliche Pilgerreise/ Hajj und Umrah, ganzjährig)

## 2.1 Standardimpfungen

„Die Standardimpfungen sind von hohem Wert für den Gesundheitsschutz des Einzelnen und der Allgemeinheit und deshalb für alle Angehörigen der jeweils genannten Alters und Bevölkerungsgruppe empfohlen“.<sup>10</sup>

Impfungen sollten möglichst frühzeitig durchgeführt werden; die Grundimmunisierung sollte spätestens im Alter von 14 Monaten abgeschlossen sein. Bis zum 18. Lebensjahr ist für einen vollständigen Impfschutz Sorge zu tragen und alle bis dahin versäumten Impfungen sind nachzuholen. Zu den Standardimpfungen gehören Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b, Poliomyelitis, Hepatitis B, Masern, Mumps und Röteln, für Erwachsene zusätzlich Influenza und Pneumokokken.

### 2.1.1 Diphtherie

Diphtherie tritt sowohl in Industrienationen als auch bei Tropenaufenthalten selten auf. Die Grundimmunisierung wird ab dem 2. Lebensmonat mit 75 IE („D“) des gereinigten Toxoids begonnen, ab dem 5.- 6. Lebensjahr und bei Erwachsenen wird wegen minderer Verträglichkeit eine kleinere Dosis 5 IE („d“), meist kombiniert mit Tetanus verabreicht. Nach der Grundimmunisierung und der Auffrischimpfung zeigen über 98% Antitoxintiter, kutane oder inapparente Infektionen werden nicht verhindert, die Impfung bietet jedoch gegen die toxische Form über 5- 10 Jahre ausreichenden Schutz<sup>10 11</sup>. Nebenwirkungen treten häufiger bei Personen auf, die bereits mehrmals eine Diphtherieimpfung erhalten haben. Generell zeigen sich bei 11- 38% leichte bis mäßige lokale Reaktionen wie Rötung, Schmerzen und Verhärtungen an der Injektionsstelle. Systemische Reaktionen sind milde Schmerzen, Übelkeit und kurzzeitiges Fieber (1%). Aktuelle Daten zu schweren Nebenwirkungen sind nicht vorhanden, da die Diphtherieimpfung normalerweise kombiniert mit Tetanus oder Pertussis verabreicht wird. Sehr selten wurden generalisierte Urtikaria oder Pruritus und vereinzelte anaphylaktische Reaktionen beobachtet<sup>12</sup>.

### **2.1.2 Tetanus**

Zur Grundimmunisierung werden drei intramuskuläre Impfungen empfohlen, zwei im Abstand von mindestens vier Wochen, die dritte nach 3- 12 Monaten. Danach besteht ein nahezu 100%iger Schutz über 10 Jahre, die Auffrischimpfung sollte mit Diphtherietoxoid kombiniert werden. Diese wird bereits nach 5 Jahren bei tiefen oder verschmutzten Wunden empfohlen. Eine Kombination mit Tetanus Immunoglobulin wird bei unbekanntem oder unsicheren Impfschutz erforderlich<sup>11</sup>. An der Injektionsstelle treten in 25- 85% der Fälle harmlose Lokalreaktionen wie Schmerzen, Rötungen und Schwellungen auf. Eine Zunahme der Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen ist bei Wiederholungsimpfungen zu beobachten. Sehr selten werden sterile Abszesse, Mono- und Polyneuritiden, allergische Reaktionen oder Brachialneuritiden beobachtet. Systemische Reaktionen treten bei Auffrischimpfungen in 0.5- 10% der Fälle mit Fieber, Schwindel, Kopf- und Gliederschmerzen auf. Äußerst selten ist mit einem Guillain-Barré Syndrom zu rechnen<sup>12</sup>. Kontraindikation sind frühere schwere Unverträglichkeitsreaktionen; bei immunsuppressiver Therapie sollte der Zeitpunkt der Impfung verschoben werden.

### **2.1.3 Pertussis**

Die Grundimmunisierung ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen, da die Erkrankung im Säuglingsalter einen schweren klinischen Verlauf nehmen kann. Die Impfungen erfolgen im Kindesalter (2., 3., 4. und 11.- 14. Monat), eine weitere Impfung ist im Alter von 9 bis 17 Jahren erforderlich<sup>10</sup>. Bei Vorliegen weiterer Impfindikationen kann die Pertussisimpfung mit einem Kombinationsimpfstoff erfolgen.

### **2.1.4 Hepatitis B**

Jährlich infizieren sich bis zu einer Million Europäer mit dem Hepatitis B Virus. In Westdeutschland ist von 20 000 bis 30 000 Neuinfektionen pro Jahr auszugehen.<sup>13</sup> Hepatitis B ist die zweithäufigste durch Impfung vermeidbare Erkrankung bei Reisenden. Die Inzidenz beträgt 0.8- 2.4/ 1000 pro Monat bei Expatriates, die in Entwicklungsländern arbeiten; bei Reisenden mit kurzem Aufenthalt ist das Erkrankungsrisiko zwei- bis zehnfach geringer. Empfohlen wird die Impfung bei einer Reisedauer von mehr als drei Monaten; für Personen, die in Hochendemiegebiete reisen, sowie für Hochrisikogruppen (Homosexuelle oder i.v.

Drogenabhängige) und für Personen, die während der Reise möglicherweise medizinische oder zahnärztliche Behandlung in Anspruch nehmen müssen.<sup>23</sup> Die weltweite Verbreitung von Hepatitis B wird aus Abbildung 3 ersichtlich.

Für Säuglinge und Kinder gehört die Hepatitis B Impfung zu den Standardimpfungen<sup>10</sup>. Abhängig von Hersteller variieren Dosis und Schema der Grundimmunisierung (0, 1, 6 bzw. 0, 1, 2, 12 Monate). Der Impfschutz beträgt bis zu 98%, die Serokonversionsrate ist bei älteren Personen etwas geringer, es kann jedoch von einem effektiven Schutz ausgegangen werden<sup>13</sup>. Die Auffrischimpfung erfolgt abhängig von dem Anti-HBs-Wert 1- 2 Monate nach der Grundimmunisierung: bei Werten unter 100 IE/l sollte umgehend erneut geimpft werden, bei Werten >100 IE/l empfiehlt sich eine Auffrischimpfung nach 10 Jahren. Besteht weiterhin ein Infektionsrisiko, erfolgen die Impfungen in 10-jährigen Intervallen<sup>11</sup>. 5- 10% sind „low responders“, die nach dem normalen Impfschema nur geringe Antikörpertiter von 10-99mUI/ml erreichen<sup>13</sup>. 15% der Patienten geben meist leichte Lokalreaktionen, selten Allgemeinsymptome wie subfebrile Temperaturen, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Müdigkeit nach der Impfung an. Kinder zeigen generell weniger Nebenwirkungen. Einzelne Fälle von anaphylaktischen Reaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, aseptischer Meningitis und Grand-mal Epilepsie sind beschrieben worden.<sup>11 12</sup>

### **2.1.5 Haemophilus influenzae Typ b**

Bei Neugeborenen erfolgen drei Injektionen (wenn möglich mit dem gleichen Trägerprotein), bei Kindern ab 12 Monaten ist eine einmalige Impfung ausreichend. Ab einem Alter von fünf Jahren ist die Impfung nur in Ausnahmefällen indiziert (z.B. bei funktioneller bzw. anatomischer Asplenie)<sup>10</sup>. Innerhalb von 24 Stunden nach der Impfung treten milde, vorübergehende Lokalreaktionen auf, selten gibt es systemische Reaktionen (2%). Schwere Nebenwirkungen sind äußerst selten und machen die Hib Impfung zu einer der sichersten aktuellen Impfungen.<sup>12</sup>

### **2.1.6 Masern-Mumps-Röteln (MMR)**

Für die MMR Impfung steht ein Kombinationsimpfstoff zur Verfügung. Die Erstimpfung wird im Alter von 11- 14 Monaten, die Auffrischimpfung bis zum Ende des zweiten Lebensjahres durchgeführt. Bei Mädchen wird mit der zweiten Impfung auch der Schutz vor einer

Rötelnembryopathie gesichert. Die MMR Impfung kann in jedem Alter erfolgen. Sie wird allen ungeimpften bzw. empfänglichen Personen, die in Einrichtungen der Pädiatrie, in Kinderheimen oder mit Kindern im Vorschulalter arbeiten, sowie seronegativen Frauen mit Kinderwunsch empfohlen<sup>10</sup>. Als Nebenwirkungen treten leichte, vorübergehende lokale Reaktionen auf, in 5- 15% der Fälle ist mit Fieber zu rechnen. Im Zusammenhang mit der MMR Impfung wurde über Fälle von Enzephalitis, Thrombozytopenie und sehr seltenen anaphylaktischen Reaktionen berichtet.<sup>13</sup>

### **2.1.7 Poliomyelitis**

Für die Poliomyelitis Impfung stehen zwei Impfstoffe zur Verfügung: der orale Polio Lebendimpfstoff (OPV) und der inaktivierte Polioimpfstoff (IPV). Der OPV- Impfstoff wird wegen des Risikos einer vakzine-assoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) in Deutschland nicht mehr empfohlen. In einigen Ländern, vor allem Polioendemiegebieten, wird die Schluckimpfung weiter verwendet. Eine mit OPV begonnene Grundimmunisierung sollte mit IPV fortgesetzt werden.<sup>10</sup> Nach der Grundimmunisierung (1., 4., und 11.- 14. Monat) kommt es in über 95% zur Bildung von humoralen Antikörpern gegen alle drei Serotypen. Der Impfschutz hält mindestens 10 Jahre an. Lokale Nebenwirkungen sind häufig und äußern sich in leichten Schwellungen oder Rötungen (25%), 5% geben einen Temperaturanstieg an. Bisher wurden keine schweren Reaktionen beobachtet. Eine Kontraindikation besteht bei Allergie auf Streptomycin und Neomycin.<sup>11 12</sup>

### **2.1.8 Pneumokokken**

*Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) kann anhand seiner Polysaccharidkapsel in 90 Untertypen eingeteilt werden, die unterschiedlich häufig zu invasiver (Pneumonie, Meningitis oder febriler Bakteriämie) oder nicht-invasiver Pneumokokkeninfektion (Otitis media, Sinusitis oder Bronchitis) führen. 5- 10% der gesunden Erwachsene und 20- 40% der Kinder tragen Pneumokokken in der normalen Nasopharynxflora. Vor allem in Entwicklungsländern sterben pro Jahr ca. eine Million Kinder an einer Pneumokokkeninfektion, 100 von 100 000 Erwachsenen erkranken jährlich in Europa und den USA. Bei der Therapie ist Penicillin immer noch Mittel der ersten Wahl, eine ansteigende Resistenzrate ist zu beobachten.

Die Impfung ist bei allen Personen über 60 Jahren, sowie bei Kindern ab zwei Jahren mit chronischen Lungen- und Herzkrankheiten, nach Splenektomie, angeborenem oder erworbenen Immundefizit und hämatologischen Erkrankungen indiziert.<sup>14</sup> Der aktuelle Impfstoff setzt sich aus 23 der häufigsten Serotypen zusammen, die für ca. 85- 90% der Infektionen verantwortlich sind. 2- 3 Wochen nach der Impfung wird ein Impfschutz von 60- 70% erreicht, eine Auffrischimpfung wird im Abstand von 3- 5 Jahren empfohlen.<sup>14</sup> Die Pneumokokkenimpfung gilt generell als sicher. 50% der Geimpften haben milde, kurz anhaltende lokale Symptome (Schmerzen, Rötung oder Schwellung), systemische und stärkere Lokalreaktionen sind sehr selten.<sup>12</sup>

### **2.1.9 Influenza**

Das Influenzavirus aus der Familie der Orthomyxoviridae kann in 3 Subtypen eingeteilt werden (A, B und C), wobei Typ A der hauptsächliche Verursacher wiederkehrender Epidemien und weltweiter Pandemien ist. Typ B-Infektionen führen eher zu lokalen Ausbrüchen (nur gelegentlich schwere Epidemien wie Typ A); Typ C verursacht leichte, nur sporadische Krankheitssymptome. In den gemäßigten Zonen tritt Influenza vor allem im Winter auf, in den Tropen ganzjährig. Die Infektionsraten sind unter Kindern am höchsten, die Morbidität und Mortalität ist allerdings unter den Risikogruppen (Personen älter als 60 Jahre, sowie Kinder oder Erwachsene mit chronischen Lungen-, Herz-, Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen) höher. Das Influenzavirus ist genetisch instabil, durch Mutationen und Neukombinationen kommt es zur Bildung von neuen Varianten und Subtypen. Da die Immunität gegen das Virus subtypenspezifisch ist, wird die Impfung jedes Jahr auf die aktuell vorhandenen Subtypen abgestimmt.

Alle drei aktuell vorhandenen Impfungen zeigen die gleiche Effektivität, der Ganzzellimpfstoff zeigt etwas mehr Nebenwirkungen, als die Impfstoffe aus Teilen oder Subunits des Influenzavirus. Bei gesunden Erwachsenen wird durch die Impfung 50- 80% der klinischen Influenza verhindert, in Risikogruppen reduzieren sich schwere Komplikationen oder Todesfälle um 70- 80%.<sup>15</sup> In 10- 64% treten leichte Schmerzen an der Injektionsstelle auf, die innerhalb von drei Tagen wieder abklingen. Sehr selten wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen und Guillain-Barré Syndrom beschrieben.<sup>12</sup>

## 2.2 Empfohlene Impfungen

Die folgenden Impfungen gehören nicht zu den Routineimpfungen. In jedem individuellen Fall sind Erkrankungsrisiko und Nutzen abzuwägen. Auf die, für diese Studie nicht relevanten Impfungen (2.2.7.- 2.2.12.), wird in diesem Rahmen nur kurz eingegangen. Die geographische Verbreitung einiger Infektionskrankheiten wird graphisch dargestellt.

### 2.2.1 Typhus

Typhus ist eine schwere febrile Allgemeininfektion, die durch das Bakterium *Salmonella enterica typhi* verursacht wird. Die Ansteckung erfolgt auf dem fäkal- oralem Weg durch infiziertes Wasser oder Lebensmittel (oftmals durch mangelnde Hygiene). Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Nach einer Inkubationszeit von 5- 21 Tagen treten Müdigkeit, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Hautroseolen und Fieber auf. Bei schweren Krankheitsverläufen können sich Delirien, intestinale Perforationen und Haemorrhagien bis hin zum Tod entwickeln<sup>16 17</sup>. Therapiert wird, nach zunehmenden Resistenzen gegen Ampicillin und Cotrimoxazol, mit Chinolonen und Cephalosporinen der 3. Generation.<sup>17</sup> Nach WHO Schätzungen ist die weltweite Inzidenz von Typhus 0.3%, dies entspricht 16 Millionen Erkrankungsfälle, davon ca. 600 000 mit tödlichem Verlauf. Die „overall fatality rate“ liegt bei 4%, ca. 1- 4% der Patienten bleiben über Monate bis Jahre chronische Träger<sup>17</sup>. Die jährliche Inzidenz in Europa, Japan und den USA liegt bei ca. 0.24- 3.7 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr<sup>18</sup>, bei Reisen in Entwicklungsländern muss von einer höheren Rate ausgegangen werden (0.1- 81 Fälle pro 100 000 Reisenden)<sup>19</sup>. Impfungen sind bei Reisen auf den indischen Subkontinent und anderen „low-income countries“ (Süd- Ostasien, Afrika, Zentral- und Südamerika) sinnvoll<sup>16 17</sup>(s. Abbildung 1); vor allem bei längerem Aufenthalt, Reisen abseits der Touristenpfade und Personen mit Achlorhydrie. Weitere Risikofaktoren einer Typhusinfektion sind Alter des Reisenden und die Reisezeit<sup>18</sup>.

Aktuell finden drei Impfstoffe Verwendung:

Die Vi Polysaccharid Impfung besteht aus gereinigtem Vi Polysaccharid von *S. typhi* und wird intramuskulär verabreicht (25µg gereinigtes Polysaccharid). Der Impfschutz beginnt sieben Tage nach der Impfung und erreicht Schutzraten von 55- 75%<sup>11 17 20</sup>. Nach drei Jahren wird eine Auffrischimpfung empfohlen. Die Impfung kann bei Kindern ab zwei Jahren

eingesetzt werden. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Rötung und Schwellung sind relativ häufig (3- 96.9%), gelegentlich finden sich systemische Nebenwirkungen wie Fieber (0- 3.1%) und Kopfschmerzen (1.5- 16.5%)<sup>12 16 17 21 22</sup>. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen nicht länger als 48 Stunden anhaltend. Kontraindikationen sind nicht bekannt, bei einer früheren Unverträglichkeitsreaktion gegen Impfstoffkomponenten sollte nicht mehr geimpft werden<sup>17 20</sup>. Bei Schwangeren wird empfohlen, wegen unzureichender Erfahrung, die Indikation streng zu stellen<sup>20 22</sup>. Die Typhus Vi Impfung kann gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreicht werden (z.B. Gelbfieber und Hepatitis A). Außer einer schweren Reaktion auf Impfstoffkomponenten gibt es dafür ebenfalls keine Kontraindikationen<sup>17</sup>.

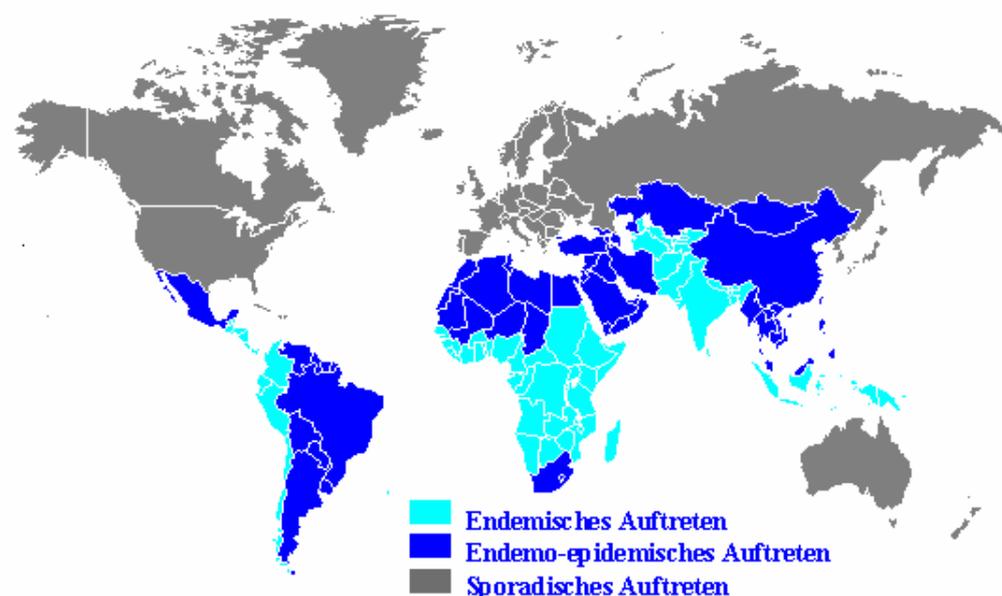
Der Ty 21a Impfstoff besteht aus einer avirulenten, immunogenen Mutante eines attenuierten Stammes der Salmonella typhi (Ty 21a). Die Wirksamkeit der Impfung ist dosis- und intervallabhängig: die Kapseln werden am 1., 3. und 5. Tag nüchtern eine Stunde vor dem Essen eingenommen. Der Impfschutz wird sieben Tage nach der letzten Einnahme erreicht. Für Personen, die in Endemiegebieten leben, wird eine Auffrischung nach drei Jahren empfohlen (bei Personen in Nichtendemiegebieten nach einem Jahr). Es werden unterschiedliche Schutzraten für die Impfung angegeben (33- 96%).<sup>11 17</sup> Die Impfung sollte bei Kindern erst ab 2- 6 Jahren verwendet werden<sup>17 20</sup>. Mit anderen Impfungen kann Ty 21a kombiniert werden (auch Lebendimpfstoffe wie Polio, Gelbfieber, Cholera oder MMR). Proguanil und Antibiotika sollten drei Tage vor bis drei Tage nach der Einnahme vermieden werden, da sie die Bildung des Impfschutzes beeinträchtigen können. Kontraindikationen bestehen bei akuten Darminfektionen und, mangels Erfahrung, während Schwangerschaft und Stillzeit.<sup>17 20</sup> Insgesamt ist Ty 21a sehr gut verträglich: 0.1- 1.5% berichten von Erbrechen, 0.03- 6.4% von Nausea oder Bauchschmerzen<sup>11 20 21</sup>.

Der Ganzzell Totimpfstoff (TAB) (bestehend aus durch Hitze und Phenol inaktivierten Bakterien) ist in einigen Ländern noch in Gebrauch. Verabreicht wird er in zwei intramuskulären Injektionen im Abstand von vier Wochen, eine Auffrischung wird alle drei Jahre empfohlen. Es wird ein Impfschutz von 42- 94% erreicht. Häufig treten lokale Reaktionen und systemische Nebenwirkungen auf, Fieber wird in 9- 34% der Fälle beobachtet. TAB wurde weitgehend durch die besser verträglichen Impfstoffe (Ty21a und Vi Polysaccharid Impfung) abgelöst. Kontraindikation besteht bei einer früheren Unverträglichkeitsreaktion.<sup>11 17 20</sup>

Derzeit stehen zwei Kombinationsimpfstoffe Typhus/ Hepatitis A zur Verfügung: Viatim® (Avaxim/ Typhim Vi) von Aventis Pasteur MSD und Hepatyrix® (Havrix 1440/ Typhim Vi) von GlaxoSmithKline. Beide Kombinationsimpfungen haben eine mit den jeweiligen Einzelimpfungen vergleichbar gute Immunogenität und Tolerabilität.<sup>66 67 69</sup> Dabei zeigt Viatim® im Vergleich zu Hepatyrix® mehr lokale Nebenwirkungen, erreicht jedoch eine schnellere Immunantwort mit höheren Antikörpertitern für beide Antigene<sup>70</sup>. Viatim® und Hepatyrix® bilden eine Alternative für Reisende, die sowohl eine Typhus- als auch eine Hepatitis A Impfung benötigen. Bessere lokale Verträglichkeit (Hepatyrix®) ist gegen eine schnellere Immunantwort (Viatim®) abzuwägen.

**Abbildung 1: Geographische Verbreitung von Typhus**

**Quelle: H.D. Nothdurft, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin,  
Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilian-Universität München, 2004**



### 2.2.2 Hepatitis A

Hepatitis A ist eine akute, normalerweise selbstlimitierende Infektion der Leber mit dem Hepatitis A Virus (HAV aus der Familie der Picornaviridae). Sie ist die unter Reisenden am meisten verbreitete, durch Impfung vermeidbare, Erkrankung<sup>23 24</sup>. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Übertragen wird das Virus durch direkten Kontakt mit einer infizierten Person, sowie fäkal-oral über kontaminiertes Wasser und Essen. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 28 Tagen (15- 50 Tagen) treten vor allem gastrointestinale Symptome auf (Appetitlosigkeit, Diarrhö, Erbrechen und Schwindel), auch grippeähnliche Symptome wie Fieber und Kopfschmerzen sind häufig. In akuten Fällen findet sich ein Ikterus. Das Risiko einer symptomatischen Infektion ist direkt mit dem Alter korreliert, bei Kindern unter 6 Jahren ist die HAV- Infektion in der Regel asymptomatisch (nur bei 10% kommt es zu einem Ikterus), ältere Kinder und Erwachsenen zeigen normalerweise eine klinische Symptomatik (mehr als 70% mit Ikterus)<sup>23 24 25</sup>. Es gibt keine chronische Hepatitis A Infektion, aber 10% der Erkrankten zeigen lang anhaltende oder wiederkehrende Symptome über 6- 9 Monate<sup>24</sup>. Nach einer Infektion besteht lebenslange Immunität<sup>25</sup>. Eine spezielle antivirale Therapie ist noch nicht verfügbar.

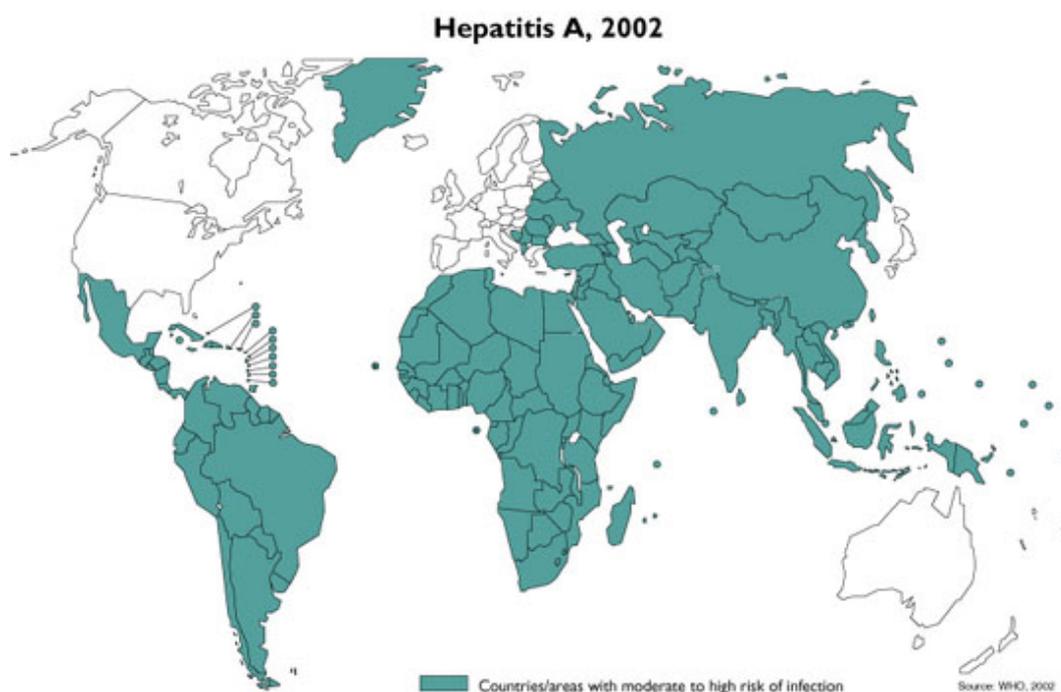
Weltweit werden über 1.4 Millionen klinische Fälle von HAV berichtet, die geschätzte Anzahl liegt 3- 4mal höher. Die Inzidenz in Nordamerika und Europa ist gering, im südlichen Mittelmeerraum ist Hepatitis A gering endemisch. In Südamerika, Afrika und Asien besteht ein mäßiges bis hohes Risiko sich mit Hepatitis A zu infizieren (weltweite Verteilung<sup>24 26</sup> s. Abbildung 2). In Gebieten mit geringer Endemie von Hepatitis A treten normalerweise vereinzelt klinische Fälle auf. In Hochendemiegebieten werden die meisten Personen während ihrer frühen Kindheit mit Hepatitis A infiziert, die Infektion bleibt jedoch meist asymptomatisch<sup>25</sup>. Die Morbidität nicht- immuner Reisenden wird mit 3- 20 pro 1000, die Mortalität mit 0.3- 2 pro 100 000 angegeben. Normalerweise ist die „case fatality rate“ niedrig (0.3%), bei Personen älter als 50 Jahren steigt sie jedoch auf 1.8% an.<sup>24</sup> Die Wahrscheinlichkeit einer HAV- Infektion beträgt in Risikogebieten 0.7- 5 pro 1000 pro Woche Aufenthalt (abhängig von hygienischen Verhältnissen). Im Vergleich zu anderen Reisekrankheiten ist Hepatitis A 1000mal häufiger als Cholera und 100mal häufiger als Typhus<sup>23</sup>. Das Risiko sich mit Hepatitis A zu infizieren ist abhängig von der Aufenthaltsdauer, dem persönlichen Immunstatus, dem Verhalten des Reisenden und der Inzidenz von Hepatitis A im Reiseland.<sup>23 24</sup>

Aktuell sind vier inaktivierte Impfungen gegen Hepatitis A erhältlich, alle sind sicher und effektiv mit lang anhaltender Immunität. Keine der Impfungen ist für Kinder unter einem Jahr zugelassen. Es erfolgen zwei i.m.- Injektionen im Abstand von 6- 18 Monaten. Die Hepatitis A Impfung sollte mindestens vier Wochen vor Reiseantritt verabreicht werden, um ausreichende Antikörpertiter zu gewährleisten. Die Schutzwirkung von 100% nach der ersten Impfung wird durch eine Booster-Impfung auf bis zu 8 Jahre verlängert.<sup>23 24</sup>

Bis zu 50% der Geimpften berichten von lokalen Reaktionen (Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle), schwere Nebenwirkungen sind jedoch bisher nicht bekannt<sup>12 24</sup>. Kontraindikation besteht bei bekannter Allergie auf Impfstoffkomponenten, bei Schwangerschaft sollte das Risiko gut abgewogen werden.

Die gleichzeitige Applikation mit anderen Impfungen beeinträchtigt weder die Tolerabilität noch die Effektivität; auch die gleichzeitige Verabreichung von Immunglobulinen scheint die Antikörperbildung nicht zu behindern<sup>25</sup>. In den USA wird die zusätzliche Gabe von Immunglobulinen bei einer Reise in Endemiegebiete empfohlen, wenn zwischen Impfung und Reise weniger als vier Wochen liegen<sup>24</sup>, der Nutzen ist jedoch umstritten<sup>27</sup>.

Abbildung 2: Geographische Verbreitung von Hepatitis A, Quelle WHO 2002

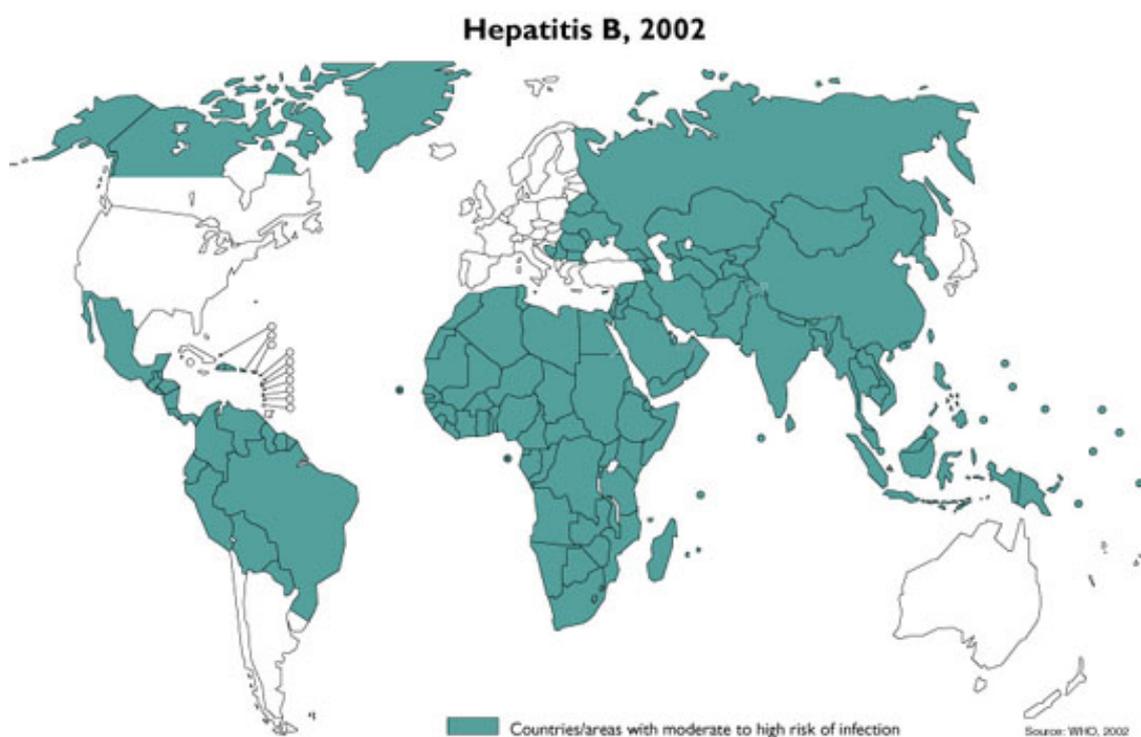


### 2.2.3 Hepatitis B

Die Inzidenz, Indikation und Nebenwirkungsraten der Hepatitis B Impfung sind bereits unter 2.1.4. beschrieben worden. Durch die ähnliche geographische Verteilung von Hepatitis A (s. Abbildung 2) und Hepatitis B (s. Abbildung 3) kann eine kombinierte Impfung abhängig vom Reiseziel eine Alternative darstellen. Statt 5- 6 sind nur noch drei Injektionen (0, 1 und 6 Monate) notwendig, um einen Impfschutz gegen beide Viren zu erhalten. Daraus resultieren sowohl eine höhere Compliance als auch geringere Kosten.<sup>13 23</sup>

Twinrix® ist für Personen über 18 Jahren zugelassen<sup>28</sup>, für Kinder gibt es entsprechende Kombinationsimpfungen (Twinrix Pediatric®, Ambirix®)<sup>29</sup>. Sie zeigt eine gute Verträglichkeit; lokale sowie systemische Nebenwirkungen treten nicht häufiger als bei den Hepatitis A- und Hepatitis B- Einzelimpfungen auf. Die Immunogenität der kombinierten Hepatitis AB- Impfung entspricht den Einzelimpfungen<sup>13 28 29</sup>. Einzelne Studien haben bei der Kombinationsimpfung höhere Anti-HAV- und Anti-HBs- Antikörpertiter gezeigt, deren Ursache noch diskutiert wird<sup>13 29</sup>.

Abbildung 3: Geographische Verbreitung von Hepatitis B, Quelle WHO 2002



#### 2.2.4 Japanische Enzephalitis

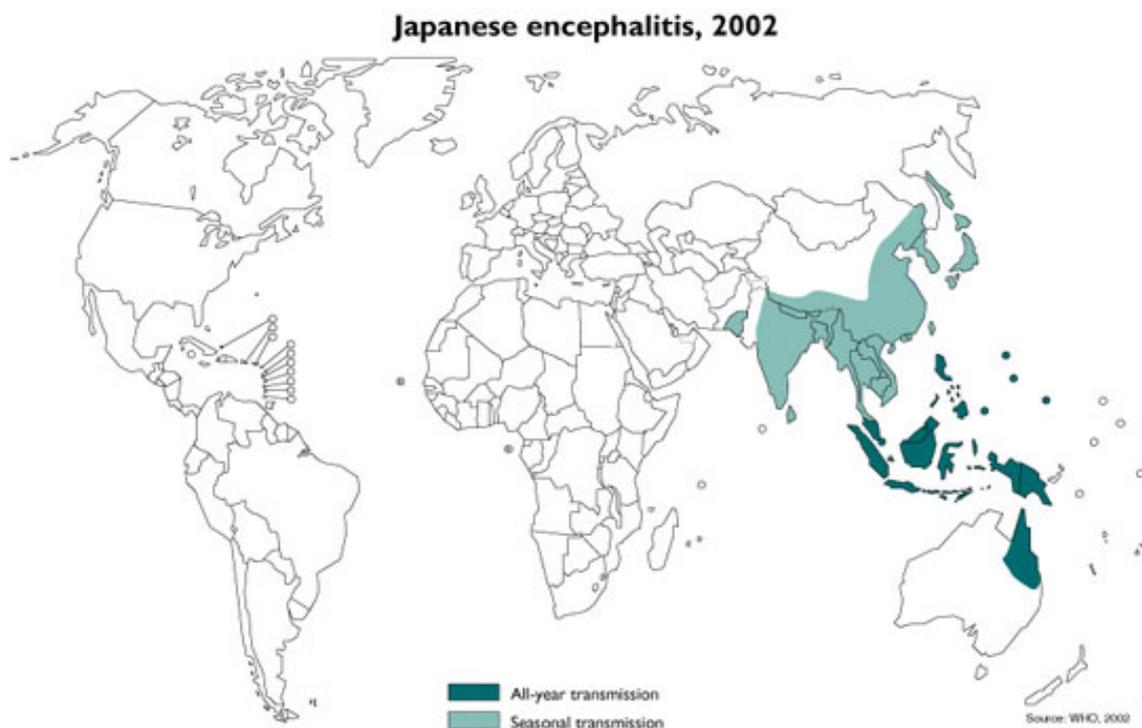
Der Erreger der Japanischen Enzephalitis gehört zur Gruppe der Flaviviren. Übertragen wird er hauptsächlich durch Culex Moskitos (Hauptvektor Culex tritaeniorhynchus), einer ornithophilen Moskitoart, die hauptsächlich bei Vögeln aber auch bei anderen Tieren sowie dem Menschen (der ein zufälliger Wirt für das Virus darstellt) Blut saugt. Culex Moskitos sind hauptsächlich nachtaktiv und kommen vor allem in ländlichen Gebieten vor. Durch die zunehmende Urbanisierung finden sich auch an den Stadtgrenzen Fälle von Japanischer Enzephalitis. Das Virus wird in den meisten Gebieten Asiens übertragen (s. Abbildung 4). Die Gefahr, sich mit Japanischer Enzephalitis anzustecken, ist sehr gering und liegt ca. bei 1:1000000. Bei einer Woche Aufenthalt in einem Risikogebiet geht man von 1: 5000- 20000 Fällen aus. Das Infektionsrisiko ist schwer zu kalkulieren, da auch in Gebieten, die als unbedenklich galten, bei Touristen Fälle von Japanischer Enzephalitis aufgetreten sind (z.B. in Bali, Nepal).<sup>30</sup> Nur ein kleiner Teil der Infizierten entwickelt eine symptomatische Erkrankung (1: 20- 1000 entwickeln eine Enzephalitis). Die Krankheitssymptome treten nach einer Inkubationszeit von 5- 15 Tagen auf, mit Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und neurologischen Symptomen, z.B. Meningismus, Lähmungen, Verwirrung, Parkinsonismus, Koma und epileptischen Anfällen. Etwa 30% der Patienten versterben, 50% der Überlebenden behalten bleibende neurologische Defizite. Wie bei Gelbfieber ist auch bei der Japanischen Enzephalitis keine spezifische Therapie bekannt.<sup>30 31</sup>

Weltweit sind drei verschiedene Impfungen erhältlich, in Deutschland ist jedoch keiner der Impfstoffe offiziell zugelassen. Für Reisende steht nur der inaktivierte JE-VAX® Impfstoff (von dem Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Japan, BIKEN) aus inokuliertem Mausehirn zur Verfügung<sup>30</sup>, der in Deutschland auf individueller Basis bezogen werden kann<sup>32</sup>. Die Impfung wird bei einem Aufenthalt von mehr als 30 Tagen in einem Endemiegebiet, oder unter 30 Tagen in einem Epidemiegebiet empfohlen. Kontraindikationen bestehen für Personen mit bekannter Allergie gegen die Impfung, während der Schwangerschaft und für Kinder unter einem Jahr.

Der JE-VAX® Impfstoff wird am Tag 0, 7 und 30 mit jeweils 1.0ml subkutan injiziert. Damit wird eine Serokonversion von nahezu 100% erreicht. Bei persistierender Exposition wird eine Auffrischungsimpfung nach 2- 4 Jahren empfohlen.<sup>11 30</sup> Leichte lokale Reaktionen (Rötung oder Schwellung) werden von ca. 20% der Patienten beobachtet, systemische Nebenwirkungen (Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel, Myalgien, Übelkeit oder abdominale

Schmerzen) geben ca. 10% der Patienten an. Sehr selten treten neurologische (1- 2.3 pro 1000000 Injektionen) und allergische (100- 6400 pro 1000000) Reaktionen auf, wobei sich diese bis zu zwei Wochen nach der Impfung als generalisierte Urtikaria oder Angioödem manifestieren können<sup>30 31</sup>. Deshalb sollte sich der Reisende bis 10 Tage nach der Impfung in Reichweite einer medizinischer Versorgung aufhalten<sup>27 30</sup>. Da die Japanische Enzephalitis eine relativ seltene Krankheit ist, müssen das Risiko einer Infektion und das Risiko von Impfreaktionen gut gegeneinander abgewogen werden<sup>33</sup>.

Abbildung 4: Geographische Verbreitung von Japanischer Enzephalitis, Quelle WHO 2002



### 2.2.5 Meningokokken Meningitis (individueller Schutz)

Impfempfehlung für individuellen Schutz bei Reisen in den afrikanischen Meningitisgürtel, und in aktuelle Endemiegebiete.

(s. Pflichtimpfungen 2.3.2. )

### 2.2.6 Gelbfieber (individueller Schutz)

Die Gelbfieberimpfung wird bei Reisen in aktuelle Gelbfieberendemiegebiete, in den afrikanischen Gelbfiebergürtel und nach Mittel- und Südamerika empfohlen. Eine aktuelle Liste der Länder für die Impfempfehlungen bestehen, findet sich auf den Seiten der WHO.<sup>9</sup>

(s. Pflichtimpfungen 2.3.1.)

### 2.2.7 Cholera

Cholera wird von *Vibrio Cholerae* Serogruppe 01 oder 0139 verursacht, derzeit werden die meisten Fälle vom Biotyp El Tor hervorgerufen. Cholera kann in allen Regionen der Welt auftreten, wobei es hauptsächlich bei schlechten hygienischen Verhältnissen zu Ausbrüchen kommt. Die meisten Fälle finden sich in Afrika, Asien und Südamerika. Auch in Europa, Australien und den USA treten vereinzelte, zum Teil importierte Fälle auf.<sup>34</sup> Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt für *Vibrio Cholera*, das über kontaminiertes Wasser oder Lebensmittel übertragen wird. Die Krankheit kann sowohl symptomlos als auch mit nur leichten Symptomen bei (teil-) immunen Personen verlaufen, fulminante Verläufe mit letalem Ausgang (Cholera gravis) sind bei nicht immunkompetenten Personen beschrieben. Ohne Therapie versterben 20- 50% (bei Cholera gravis 70- 100%); mit ausreichender Rehydrierungstherapie lässt sich die Mortalität auf unter 1% absenken. Zur weltweiten Inzidenz gibt es keine genauen Angaben, die Anzahl wird auf 5- 7 Millionen Fälle jährlich geschätzt, wovon mehr als 100 000 tödlich enden. Die Gefahr für den Reisenden eine Cholerainfektion in einem Entwicklungsland zu erleiden ist relativ gering und beträgt 0.001- 0.01% pro Aufenthaltsmonat. Das Risiko kann durch einfache Vorsichtsmaßnahmen bei Getränken und Essen deutlich verringert werden.<sup>27 35</sup>

Derzeit gibt es drei kommerziell verfügbare Impfstoffe<sup>34 35</sup>:

Die parenterale, phenol-inaktivierte Impfung bietet einen Impfschutz von 50% über 3- 6 Monate. Wegen schlechter Verträglichkeit wird sie wenig empfohlen.

Der oraler Ganzzell- Totimpfstoff WC-rBS (Europa und Kanada) enthält tote Ganzzellen von *V. cholerae* 01 und eine rekombinierte B-Untergruppe des Choleratoxins. Das empfohlene Schema sieht zwei Dosen im Abstand von 10- 14 Tagen vor. Innerhalb von acht Tagen nach der zweiten Dosis wird eine Effektivität von 50- 60% erreicht, der Schutz besteht für mindestens drei Jahre. Die Impfung wird generell gut vertragen, gelegentlich ist mit gastrointestinalen Störungen zu rechnen. Als einzige Kontraindikation gilt eine bekannte Unverträglichkeit gegen Impfstoffkomponenten.

Der orale attenuierte Lebendimpfstoff CVD 103-HgR (Kanada, Südamerika, Europa) steht seit 1994 zur Verfügung. Ausführliche Studien in Afrika, Asien und Lateinamerika haben eine gute Immunität und Sicherheit des Impfstoffes gezeigt. Es erfolgt eine einmalige Impfung, die nach acht Tagen ihren Schutz erreicht. Sie zeigt für mindestens sechs Monate eine hohe Effektivität (80%) gegen *V. cholerae* (El Tor oder klassischer Biotyp). In 2% der Fälle finden sich leichte Diarrhöen, vereinzelt wurden Schwindel oder abdominelle Krämpfe beobachtet. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Auch bei dieser Impfung ist eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Impfstoffkomponenten die einzige Kontraindikation.

Bisher gibt es keine Impfung gegen den Serotyp 0139, es wurde jedoch bereits ein bivalenter Ganzzellimpfstoff (biv-WC, gegen Serogruppe 01 und 0139) entwickelt, der in Studien getestet wird<sup>35</sup>.

### **2.2.8 Tollwut**

Der Erreger der viralen Zoonose ist das *Tollwut-* oder *Rabiesvirus* (aus der Familie der Rhabdoviren), das durch einen Biss eines infizierten Tieres, oder durch infektiösen Speichel, der auf eine Schürf- oder Kratzwunde oder Schleimhäute gelangt, übertragen wird. Das wichtigste Erregerreservoir bilden Hunde. Weltweit sterben ca. 50 000 Menschen an Tollwut, davon mehr als 99% in tropischen Entwicklungsländern. Vor allem Kinder im Alter von 5- 15 Jahren sind gefährdet. Unter den Infektionskrankheiten gilt Tollwut als die zehnthäufigste Todesursache. Die Impfung wird für alle Personen empfohlen, die in Hochrisikogebieten leben, dorthin reisen, oder die aufgrund ihrer Arbeit einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Derzeit sind mehrere effektive Impfungen weltweit erhältlich.<sup>36</sup>

Der „nerve tissue vaccine“ Impfstoff wird wegen seinen hohen Nebenwirkungsraten nicht zur prä-expositioneller Impfung empfohlen, aufgrund der geringeren Kosten jedoch in Entwicklungsländern noch eingesetzt. Es gibt mehrere „moderne“ Impfungen, den „vero cell rabies“ Impfstoff und den PCE Impfstoff (purified chick embryo cell vaccine), die empfohlen werden. Sie zeigen vergleichbare Eigenschaften (gute Verträglichkeit, nur leichte, vorübergehende Nebenwirkungen und gute Effektivität) wie der HDI (Human diploid cell) Impfstoff. Die prä-expositionelle Prophylaxe besteht aus drei Impfungen (Tag 0, 7, 28), einer Auffrischimpfung nach einem Jahr, danach alle 2- 5 Jahre, oder bei einem Antikörpertiter unter 0.5IU/ml. Bei der post-expositionellen Behandlung wird abhängig vom Tollwutrisiko des Gebietes, dem Impfstatus des Patienten und der Schwere der Verletzung eine Impfung und wenn nötig zusätzlich Tollwutimmunglobulin verabreicht; jährlich bei ca. 10 Millionen Personen weltweit. Tritt eine allergische Reaktion auf, kann die post-expositionelle Impfung mit einem anderen „modernen“ Impfstoff weitergeführt werden. Schwangerschaft stellt hierbei keine Kontraindikation dar.<sup>10 36</sup>

### **2.2.9 FSME**

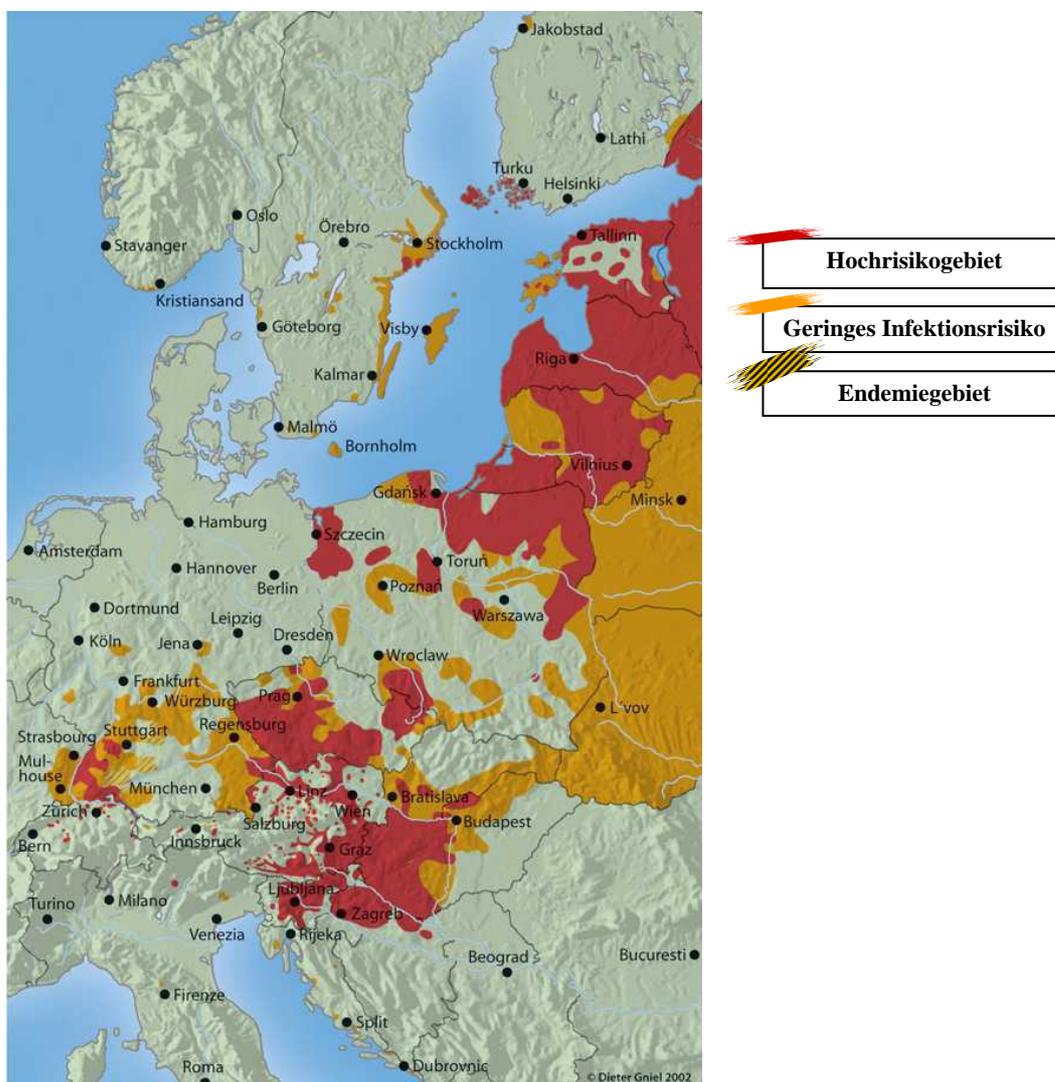
Die Frühsommer- Meningoenzephalitis wird durch ein neurotropes Virus aus der Familie der Flaviviridae hervorgerufen. Auf den Menschen wird das Virus durch den Biss einer Zecke der Gattung *Ixodes ricinus* übertragen. Das Virus kommt nur in bestimmten Regionen (Deutschland, Österreich, Schweiz, Ungarn, Tschechei, Slowakei und Finnland) vor (s. Abbildung 5). Nach einer Inkubationszeit von 7- 14 Tagen kommt es zu unspezifischen Allgemeinsymptomen mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, die 1- 8 Tage andauern können. Die zweite Phase mit zerebraler Symptomatik folgt nach einem fieberfreiem Intervall von mehreren (1- 20) Tagen mit hohem Fieber und häufig einer Meningitis. Bei der Mehrheit verläuft die Erkrankung inapparent, bei 30- 40% zeigt sich die erste Krankheitsphase, bei rund 10% findet sich das voll ausgebildete Krankheitsbild. 1% der Erkrankten behält bleibende Schäden, in 0.1% nimmt die Krankheit einen tödlichen Verlauf. Eine spezifische Therapie gibt es nicht, die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Eine Möglichkeit der Prophylaxe bietet die aktive Immunisierung. Diese wird mit dem FSME-Totimpfstoff durchgeführt. Dazu ist eine Grundimmunisierung (drei Injektionen: Tag 0, nach 2- 4 Wochen und nach 9- 12 Monaten) erforderlich, die Auffrischimpfung erfolgt nach drei Jahren. Ein Impfschutz wird frühestens 14 Tage nach der zweiten Impfung erreicht, die

Schutzrate nach drei Impfungen beträgt nahezu 100%. Spezielle Kontraindikationen sind nicht bekannt. Lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen, Schwellungen und Rötungen treten etwas häufiger als nach anderen Totimpfstoffen auf, Allgemeinbeschwerden wie Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber oder gastrointestinale Symptome werden bei ca. 10% der Geimpften beobachtet.<sup>11</sup>

**Abbildung 5: Geographische Verbreitung von FSME in Europa**

**Quelle H.D. Nothdurft, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin,  
Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilian-Universität München, 2004**



### 2.2.10 Tuberkulose (BCG)

Weltweit verursacht *Mycobacterium tuberculosis* 2.6 Millionen Todesfälle und 3.8 Millionen Infektionen pro Jahr. In Deutschland wird die Impfung mit dem Lebendimpfstoff BCG nicht empfohlen<sup>10</sup>. Von der WHO wird die BCG Impfung für Kinder in Entwicklungsländern mit hoher BCG Inzidenz empfohlen. Die Impfung sollte so bald wie möglich nach der Geburt streng intradermal injiziert werden, da die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen oft schwerer als bei Erwachsenen verläuft. Eine Auffrischimpfung ist nicht nötig. Bei symptomatischer HIV Infektion, Schwangerschaft oder einer Tuberkuloseinfektion in der Anamnese ist die Impfung kontraindiziert. Es können Nebenwirkungen wie lokale Abszesse, regionale Lymphadenitiden, bis hin zur disseminierten Erkrankung auftreten.<sup>37</sup>

### 2.2.11 Pneumokokken

s. Standardimpfungen, 2.1.8.

### 2.2.12 Influenza

s. Standardimpfungen, 2.1.9.

## 2.3 Pflichtimpfungen

### 2.3.1 Gelbfieber

Gelbfieber ist ein hämorrhagisches Fieber, das durch das Gelbfiebervirus (aus der Gruppe der Flaviviren) ausgelöst wird. Im urbanen Gebieten wird der Virus durch *Aedes aegypti* von Mensch zu Mensch übertragen, im Dschungel (Dschungelfieber) erfolgt die Übertragung durch verschiedene Mosquitoarten von Affe zu Affe, selten vom Affen zum Menschen. Nach einer Inkubationszeit von 3- 6 Tagen zeigt sich ein abrupter Krankheitsbeginn mit Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Übelkeit. Bei der milden Verlaufsform tritt nach 3- 4 Tagen Besserung ein, in 15% kommt es zum Übergang in die „toxische Phase“ mit Ikterus, Nierenversagen und Hämorrhagien. Die Hälfte der Patienten in der toxischen Phase versterben innerhalb von 10- 14 Tagen. Noch gibt es für Gelbfieber keine spezielle Therapie.<sup>38</sup> Weltweit wird die Zahl der Gelbfieberfälle pro Jahr auf 200 000 geschätzt, mit ca. 30 000 Todesfällen<sup>39</sup>.

Die Mortalitätsrate (case fatality rate) beträgt zwischen 20- 50%. Die Ansteckungsgefahr für Reisende ist von der Jahreszeit, dem Reiseziel, der Dauer des Aufenthaltes und der aktuellen, lokalen Übertragungsrate abhängig. Das geschätzte Risiko einer ungeimpften Person an Gelbfieber zu erkranken oder an Gelbfieber zu sterben liegt pro Monat bei 1: 1000 bzw. 1: 5000 (bei einer 2-wöchigen Reise 1: 2000 bzw. 1: 10 000)<sup>40 41</sup>. Gelbfieberendemiegebiete finden sich in Afrika (im so genannten Gelbfiebergürtel zwischen 16. nördlichen und 10. südlichen Breitengrad, s. Abbildung 6) und im tropischen Südamerika (zwischen 10. nördlichen und 40. südlichen Breitengrad)<sup>11</sup>. In Afrika tritt sowohl das urbane Gelbfieber als auch das Dschungelfieber, in Südamerika hauptsächlich das Dschungelfieber auf. Das Risiko an Gelbfieber zu erkranken oder zu versterben ist in Südamerika ca. 10fach geringer als in Afrika, was auf die geringere Infektionsraten beim Dschungelfieber und die höhere Immunität der Bevölkerung zurückzuführen ist, dies jedoch abhängig von der Jahreszeit und dem genauen Ort.<sup>40 41</sup> Die Impfung wird bei Reisen in bekannte Gelbfieberendemiegebieten empfohlen und von einigen Staaten als Pflichtimpfung vorgeschrieben (s. aktuelle Empfehlungen der WHO<sup>9</sup>).

Von der WHO steht ein anerkannter 17D Gelbfieberlebendimpfstoff zur Verfügung. Dabei handelt es sich um einen mehrfach attenuierten Wildtyp des Gelbfiebervirus, der von einem 1927 in Ghana isolierten Virus stammt. Die Impfung besteht aus einer einmaligen subkutanen Injektion von 0.5ml 17D Gelbfiebervirus (auch i.m. möglich). Zehn Tage nach der Impfung besteht ein 90%, nach 30 Tagen ein 99% Impfschutz. Trotz des vermutlich lebenslang andauernden Impfschutzes, werden alle zehn Jahre Auffrischimpfungen empfohlen. Bisher wurde noch kein Fall von sekundärem Versagen der Impfung festgestellt.<sup>41</sup> Die Gelbfieberimpfung darf nur in autorisierten Gelbfieberimpfstellen durchgeführt werden, muss auf einem internationalen Impfzertifikat dokumentiert werden und wird erst zehn Tage nach der Impfung gültig. Sie kann gleichzeitig mit den meisten anderen Impfungen verabreicht werden (Masern, BCG, Polio (inaktiviert/ oral), DPT, Meningokokken, Hepatitis B, Hepatitis A, Cholera (oral) und Typhus (oral/ Injektion))<sup>39 41</sup>. Sofern Lebendimpfungen (Masern, Mumps, Röteln) nicht gleichzeitig geimpft werden, sollten sie frühesten einen Monat vor bzw. nach der Gelbfieberimpfung erfolgen. Die Verträglichkeit der Gelbfieberimpfung ist sehr gut. Innerhalb der ersten 3- 7 Tage treten bei 10- 30% der Geimpften leichte Allgemeinreaktionen wie z.B. leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Myalgien auf, schwere Nebenwirkungen (allergische Reaktionen, Enzephalitis oder klinische Erkrankung) sind sehr

selten<sup>39 41 42</sup>. Im Zeitraum 1996- 2001 wurden weltweit ca. 150 Millionen Gelbfieberimpfdosen verwendet, im Zusammenhang damit sind sieben schwere Fälle von Nebenwirkungen, sechs davon mit Todesfolge beschrieben worden<sup>43 44 45</sup>. Trotz dieser Vorfälle behält die WHO die Empfehlung zur Gelbfieberimpfung bei, die Indikation zur Impfung sollte jedoch genau gestellt werden<sup>43</sup>. Bei Allergie auf Hühnereiweiß, Kindern jünger als 6 Monate, einem schwerem Immundefizit oder Schwangerschaft ist die Impfung kontraindiziert. Personen älter als 65 Jahre scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, Nebenwirkungen sowie schwere Impfreaktionen zu entwickeln.<sup>41</sup>

Abbildung 6: Geographische Verbreitung von Gelbfieber, Quelle WHO 2002



### 2.3.2 Meningokokken Meningitis

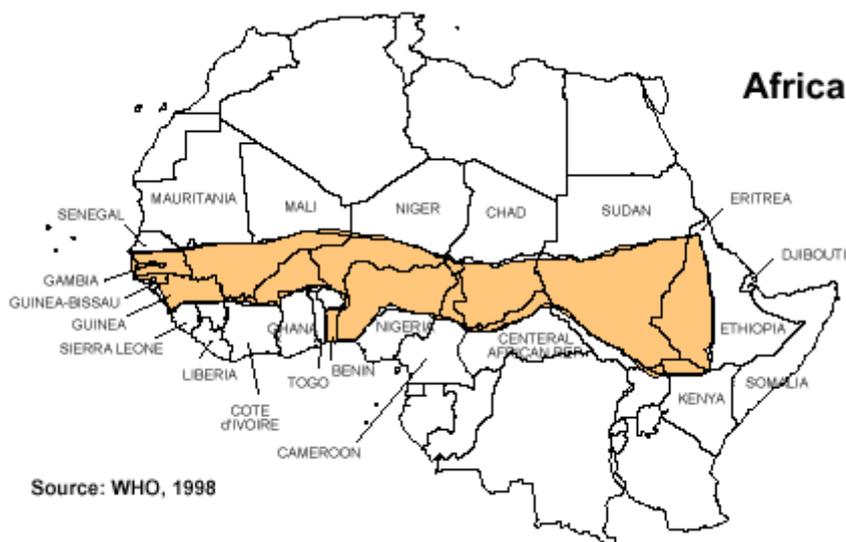
*Neisseria meningitidis* ist der einzige bakterielle Erreger von Meningitisepidemien. Aktuell sind zwölf Serogruppen bekannt, davon können fünf (A, B, C, Y und W-135) beim Menschen invasive Erkrankungen hervorrufen<sup>27 46 47 48 49</sup>. Die Serogruppen sind weltweit unterschiedlich verteilt: Typ B tritt häufig in Europa auf, Typ A in Afrika (Sub- Sahara), Typ B, C und Y kommen in den USA vor, und W-135 ist hauptsächlich für Infektionen in Saudi Arabien verantwortlich<sup>27 48 50 51</sup>. 90% der Infektionen lassen sich auf die Serogruppen A, B und C zurückführen. 5- 15% der Erwachsenen in Endemiegebieten sind asymptomatische Träger des Bakteriums im Nasopharyngealraum. Die Übertragung erfolgt als aerosol oder durch direkten bzw. engen Kontakt. Ob die Krankheit ausbricht hängt vom Immunstatus, dem Alter, einer funktionellen oder anatomischen Asplenie und bakteriellen Virulenzfaktoren ab<sup>46 48</sup>. Der Mensch ist der einzige Wirt für *N. meningitidis*. Nach einer Inkubationszeit von 2- 10 Tagen treten Fieber, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. 24- 48 Stunden nach Beginn der Symptome versterben 5- 10% der Patienten, etwa 10- 20% der Überlebenden behalten neurologische Defizite.<sup>46 48 50 49 51</sup> Zur Therapie der Meningokokken Meningitis stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung, es bleibt aber selbst bei adaequater medizinischer Versorgung eine hohe „case fatality rate“ von 5- 15% bestehen<sup>47</sup>. Weltweit wird die Inzidenz der Meningokokken Meningitis auf mehr als 100 000 Fälle pro Jahr geschätzt. Die Impfpflicht gilt für den Meningitisgürtel in Afrika (s. Abbildung 7), sowie für Reisen in Gebiete mit aktuellen Epidemien (s. aktuelle Impfpflichtungen der WHO<sup>9</sup>). Für Pilgerreisen (Hajj) nach Saudi Arabien und für Umrah ist mindestens 10 Tage vor der Einreise eine Impfung mit dem quadrivalenten Polysaccharidimpfstoff vorgeschrieben.<sup>3 46 50</sup> Für Reisende ist das Risiko sich mit *N. meningitidis* zu infizieren generell gering. Es nimmt mit der Dauer des Aufenthaltes und der Intensität der Kontakte zur Lokalbevölkerung zu.

Aktuell sind verschiedene Impfstoffe im Handel: hierbei handelt es sich um einen auf serogruppenspezifischen Kapselpolysacchariden basierender Grundimpfstoff, der monovalent (A oder C), bivalent (A und C) oder quadrivalent (A, C, Y, W-135) verfügbar ist.<sup>11 46 48</sup> Diese Impfstoffe sind sehr sicher und signifikante systemische Nebenwirkungen sind sehr selten. Am häufigsten werden 1- 2 Tage anhaltende Erythema und leichte Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet, in 1- 4% der Fälle findet sich Fieber über 38.5°C. Zwischen den bi- und den tetravalenten Polysaccharidimpfstoffen wurde kein Unterschied in der Sicherheit oder Reaktogenität festgestellt. Bei Erwachsenen und Kindern älter als zwei Jahre entwickelt

sich 10- 14 Tage nach der subkutanen Injektion in 85- 100% eine effektive Immunität. Die Auffrischimpfung wird nach drei Jahren empfohlen. Eine Kontraindikation für die Impfung besteht, wenn auf eine frühere Impfung schwere Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten sind.<sup>47</sup>

Die Gruppe B- Polysaccharidimpfung ist wenig immunogen, was auf eine Ähnlichkeit mit Antigenen des ZNS zurückgeführt wird. Eine konjugierte Serogruppe C Impfung wird bereits in England verwendet und hat gute Verträglichkeit sowie Immunogenität (auch bei Kindern unter zwei Jahren) gezeigt. Auch wenn Langzeitstudien noch ausstehen, sind ausreichende Antikörpertiter über mehrere Jahre nachweisbar.<sup>47</sup>

Abbildung 7: Meningokokkengürtel Afrika, Quelle WHO 1998



### 3 Methodik

#### 3.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Die prospektive Studie wurde im Zeitraum zwischen Oktober 2000 und Juli 2001 in der Impfsprechstunde der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilian-Universität durchgeführt. Studienteilnehmer wurden unter den, sich zur Reiseberatung und Reiseimpfung vorstellenden, gesunden Reisenden rekrutiert. Personen, die jünger als 18 Jahre waren, die innerhalb zwei Wochen vor ihrem Besuch in der Impfsprechstunde Impfungen erhalten hatten, die beabsichtigten länger als zwei Monate oder innerhalb der folgenden zehn Tage nach der Impfung zu verreisen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten eine Impfberatung entsprechend ihres Reisezieles, sowie eine oder mehrere Impfungen. Bei simultaner Verabreichung mehrerer Impfungen, wurden unterschiedliche Injektionsstellen (M. deltoideus re/ li, M. gluteus re/ li; i.m. oder s.c.) gewählt. Auf einem standardisierten Fragebogen wurde jede Impfung mit entsprechender Injektionsstelle, Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, Allergien sowie eine regelmäßige Medikamenteneinnahme des Patienten dokumentiert. Jeder Studienteilnehmer erhielt einen standardisierten Fragebogen, der detaillierte Fragen zu Typ, Dauer und Intensität der auftretenden lokalen Reaktionen (Rötung, Schwellung, Juckreiz, Schmerzen und Beeinträchtigung im Gebrauch des Impfgliedes) und systemischen Nebenwirkungen (Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit/ Erschöpfung, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Magen-/ Darmbeschwerden) enthielt. Bei lokalen Nebenwirkungen konnte der Zeitpunkt des Auftretens, sowie die Dauer der Reaktionen angegeben werden. Bei systemischen Reaktionen konnte zusätzlich die subjektiv empfundene Stärke der Nebenwirkung auf einer Ordinalskala von 1 (leicht) bis 5 (schwer) gewichtet werden. Der Fragebogen betraf die folgenden 7 Tage nach der/ den Impfung/en und sollte nach Ablauf des Beobachtungszeitraumes zur Auswertung vorgelegt werden. Studienteilnehmer, die ihren Fragebogen nicht nach diesem Zeitraum zurückschickten, wurden telefonisch befragt.

### 3.2 Auswertung

Die Studienteilnehmer wurden in eine Gruppe mit Einzelimpfungen (=Vergleichsgruppe), und eine Gruppe mit Mehrfachimpfungen unterteilt. Die Gruppe der Mehrfachimpfungen wurde noch zusätzlich jeweils getrennt nach Anzahl der simultan erhaltenen Impfungen (2-fach Impfungen, 3-fach Impfungen und mehr als drei Impfungen) analysiert.

Es wurden in allen Gruppen die Nebenwirkungen insgesamt (allgemeines Auftreten von Nebenwirkungen), Frequenz und Symptome der lokalen und systemischen Reaktionen betrachtet. Um die Nebenwirkungen objektiv vergleichen zu können, wurden sie nach Patientenangaben, abhängig von Typ, Dauer und Stärke in leichte (Grad I), mittlere (Grad II) und starke Reaktionen (Grad III) eingeteilt (s. Tabelle 2). Somit kann eine objektive Stärke der Reaktion mit der subjektiv empfundenen Belastung der Patienten verglichen werden. Kombinationsimpfstoffe, die in einer Injektion verabreicht werden, wie Hepatitis AB (Hep AB), Tetanus/ Diphtherie/ Polio (TdIPV) sowie Tetanus/ Diphtherie (Td), wurden wie eine Einzelimpfung behandelt.

Im ersten Ergebnisteil werden die Nebenwirkungen der Einzelimpfungen als Gruppe und zusätzlich nach den einzelnen Impfstoffen getrennt analysiert. Der zweite Abschnitt vergleicht die Verträglichkeit von Mehrfachimpfungen mit den Einzelimpfungen. Im dritten Abschnitt wird die Frequenz der Nebenwirkungen bei 2-fach Impfungen mit der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei den entsprechenden Einzelimpfungen verglichen. Der vierte Teil behandelt die Frage, ob Gruppencharakteristika (Alter, Geschlecht, Allergien) oder die Anzahl der verabreichten Impfungen das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflussen.

**Tabelle 2: Einteilung der Nebenwirkung in leichte, mittlere und starke Reaktionen, abhängig von Dauer (d= Tage) und Stärke (1- 5) der Symptome**

	Lokale Reaktion Dauer	Fieber	Systemische Reaktion Stärke
Grad I (leicht)	1- 4d	<38°	1- 2
Grad II (mittel)	4- 6d	>38°, 1- 2d	3- 4
Grad III (stark)	>6d	>38°, >2d	5

### 3.3 Statistik

Es wurde eine Microsoft Access Datenbank erstellt, in die die gesamten Fragebögen eingegeben wurden. Zur weiteren Analyse wurden Abfragen erstellt und diese mittels Excel (Microsoft) und EpiInfo (WHO) statistisch ausgewertet.

Das Signifikanzniveau ist auf  $\alpha=0.05$  festgelegt. Es wurden Vierfeldertafeln angelegt, um mit Mantel- Haenszel Chi Quadrat Tests auf Gruppen- und Merkmalsunterschiede zu testen (s. Tabelle 3). Exakter Fisher Test wurde angewendet, wenn die erwartete Anzahl bei der Vierfeldertafel pro Zelle  $<5$  war. Um den Einfluss der Gruppenunterschiede beim Vergleich der Mehrfach- mit den Einzelimpfungen zu adjustieren, wurden stratifizierte Mantel- Haenszel Analysen durchgeführt.

Die Analysen erfolgten mit EpiInfo (Version 3.22, 1/2004, World Health Organisation, Geneva, Switzerland) und Excel (Office 2000, Microsoft).

**Tabelle 3: Vierfeldertafel für Chi Quadrat Test  
Für Gruppen- und Merkmalsunterschiede**

	Mit NW	Ohne NW	$\Sigma$
Merkmal vorhanden	A	B	A+B
Merkmal nicht vorhanden	C	D	C+D
$\Sigma$	A+C	B+D	A+B+C+D

### **Vergleich der Nebenwirkungsrate bei 2-fach Impfungen mit den Einzelimpfungen**

Die Frequenz der Nebenwirkungen der simultanen 2-fach Impfungen wird mit der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Einzelimpfungen verglichen. Mit Hilfe der Binomialverteilung ( $E(X_n) = n \cdot p$ ) wird die zu erwartende Mindestanzahl an Patienten der 2-fach Impfungsgruppe berechnet, die bei Verabreichung einer der beiden Einzelimpfungen diese Nebenwirkung bekommen werden. Für diese Berechnung wird jeweils die höhere Wahrscheinlichkeit des Symptoms der beiden Einzelimpfungen angenommen.

Dabei ist

$E$  = der Erwartungswert (=erwartete Patientenzahl mit der Nebenwirkung)

$N$  = die Anzahl der Patienten mit zwei Impfungen, und

$p$  = die Wahrscheinlichkeit der Einzelimpfung (mit der höheren Frequenz für dieses Symptom) diese Nebenwirkung zu bekommen.

Dadurch erhält man die Anzahl an Patienten der 2-fach Gruppe, die bei Verabreichung einer Einzelimpfung (jeweils die mit der höheren Nebenwirkungsrate für das Symptom), dieses Symptom zu erwarten hätten. Diese Zahl dient als Basis, um den Einfluss der zweiten Impfung auf die Häufigkeit des Symptoms zu beurteilen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Ergebnisse

Die Gesamtstudienpopulation besteht aus 1183 Patienten, mit einer Rücklaufquote der Fragebögen von 87.5% (1035 Patienten). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer beträgt 37.5 Jahre (18- 85 Jahre), bei einer Standardabweichung von 13.3 Jahren, der Median liegt bei 33 Jahren. 48.2% der Patienten sind weiblich, 51.8% männlich. 30.6% geben Allergien an (s. Tabelle 4).

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der verschiedenen Gruppen (Einzelimpfungen, 2-fach Impfungen, 3-fach Impfungen und mehr als drei Impfungen) im Vergleich. Statistische Unterschiede wurden mit dem Chi Quadrat Test geprüft. Die Geschlechterverteilung ist in den Untergruppen ausgeglichen, mit Ausnahme der Gruppe mit drei Impfungen, in der sich signifikant weniger Frauen ( $p=0.0054$ ) finden. Im Vergleich mit den Einzelimpfungen sind in den Gruppen mit zwei ( $p<0.0001$ ) und drei ( $p=0.0020$ ) Impfungen signifikant weniger Patienten älter als 60 Jahre. Ähnliche Verteilungsunterschiede sind auch in der Gruppe mit mehr als drei Impfungen beobachten, wobei ein statistischer Vergleich aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich ist. In den Angaben zu Allergien unterscheiden sich die Gruppen nicht.

Insgesamt wurden 2078 Impfdosen verabreicht, dies entspricht im Durchschnitt zwei simultanen Impfungen pro Studienteilnehmer (zwischen 1 und 6). Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die verwendeten Impfstoffe und Hersteller. Als einziger oraler Impfstoff wurde bei 23 Patienten Typhoral® verwendet. 24.9% der Studienteilnehmer erhielten eine Einzelimpfung, 53.1% zwei Impfungen, 18.5% drei Impfungen und 3.5% mehr als drei Impfungen (s. Abbildung 8).

**Tabelle 4: Allergien der Gesamtstudienpopulation (N= 1035)**

<b>Allergie</b>	<b>Patienten (N)</b> <b>317</b>	<b>%</b> <b>30.63</b>
Pollen	152	14.69
Hausstaub	42	4.06
Tierhaare	37	3.57
Penicillin	30	2.99
Antibiotika (Ampicillin, Chloramphenicol)	27	2.61
Nickel	27	2.61
Gräser	26	2.51
Nahrungsmittel	23	2.22
Nüsse	13	1.27
Medikamente (Celestamine, Noviform, Resorchin, Eusaprim, Phenazon, Histamin, Codein, NSAP, Atropin, Aspirin)	15	1.45
Wespen-/ Bienengift	12	1.16
Obst, Gemüse	11	1.06
Pflaster	5	0.48
Kobalt, Brom	5	0.48
Narkotika (Procain, Benzocain)	4	0.39
Sulfonamide	3	0.29
Schimmel	3	0.29
Latex	3	0.29
Sonne	3	0.29
Teer	2	0.19
Parfüm	2	0.19
Kontrastmittel	2	0.19
Koffein	1	0.1
Ameisensäure	1	0.1
Rote Farbstoffe	1	0.1

**Tabelle 5: Gruppencharakteristika der Patienten mit Einzelimpfungen, 2-fach Impfungen, 3-fach Impfungen und mehr als drei Impfungen im Vergleich**

**\*= p signifikant (jeweils im Vergleich zur Gruppe der Einzelimpfungen)**

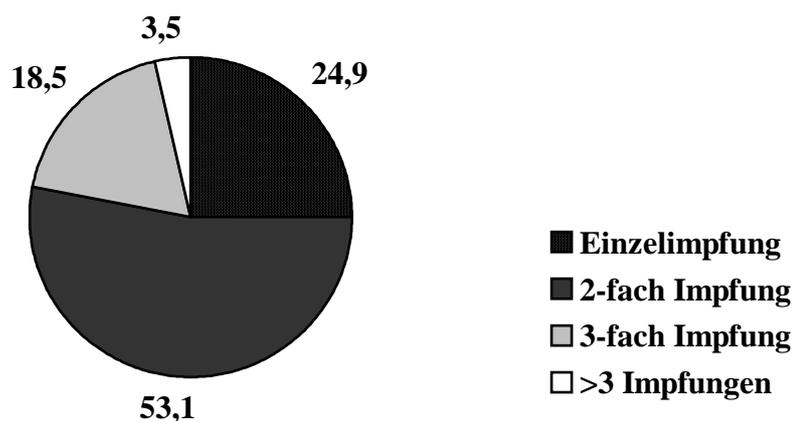
	Einzelimpfung 258	2-fach Impfung 550	3-fach Impfung 191	> 3 Impfungen 36
N				
Männlich	117 (45.3%)	289 (52.6%)	112 (58.6%)	18 (50.0%)
Weiblich	141 (54.7%)	261 (47.4%)	79 (41.4%)*	18 (50.0%)
Alter <60 Jahre	206 (79.8%)	516 (93.8%)	173 (90.6%)	34 (94.4%)
≥60 Jahre	52 (20.2%)	34 (6.2%)*	18 (9.4%)*	2 (5.6%)
Allergien	85 (33.0%)	171 (31.1%)	58 (30.4%)	10 (27.8%)

Chi Quadrat Test

**Tabelle 6: Impfstoffe, Hersteller und Impfdosen**

Impfungen	Hersteller	Impfdosen 2078
Gelbfieber	Stamaril®, Pasteur Mérieux MSD	458
Hepatitis AB	Twinrix®, GlaxoSmithKline	326
Hepatitis A	Havrix® 1440, GlaxoSmithKline	295
Hepatitis B	Engerix® B, GlaxoSmithKline	83
Typhus (inj)	Typhim Vi®, Pasteur Mérieux MSD	457
Typhus (oral)	Typhoral® L OKSX 10, Chiron Behring	23
Meningokokken	Mencevax® ACWY, GlaxoSmithKline	88
Japanische Enzephalitis	JE-VAX®, Aventis Pasteur	52
Tetanus/ Diphtherie/ Polio	Revaxis®, Pasteur Mérieux MSD	158
Tetanus/ Diphtherie	Td-pur® OKPP 20, Chiron Behring	21
Diphtherie	Diphtherie-Adsorbat, Chiron Behring	52
Tetanus	Tetanol®, Chiron Behring	12
Polio IPV	IPV Mérieux®, Aventis Pasteur Mérieux MSD	53

**Abbildung 8: Aufteilung der Studienpopulation nach Anzahl der erhaltenen Impfungen, Gesamtpopulation N=1035, Angaben in %**



## 4.2 Nebenwirkungen bei Einzelimpfungen

Die Vergleichsgruppe der Einzelimpfungen besteht aus 258 Studienteilnehmern (24.9% der Gesamtgruppe): 104 mit einer Gelbfieber-, 49 mit einer Hepatitis AB-, 28 mit einer Hepatitis A-, 30 mit einer Hepatitis B- und 47 mit einer Typhusimpfung. Im Durchschnitt sind die Patienten 43 Jahre alt, 45.3% sind männlich, 54.7% weiblich. Bei Betrachtung der Patienten mit einer Impfung als Gesamtgruppe (N=258), zeigen 110 Patienten Nebenwirkungen (42.6%), 80 (31.0%) geben lokale und 62 (24.0%) systemische Reaktionen an. Die meistgenannten lokalen Symptome sind Schmerzen (22.9%), Rötung (10.5%) und Schwellung (8.9%) an der Injektionsstelle (s. 4.3.2. Abbildung 16). Bei den systemischen Symptomen finden sich am häufigsten Müdigkeit/ Erschöpfung (14.0%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (10.9%) und Kopf- und Gliederschmerzen (10.5%) (s. 4.3.3. Abbildung 18, Tabelle 14).

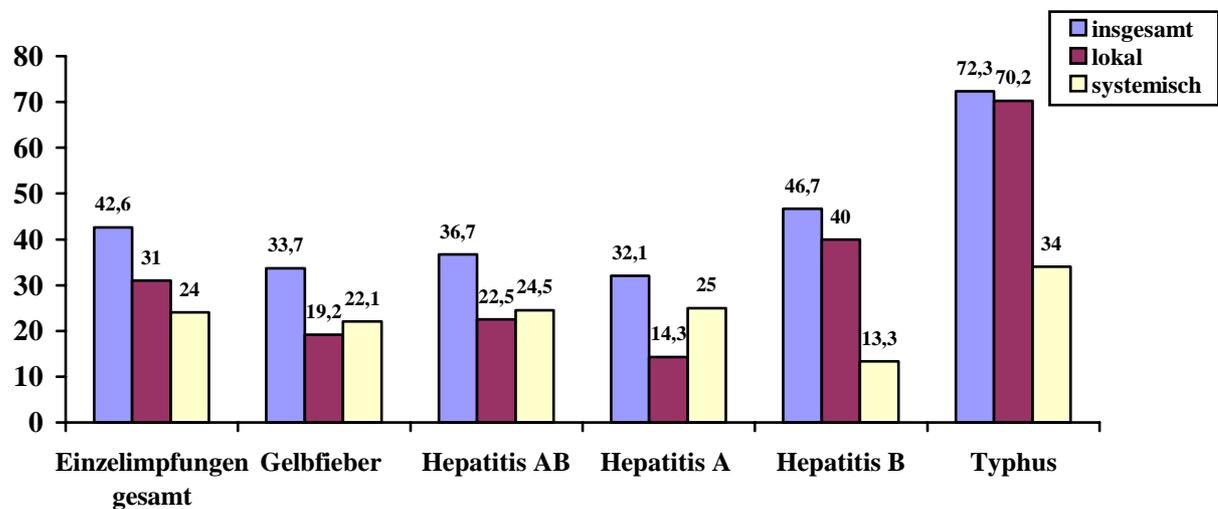
Im Folgenden werden jeweils die Einzelimpfungen getrennt analysiert:

Die Gruppencharakteristika der einzelnen Impfungen sind in Tabelle 7 dargestellt. Abbildung 9 zeigt die Frequenz der Nebenwirkungen insgesamt sowie der lokalen und systemischen Reaktionen der verschiedenen Einzelimpfungen im Vergleich.

**Tabelle 7: Gruppencharakteristika der Einzelimpfungen insgesamt und der einzelnen Impfungen**

	Einzelimpfung Gesamt	Gelbfieber	Hepatitis AB	Hepatitis A	Hepatitis B	Typhus
N	258	104	49	28	30	47
Männlich	45.3%	51.0%	40.8%	46.4%	46.7%	36.2%
Weiblich	54.7%	49.0%	59.2%	53.6%	53.3%	63.8%
Alter (Jahre)	43	46	37	39	39	40
Allergien	33.0%	31.7%	26.5%	28.6%	36.7%	42.5%

**Abbildung 9: Nebenwirkungen (insgesamt, lokal und systemisch) der Einzelimpfungen  
gesamt und der einzelnen Impfungen, Angaben in %  
Nennung von lokalen und systemischen Symptome möglich**



#### 4.2.1 Gelbfieber (Stamaril®)

104 Studienteilnehmer erhalten eine Gelbfieberimpfung, das Durchschnittsalter beträgt 46 Jahre (51% Männer, 49% Frauen). 35 Patienten (33.7%) geben Nebenwirkungen an. Es treten etwas mehr systemische (23 Patienten, 22.1%) als lokale Reaktionen (20 Patienten, 19.2%) auf. Das häufigste lokale Symptom ist eine Rötung an der Injektionsstelle (14 Patienten, 13.5%), bei den systemischen Nebenwirkungen geben 17 Patienten (16.4%) Müdigkeit und Erschöpfung, 14 Patienten (13.5%) eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und jeweils 12 Patienten (11.5%) ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie Kopf- und Gliederschmerzen an (s. Abbildung 10).

Eine Betrachtung getrennt nach den Geschlechtern zeigt, dass Frauen insgesamt über eine etwas höhere Nebenwirkungsrate berichten (41.2% vs. 26.4%,  $p=0.1130$ , s. Tabelle 9 und Abbildung 15). Signifikant ist der Unterschied bei den lokalen Reaktionen (27.5% vs. 11.3%,  $p=0.0379$ ).

Werden die Studienteilnehmer mit einer Gelbfieberimpfung altersabhängig in zwei Gruppen mit einer Grenze von 65 Jahre eingeteilt, so lassen sich bei Patienten älter als 65 Jahre geringfügig mehr Nebenwirkungen insgesamt ( $p=0.5$ ) und systemische Reaktionen ( $p=0.28$ ) beobachten (s. Tabelle 8).

Abbildung 10: Lokale und systemische Symptome der Gelbfieber Einzelimpfung, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in % aller Patienten mit Stamaril®

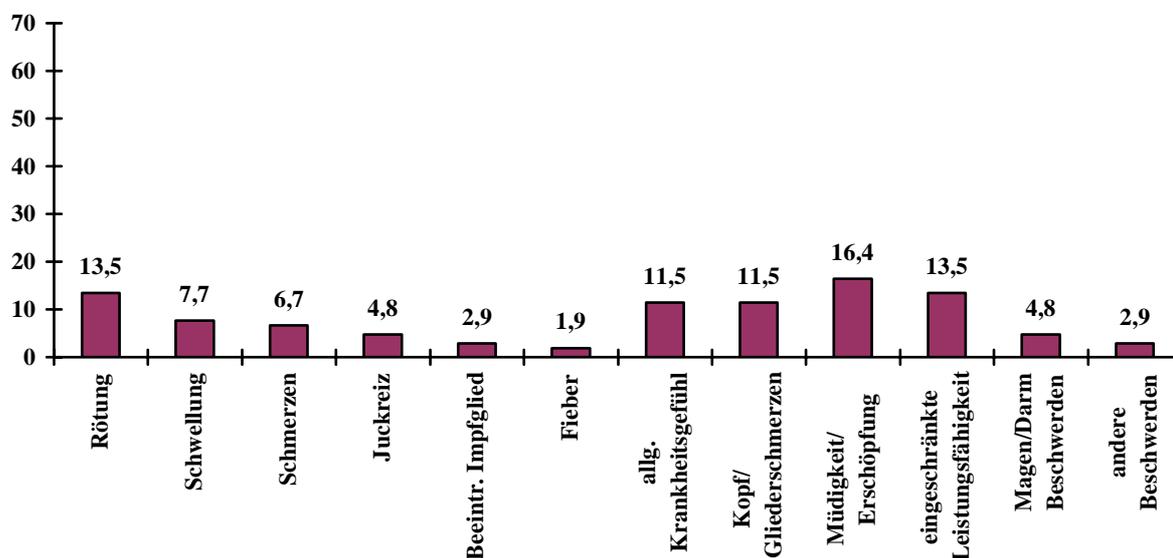


Tabelle 8: Auftreten von Nebenwirkungen (NW) bei Gelbfiebereinzelimpfung Patienten 65 Jahre und älter im Vergleich zu Patienten <65 Jahre

	Jünger als 65 Jahre		65 Jahre und älter		P	RR
	N	In %	N	In %		
Patienten	84	80.8	20	19.2		
NW insgesamt	27	32.14	8	40.0	0.5	0.43; 1.49
Lokale NW	18	21.43	2	10.0	0.25	0.54; 8.49
Systemische NW	16	19.05	6	30.0	0.28	0.28; 1.42

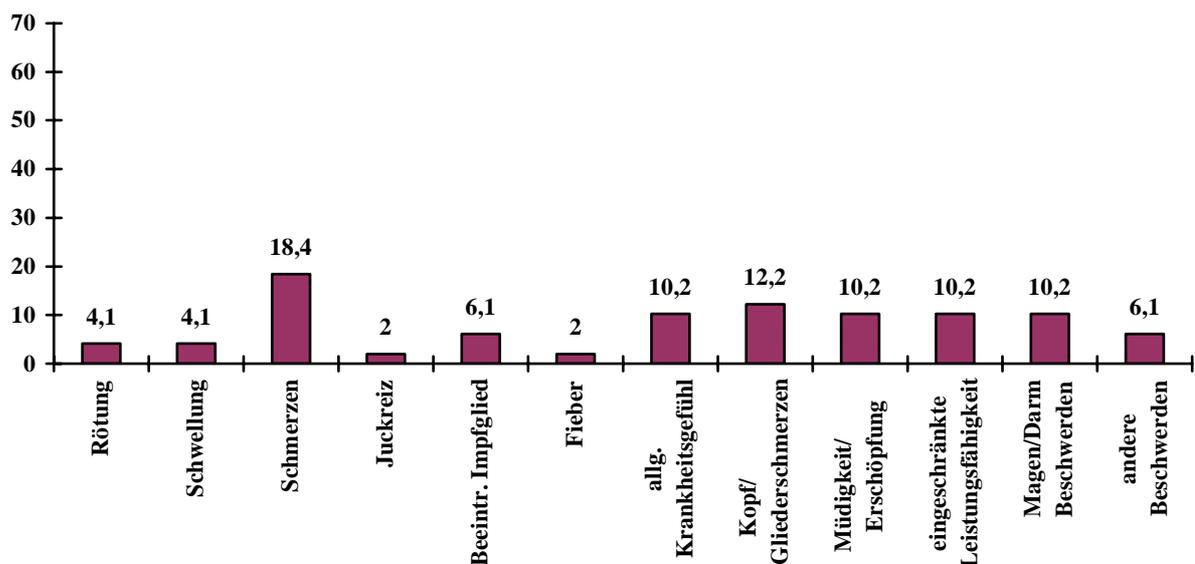
Mantel Haenszel Test

#### 4.2.2 Hepatitis AB (Twinrix®)

Die Gruppe mit einer Hepatitis AB Impfung besteht aus 49 Personen (40.8% Männer, 59.2% Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von 37 Jahren. 18 Patienten (36.7%) berichten über Nebenwirkungen, dabei geben 11 Patienten (22.5%) lokale und 12 Patienten (24.5%) systemische Reaktionen an. Neun Patienten (18.4%) berichten über lokale Schmerzen, drei (6.1%) fühlen sich im Gebrauch des Impfarmes beeinträchtigt. Unter den systemischen Nebenwirkungen werden am häufigsten Kopf- und Gliederschmerzen (sechs Patienten, 12.2%) genannt, jeweils fünf Patienten (10.2%) geben ein allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit/ Erschöpfung, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Magen-/ Darmbeschwerden an (s. Abbildung 11).

Erfolgt die Betrachtung getrennt nach den Geschlechtern, so lassen sich bei den Frauen signifikant mehr Nebenwirkungen feststellen (48.3% vs. 20%,  $p=0.0458$ ). Lokale ( $p=0.7356$ ) und systemische Reaktionen ( $p=0.0525$ ) finden sich bei den Frauen etwas häufiger (s. Tabelle 9, Abbildung 15).

Abbildung 11: Lokale und systemische Symptome der Hepatitis AB Einzelimpfung, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in % aller Patienten mit Twinrix®



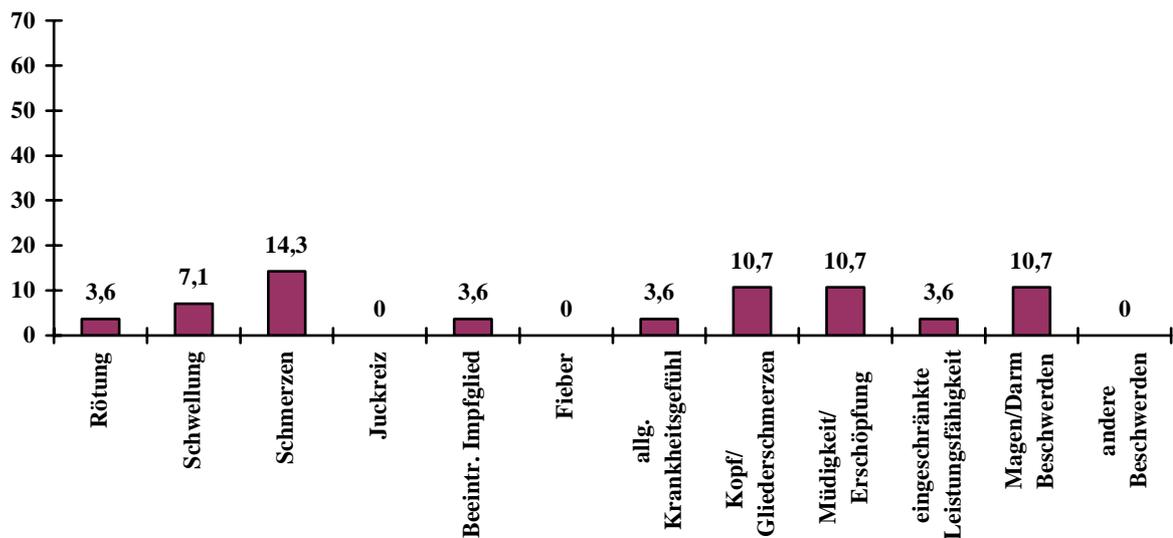
### 4.2.3 Hepatitis A (Havrix 1440®)

28 Patienten erhalten eine Hepatitis A Impfung. Das Durchschnittsalter beträgt 39 Jahre (46.4% Männer, 53.6% Frauen). Neun Patienten (32.1%) beobachten Nebenwirkungen, vier (14.3%) haben lokale und sieben (25%) systemische Reaktionen.

Im Bereich der Injektionsstelle geben vier Patienten Schmerzen (14.3%), zwei (7.1%) Schwellung und jeweils ein Patient (3.6%) eine Rötung und Einschränkung im Gebrauch des Impfarmes an. Die häufigsten systemischen Symptome sind bei jeweils drei Patienten (10.7%) Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit/ Erschöpfung sowie Magen-/ Darmbeschwerden. Jeweils ein Patient (3.6%) berichtet über eine Einschränkung seiner Leistungsfähigkeit und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Fieber und Juckreiz wurden nicht beobachtet (s. Abbildung 12).

Signifikant mehr Frauen als Männer geben systemische Nebenwirkungen an (26.7% vs. 15.4%,  $p=0.0476$ ). Sie berichten sowohl über vermehrte Reaktionen insgesamt ( $p=0.0826$ ) als auch lokale Symptome ( $p=0.3621$ ), wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant ist (s. Tabelle 9, Abbildung 15).

**Abbildung 12: Lokale und systemische Symptome der Hepatitis A Einzelimpfung, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in % aller Patienten mit Havrix®**

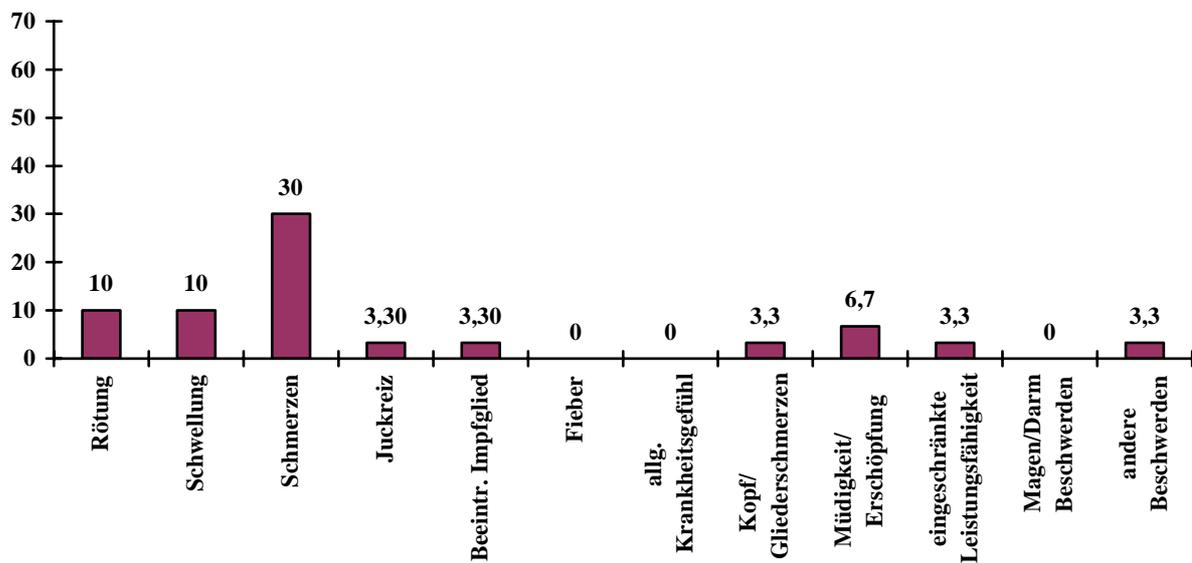


#### 4.2.4 Hepatitis B (Engerix B®)

30 Patienten erhalten eine Hepatitis B Impfung, davon sind 46.7% männlich, 53.3% weiblich; das Durchschnittsalter beträgt 39 Jahre. Insgesamt berichten 14 Patienten (46.7%) über Nebenwirkungen, vier (13.3%) geben systemische Reaktionen an, dabei sind Müdigkeit/ Erschöpfung (6.7%), Kopf- und Gliederschmerzen sowie eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (bei jeweils einem Patient, 3.3%) am häufigsten. Bei 12 Patienten (40.0%) treten lokale Reaktionen auf, Schmerzen (30%), Rötung und Schwellung (jeweils 10%) an der Injektionsstelle sind die meistgenannten Symptome (s. Abbildung 13).

Die Betrachtung getrennt nach dem Geschlecht zeigt, dass Frauen signifikant mehr Nebenwirkungen insgesamt beobachten (68.8% vs. 21.4%,  $p=0.0108$ ), lokale (56.3% vs. 21.4%,  $p=0.0562$ ) und systemische Reaktionen (25% vs. 0%) finden sich bei Frauen häufiger (s. Tabelle 9, Abbildung 15).

Abbildung 13: Lokale und systemische Symptome der Hepatitis B Einzelimpfung, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in % aller Patienten mit Engerix B®



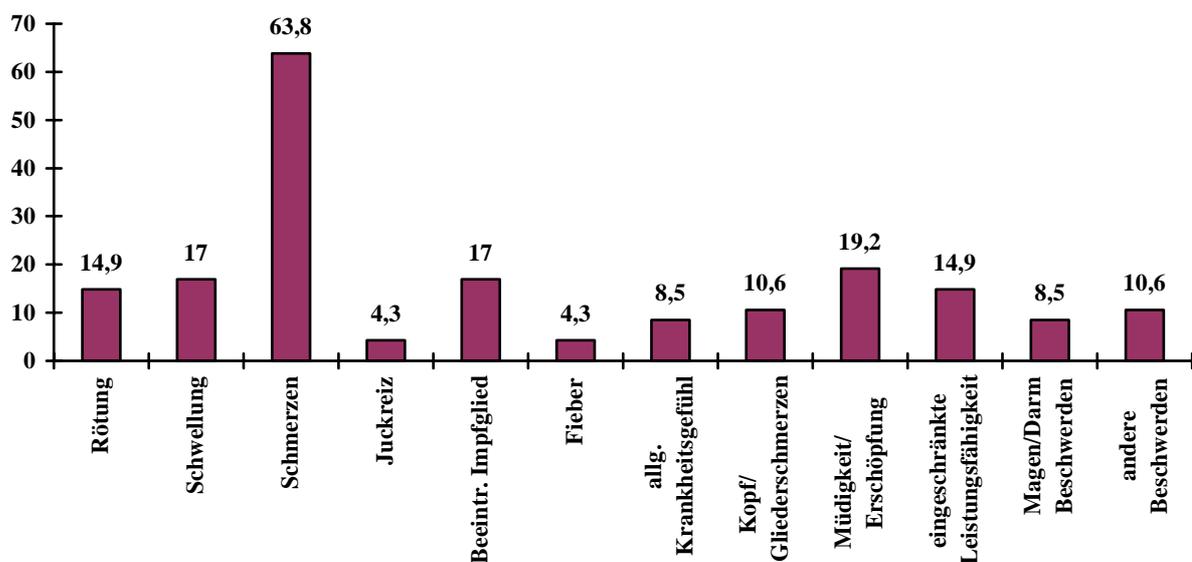
#### 4.2.5 Typhus (Typhim Vi®)

Die Gruppe der Typhusimpfungen besteht aus 47 Patienten, mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren (36.2% Männer, 63.8% Frauen). Die Allergierate ist mit 42.6% höher als bei den anderen Einzelimpfungen.

34 Patienten (72.3%) haben Nebenwirkungen, 33 lokale (70.2%) und 16 systemische (34%) Reaktionen (Mehrfachnennungen möglich). Am häufigsten wird über lokale Schmerzsymptomatik berichtet (30 Patienten, 63.8%), eine Schwellung an der Injektionsstelle und eine Beeinträchtigung im Gebrauch des Impfarmes beobachten jeweils acht Patienten (17%). Bei den systemischen Symptomen finden sich vor allem Müdigkeit und Erschöpfung (9 Patienten, 19.1%) und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (7 Patienten, 14.9%) (s. Abbildung 14).

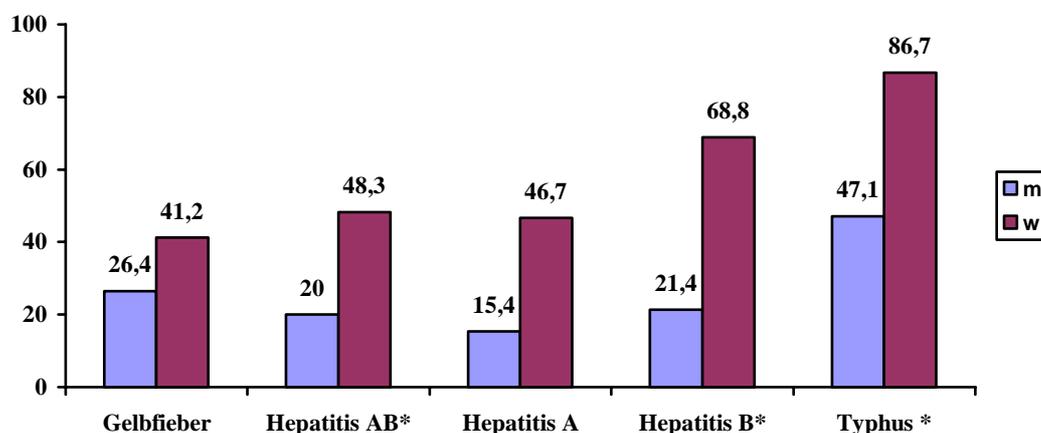
Die Betrachtung der Nebenwirkungsintensität zeigt, dass 85.3% der Nebenwirkungen Grad I, 5.9% Grad II entsprechen. Schwere Impfreaktionen finden sich nicht. Frauen geben signifikant mehr Nebenwirkungen insgesamt (86.7% vs. 47.1%,  $p=0.0039$ ) und lokale Symptome (83.3% vs. 47.1%,  $p=0.0097$ ) an (s. Tabelle 9, Abbildung 15).

**Abbildung 14: Lokale und systemische Symptome der Typhus Einzelimpfung, Mehrfachnennungen möglich, Angaben in % aller Patienten mit Typhim Vi®**



**Abbildung 15: Unterschiede im Auftreten der Nebenwirkungen insgesamt, Männern (m) und Frauen (w) der Einzelimpfungen im Vergleich, Angaben in %**

\*= signifikant, p-Werte s. Tabelle 9



**Tabelle 9: Auftreten von Nebenwirkungen (NW) insgesamt, lokal und systemisch Männer im Vergleich zu Frauen**

	Männer		Frauen		P	RR (95% CI)
	N	In %	N	In %		
Gelbfieber	53	50.96	51	49.04		
NW insgesamt	14	26.42	21	41.18	0.1130	0.64 (0.37; 1.12)
Lokale NW	6	11.32	14	27.45	0.0379	0.41 (0.17; 0.99)
Systemische NW	11	20.75	12	23.53	0.7345	0.88 (0.43; 1.82)
Hepatitis AB	20	40.82	29	59.18		
NW insgesamt	4	20.0	14	48.28	0.0458	0.41 (0.16; 1.08)
Lokale NW	4	20.0	7	24.14	0.7356	0.83 (0.28; 2.46)
Systemische NW	2	10.0	10	34.48	0.0525	0.29 (0.07; 1.18)
Hepatitis A	13	46.43	15	53.57		
NW insgesamt	2	15.38	7	46.67	0.0826	0.33 (0.08; 1.32)
Lokale NW	1	7.69	3	20.0	0.3621	0.38 (0.05; 3.26)
Systemische NW	2	15.38	4	26.67	0.0476	0.58 (0.13; 2.56)
Hepatitis B	14	46.67	16	53.33		
NW insgesamt	3	21.43	11	68.75	0.0108	0.31 (0.11; 0.9)
Lokale NW	3	21.43	9	56.25	0.0562	0.38 (0.13; 1.14)
Systemische NW	0	0	4	25.0	0.0492	-
Typhus	17	36.17	30	63.83		
NW insgesamt	8	47.06	26	86.67	0.0039	0.54 (0.32; 0.92)
Lokale NW	8	47.06	25	83.33	0.0097	0.56 (0.33; 0.96)
Systemische NW	3	17.65	13	43.33	0.0773	0.41 (0.13; 1.23)

Mantel- Haenszel Test

### 4.3 Nebenwirkungen bei Mehrfachimpfungen

#### 4.3.1 Gruppenvergleich

Um die Gruppe der Mehrfachimpfungen (777 Patienten) mit den Einzelimpfungen (258 Patienten) vergleichen zu können, werden zunächst die Gruppencharakteristika betrachtet (s. Tabelle 10): in der Gruppe mit Mehrfachimpfungen sind signifikant mehr Männer ( $p=0.01$ ), und signifikant mehr Patienten jünger als 60 Jahre ( $p<0.001$ ) als in der Gruppe mit einer Impfung. Bei Angaben von Allergien finden sich in den beiden Gruppen keine Unterschiede ( $p=0.5$ ). Das relative Risiko mehr Nebenwirkungen zu entwickeln ist für Mehrfachimpfungen erhöht, auch wenn nach Alter, Geschlecht und Allergien adjustiert wird. Der Vergleich ist in Tabelle 11 dargestellt.

Patienten mit Mehrfachimpfungen ( $N=777$ ) geben im Vergleich zu Patienten mit einer Einzelimpfung signifikant häufiger Nebenwirkungen an (59.2% vs. 42.6%,  $p<0.001$ ). 357 (46.0%) beobachten lokale Reaktionen (Einzelimpfungen 31.0%,  $p<0.001$ ) und 297 (38.2%) systemische Nebenwirkungen (Einzelimpfungen 24.0%,  $p<0.001$ ) (s. 4.5.1., Tabelle 29). Schwere Komplikationen oder Impfreaktionen wurden nicht beobachtet.

**Tabelle 10: Gruppencharakteristika Vergleich Einfach- vs. Mehrfachimpfung**

		Einfachimpfung		Mehrfachimpfung		p-Wert
		N	%	N	%	
<b>Patienten</b>		<b>258</b>		<b>777</b>		
Geschlecht	Männlich	117	45.35	419	53.93	0.01
	Weiblich	141	54.65	358	46.07	
Alter	jünger als 60 Jahre	206	79.84	723	93.05	<0.001
	60 Jahre und älter	52	20.16	54	6.95	
Patienten mit Allergien		85	32.95	239	30.76	0.5

M-H Chi Quadrat Test

**Tabelle 11: Roh- und Adjustierte Analyse für den Vergleich Mehrfach- Einzelimpfungen, hinsichtlich der Häufigkeit der Nebenwirkungen, Mantel- Haenszel Test**

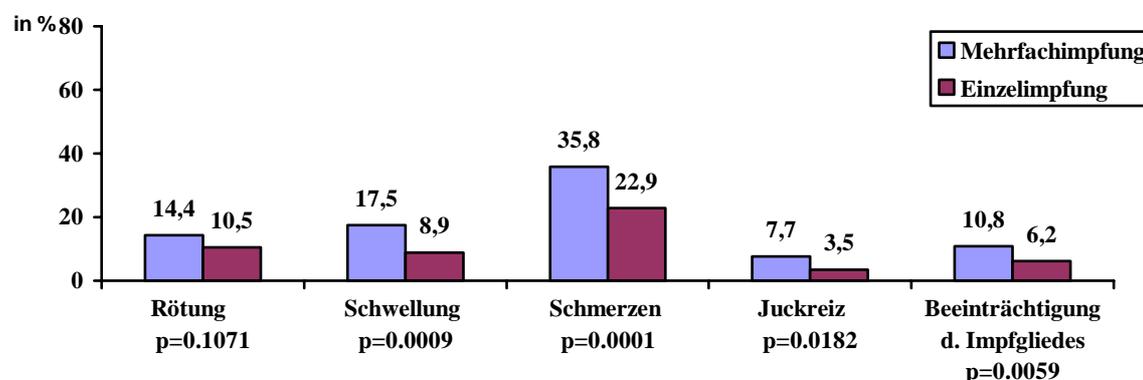
	RR	95% CI
Rohanalyse	1.39	1.19- 1.62
Alter: <60J/ ≥60J (adjustiert)	1.36	1.18- 1.56
Geschlecht: m/ w (adjustiert)	1.43	1.25- 1.64
Allergien: ja/ nein (adjustiert)	1.39	1.21- 1.60

### 4.3.2 Lokale Nebenwirkungen

Patienten mit Mehrfachimpfungen berichten signifikant häufiger über lokale Reaktionen als Patienten mit einer Impfung (46% vs. 31%,  $p < 0.0001$ ). Die häufigsten lokalen Symptome sind bei 35.8% der Patienten mit Mehrfachimpfung Schmerzen an der Injektionsstelle (vs. 22.9% bei Einzelimpfungen,  $p < 0.0001$ ). 17.5% geben eine Schwellung (vs. 8.9%,  $p < 0.001$ ) und 14.4% eine Rötung an der Injektionsstelle an (vs. 10.5%,  $p = 0.1070$ ) (s. Abbildung 16).

Werden die lokalen Reaktionen von Grad I (leicht) bis Grad III (stark) eingeteilt (Definition s. Tabelle 2), so ist zu beobachten, dass bei Mehrfachimpfungen die leichten lokalen Nebenwirkungen signifikant zunehmen (37.8% vs. 28.3%,  $p = 0.0055$ ). Nebenwirkungen Grad II ( $p = 0.4639$ ) und III ( $p = 0.4147$ ) zeigen keinen signifikanten Anstieg im Vergleich zu den Einzelimpfungen (s. Tabelle 12).

**Abbildung 16: Frequenz der lokalen Symptome (in %), p-Werte M-H Test Mehrfachimpfung im Vergleich zu Einfachimpfung**



**Tabelle 12: Stärke der lokalen Reaktion, Vergleich Mehrfach- und Einfachimpfungen**

	Mehrfachimpfung		Einfachimpfung		p-Wert	RR (95% KI)
	N	In %	N	In %		
Lokale Reaktion	357	45.95	80	31.01	$< 0.0001$	1.39 (1.19; 1.62)
Grad I	294	37.84	73	28.29	0.0055	1.34 (1.08; 1.66)
Grad II	37	4.76	5	1.94	0.4639	2.46 (0.98; 6.19)
Grad III	7	0.9	1	0.39	0.4147	2.32 (0.29; 18.80)
o.A.	19	2.45	1	0.39		

Mantel- Haenszel Test

### Vergleich der impfungsspezifischen lokalen Reaktion

Um den Effekt von mehreren simultan (jedoch an unterschiedlichen Gliedmassen) verabreichten Impfungen auf die lokale Reaktion einer bestimmten Impfung beurteilen zu können, wird der Vergleich auf die, an der entsprechenden Injektionsstelle angegebenen, lokalen Nebenwirkungen beschränkt. Es werden nur die Impfstoffe betrachtet, für die Einzelimpfungen als Vergleich zur Verfügung stehen (Gelbfieber, Hepatitis AB, Hepatitis A, Hepatitis B und Typhus).

Wie bereits dargestellt treten bei Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen lokale Reaktionen signifikant häufiger auf (46% vs. 31%,  $p < 0.0001$ ). Die Analyse einzelner Impfstoffe ergibt folgende Ergebnisse (s. Abbildung 17, Tabelle 13):

70.2% der Patienten mit einer Typhus Einzelimpfung berichten über lokale Nebenwirkungen. Patienten mit Mehrfachimpfungen, die auch eine Typhusimpfung erhalten haben, geben nur in 28.1% eine lokale Reaktion an der Typhusinjektionsstelle an ( $p < 0.001$ ). Dieser signifikante Unterschied kann ebenfalls bei der Hepatitis B Impfung festgestellt werden. Die Angaben über lokalen Nebenwirkungen sind bei der Hepatitis B Einzelimpfung signifikant höher (40%), als bei selektiver Betrachtung der Hepatitis B Impfstelle von Mehrfachimpfungen (11.9%,  $p = 0.0057$ ).

Werden die Gelbfieber- und Hepatitis AB Impfung simultaner mit weiteren Impfungen verabreicht, zeigen sie ebenfalls weniger lokale Reaktionen an ihrer Injektionsstelle, als bei der Verabreichung als Einzelimpfung. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Gelbfieber 11.5% vs. 19.2%,  $p = 0.0651$  und Hepatitis AB 15.8% vs. 22.5%,  $p = 0.2651$ ). Bei der Hepatitis A Impfung treten lokale Nebenwirkungen mit der gleichen Häufigkeit auf, ob als Einzelimpfung oder im Rahmen von Mehrfachimpfung (14.3% vs. 15.2%,  $p = 0.5784$ ).

Abbildung 17: Vergleich der lokalen Reaktion an den Injektionsstellen, Angaben in %  
 Einzelpfimpfung im Vergleich zu Mehrfachimpfung

\*= signifikant, p-Wert s. Tabelle 13

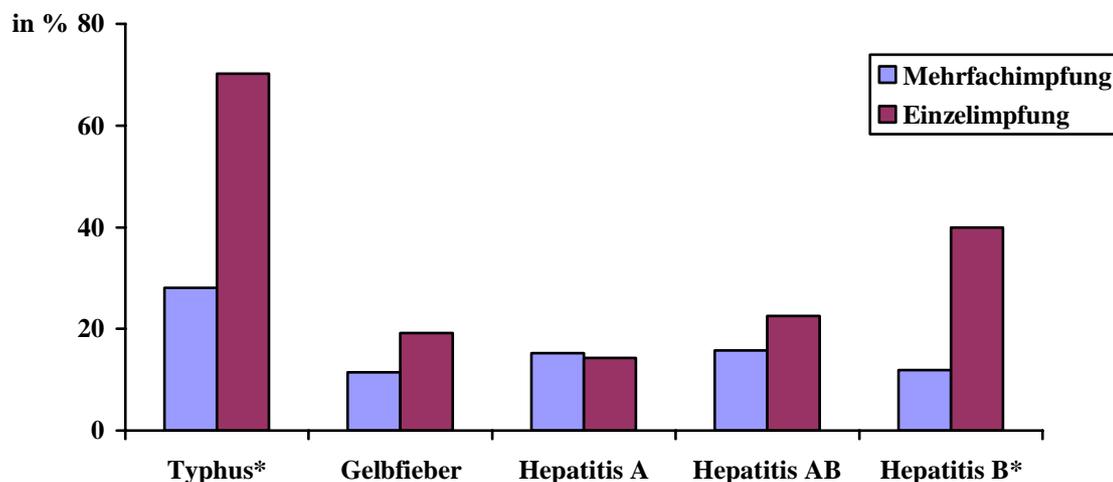


Tabelle 13: Vergleich der lokalen Reaktionen an impfungsspezifischer Injektionsstelle  
 p-Wert im Vergleich zu lokaler Reaktion der Einzelpfimpfung

Impfung	ohne Angabe	Einzelpfimpfungen		Mehrfachimpfungen		p-Wert	RR (95% KI) Mehrfach vs. Einfachimpfung
		Anzahl der Patienten	Lokale Reaktion N (%)	Anzahl der Patienten	Impfungsspezifische lokale Reaktion N (%)		
Typh	82	47	33 (70.21)	328	92 (28.05)	<0.0001	0.40 (0.31; 0.52)
Gf	68	104	20 (19.23)	286	33 (11.54)	0.0651	0.60 (0.36; 1)
Hep A	24	28	4 (14.29)	243	37 (15.23)	0.5784	1.07 (0.41; 2.77)
Hep AB	62	49	11 (22.45)	215	34 (15.81)	0.2651	0.70 (0.38; 1.29)
Hep B	11	30	12 (40.0)	42	5 (11.90)	0.0057	0.30 (0.12; 0.76)

Mantel-Haenszel Test

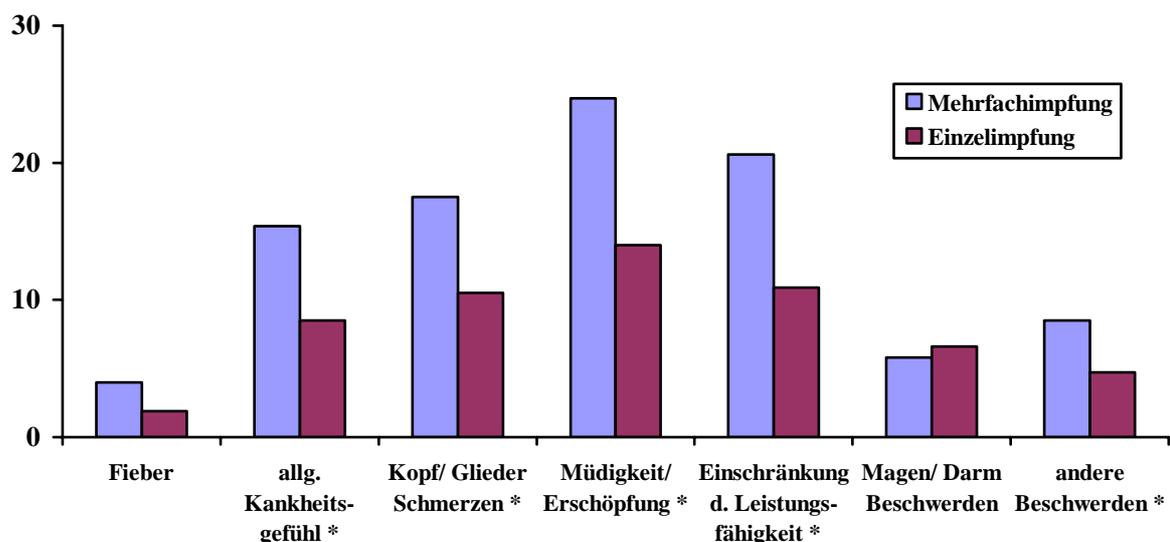
### 4.3.3 Systemische Nebenwirkungen

Systemische Reaktionen werden bei den Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen signifikant häufiger beobachtet (38.2% vs. 24%,  $p < 0.001$ ). Abbildung 18 und Tabelle 14 zeigen bei Mehrfachimpfungen einen in allen Symptomen (bis auf Magen-/ Darmbeschwerden und Fieber) ähnlichen, signifikanten Anstieg der Nebenwirkungen (RR  $\Sigma$  [1.67; 2.28]). Es werden am häufigsten Müdigkeit/ Erschöpfung angegeben (24.7% der Patienten), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit beobachten 20.6%, 17.5% berichten von Kopf- und Gliederschmerzen und 15.4% haben ein allgemeines Krankheitsgefühl. Fieber und Magen-/ Darmbeschwerden finden sich sehr selten, signifikante Unterschiede können daher nicht ermittelt werden. Unter den 8.5% sonstigen Beschwerden sind Muskelschmerzen und Erkältung die am häufigsten genannten Symptome. Schwere Komplikationen oder Impfreaktionen wurden nicht beobachtet.

Bei den systemischen Nebenwirkungen lässt sich eine signifikante Zunahme der leichten Reaktionen feststellen, die gegenüber den Einzelimpfungen einen Anstieg um 12.3% verzeichnen (32.4% vs. 20.2%,  $p < 0.001$ ). Nebenwirkungen Grad II ( $p = 0.6851$ ) und III ( $p = 0.9973$ ) bleiben in ihrem prozentualen Anteil unverändert (s. Tabelle 15).

Abbildung 18: Frequenz systemischer Symptome (Mehrfachnennungen möglich)

Einzelimpfungen im Vergleich zu Mehrfachimpfungen, in %



\* = p-Wert signifikant

**Tabelle 14: Symptome der systemischen Nebenwirkungen (NW), Mehrfachangaben möglich  
Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen**

	Mehrfachimpfung 777 Patienten		Einzelimpfung 258 Patienten		p-Wert	RR (95% -KI)
	N	In %	N	In %		
Systemische NW	297	38.22	62	24.03	<0.001	1.59 (1.26; 2.01)
Müdigkeit/ Erschöpfung	192	24.71	36	13.95	<0.001	2.28 (1.57; 3.30)
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	160	20.59	28	10.85	<0.001	1.90 (1.30; 2.76)
Kopf/ Gliederschmerzen	136	17.50	27	10.47	0.0072	1.67 (1.13; 2.47)
Allg. Krankheitsgefühl	120	15.44	22	8.53	0.0052	1.81 (1.18; 2.79)
Andere Beschwerden	66	8.49	12	4.65	0.0429	1.83 (1.0; 3.32)
Magen/ Darmbeschwerden	45	5.79	17	6.59	0.6401	0.88 (0.51; 1.51)
Fieber	31	3.99	5	1.94	0.1193	2.06 (0.81; 5.24)

M-H Chi Quadrat Test

**Tabelle 15: Stärke der systemischen Nebenwirkung (Grad I- III, Definition s. Tabelle 2)  
Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen**

Systemische Nebenwirkung	Mehrfachimpfung N=777		Einzelimpfung N=258		p- Wert	RR (95 % KI)
	N	In %	N	In %		
insgesamt	297	38.22	62	24.03	<0.0001	1.59 (1.26; 2.01)
Grad I	252	32.43	52	20.16	0.0001	1.61 (1.24; 2.09)
Grad II	25	3.22	7	2.71	0.6851	1.19 (0.52; 2.71)
Grad III	3	0.39	1	0.39	0.9973	1.0 (0.1; 9.53)
o.A.	17	2.19	2	0.78		

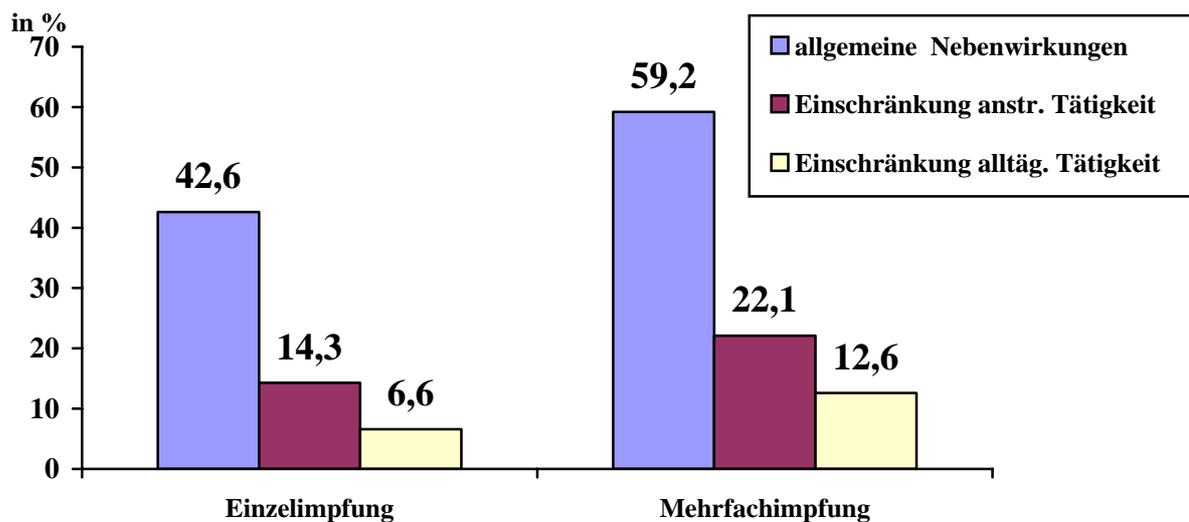
Mantel Haenszel Test

#### 4.3.4 Subjektive Belastung

Zusätzlich zu den Angaben über Nebenwirkungen konnten die Studienteilnehmer auf dem Fragebogen ihre subjektive Belastung durch die Impfung protokollieren. Diese wird als Einschränkung bei anstrengender oder alltäglicher Tätigkeit definiert. Im Vergleich zu Einzelimpfungen wird sie von Patienten mit Mehrfachimpfungen signifikant häufiger beobachtet (22.1% vs. 14.3%,  $p=0.0069$  und 12.6% vs. 6.6%,  $p=0.0076$ ).

Nebenwirkungsraten sind sowohl bei Patienten mit Einfach- als auch Mehrfachimpfungen deutlich höher, als die Häufigkeit der Angabe von subjektiv empfundener Belastung. 59.2% der Patienten mit Mehrfachimpfungen berichten über Nebenwirkungen, 22.1% fühlen sich bei anstrengenden, und 12.6% bei ihren alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt. Bei den Einzelimpfungen notieren 42.6% der Patienten Nebenwirkungen, 14.3% geben eine Einschränkung bei anstrengenden, und 6.6% eine Einschränkung bei alltäglichen Tätigkeiten an (s. Abbildung 19).

**Abbildung 19: Allgemeine Nebenwirkungen im Vergleich zur subjektiven Belastung der Patienten (Einschränkung in anstrengender/ alltäglicher Tätigkeit)**  
Angaben in %, Mehrfach- vs. Einzelimpfungen ( $p=$  M-H Test)



#### 4.3.5 Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen

Dauer und Auftreten von Nebenwirkungen zeigen bei Einfach- und Mehrfachimpfungen keine wesentlichen Unterschiede. In beiden Gruppen treten die meisten Nebenwirkungen innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Impfung auf (77.3% bzw. 74.6%,  $p=0.5553$ ), ein geringer Prozentsatz wird erst nach mehr als 48 Stunden festgestellt (7.3% bzw. 10.7%, s. Tabelle 16). Dabei wird die Dauer der Reaktionen hauptsächlich bis 48 Stunden nach der Impfung angegeben (77.3% bzw. 77.2%,  $p=0.9822$ ), nur bei wenigen Patienten bleiben die Nebenwirkungen länger bestehen (15.5% bzw. 17.2%, s. Tabelle 17). Abbildung 20 und 21 stellen den Zeitpunkt des Auftretens sowie Dauer der Nebenwirkungen bei Mehrfach- und Einzelimpfungen graphisch dar.

Die Betrachtung lokaler Nebenwirkungen in beiden Gruppen ergibt folgende Unterschiede: lokale Reaktionen treten bei Einzelimpfungen signifikant häufiger innerhalb von 48 Stunden nach der Impfung auf (87.5% vs. 76.6%,  $p=0.0337$ ), signifikant mehr Patienten mit Mehrfachimpfungen berichten über länger anhaltende lokale Reaktionen (17.1% vs. 10%,  $p=0.0237$ ). Systemische Reaktionen zeigen im Auftreten und Dauer der Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 16, 17).

Abbildung 20: Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkungen insgesamt in Tagen  
0= Tag der Impfung  
Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen (in %)

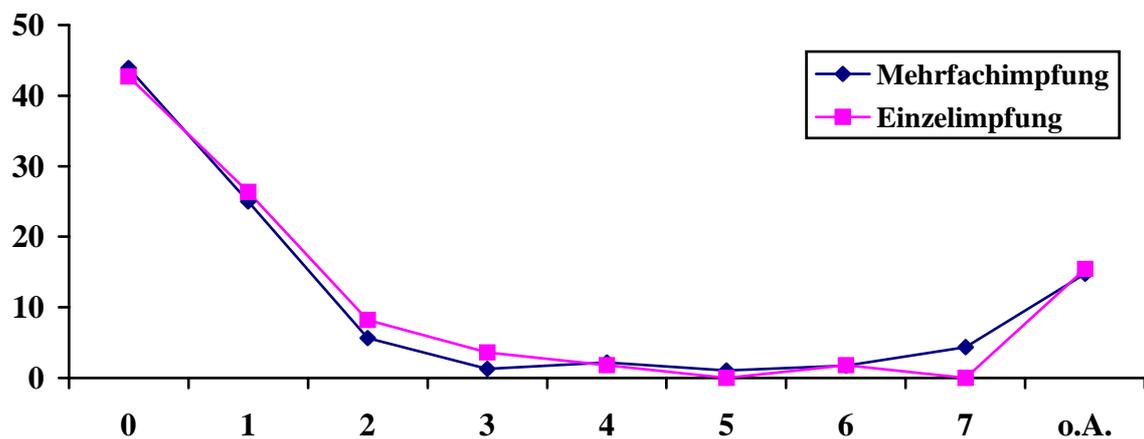
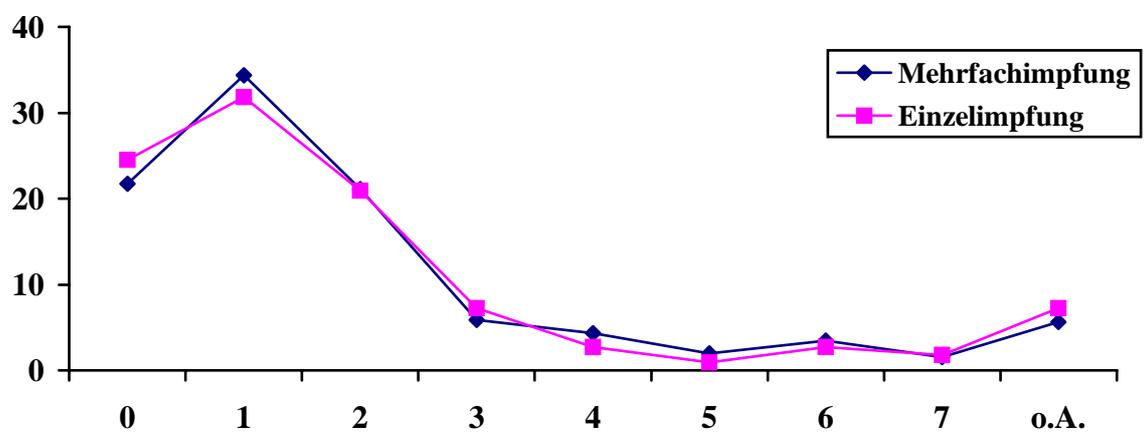


Abbildung 21: Dauer der Nebenwirkungen insgesamt in Tagen  
0= Tag der Impfung  
Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen (in %)



**Tabelle 16: Auftreten der Nebenwirkungen innerhalb von 48h und nach mehr als 48h nach der Impfung, Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einfachimpfungen (p-Werte Vergleich der NW innerhalb der ersten 48h)**

	Einzelpfungen				Mehrfachimpfungen				p-Wert	RR (95% KI)
	N	<48h N (in %)	>48h N (in %)	o.A. N (in %)	N	<48h N (in %)	>48h N (in %)	o.A. N (in %)		
<b>NW</b>	110	85	8	17	460	343	49	68	0.5553	0.96 (0.86; 1.08)
<b>insges.</b>		(77.27)	(7.28)	(15.45)		(74.57)	(10.65)	(14.78)		
<b>Lokale</b>	80	70	2	8	357	274	33	50	0.0337	0.88 (0.79; 0.97)
<b>NW</b>		(87.5)	(2.5)	(10.0)		(76.75)	(9.24)	(14.01)		
<b>Syst.</b>	62	37	7	18	297	193	32	72	0.4284	1.09 (0.87; 1.36)
<b>NW</b>		(59.68)	(11.28)	(29.04)		(64.98)	(10.77)	(24.25)		

**Tabelle 17: Dauer der Nebenwirkungen (NW) bis 48 Stunden nach der Impfung und länger als 48h anhaltend, Mehrfachimpfungen im Vergleich zu Einfachimpfungen (p-Werte Vergleich der NW <48 Stunden)**

	Einzelpfungen				Mehrfachimpfungen				p-Wert	RR (95% KI)
	N	<48h N (in %)	>48h N (in %)	o.A. N (in %)	N	<48h N (in %)	>48h N (in %)	o.A. N (in %)		
<b>NW</b>	110	85	17	8	460	355	79	26	0.9822	1.0 (0.89; 1.12)
<b>insges.</b>		(77.28)	(15.46)	(7.26)		(77.18)	(17.17)	(5.65)		
<b>Lokale</b>	80	70	8	2	357	271	61	25	0.0237	0.87 (0.78; 0.96)
<b>NW</b>		(87.5)	(10.0)	(2.5)		(75.91)	(17.09)	(7)		
<b>Syst.</b>	62	41	10	11	297	214	32	51	0.3496	1.09 (0.90; 1.32)
<b>NW</b>		(66.13)	(16.13)	(17.74)		(72.05)	(10.77)	(17.18)		

#### 4.4 Tolerabilität von 2-fach Kombinationen im Vergleich zu Einzelimpfungen

550 Studienteilnehmer erhalten simultan zwei Impfungen an unterschiedlichen Impfstellen. In dieser Gruppe sind 52.6 % (289 Patienten) männlich, 47.4% (261 Patienten) weiblich. Das Durchschnittsalter beträgt 36.2 Jahre. 31.1% (171 Patienten) geben Allergien an. Verglichen mit den Einzelimpfungen finden sich in der Gruppe der 2-fach Impfungen signifikant mehr Nebenwirkungen insgesamt ( $p < 0.001$ ), mehr lokale ( $p < 0.001$ ) wie auch systemische ( $p < 0.001$ ) Reaktionen (s. 4.5.1., Tabelle 29).

Die häufigsten 2-fach Impfungen sind unterschiedliche Kombinationen mit Typhus (261 Impfdosen), Gelbfieber (221 Impfdosen), Hepatitis AB (204 Impfdosen) und Hepatitis A (154 Impfdosen) (s. Tabelle 18).

Im folgendem wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen der häufigsten 2-fach Kombinationen mit den entsprechenden Einzelimpfungen verglichen. Die Patientenzahl E (jeweils mit der höheren Frequenz des Symptoms der beiden Einzelimpfungen (=p) berechnet) dient als Vergleichsgrundlage.

**Tabelle 18: Häufigkeit der 2-fach Kombinationen, in absoluten Zahlen, N=550, Die häufigsten Kombinationen sind markiert.**

	Gelbfieb	Hep AB	Hep A	Hep B	Typhus (Inj)	Typhus (oral)	Men Men	Jap Enz	Td IPV	Tet/ Diph	Diph	Tetanus	Polio
<b>Gelbfieber</b>		63	44	7	75	2	12	1	11	0	4	0	2
<b>Hep AB</b>	63		0	0	67	2	5	19	31	4	6	2	5
<b>Hep A</b>	44	0		4	60	3	1	1	31	3	2	0	5
<b>Hep B</b>	7	0	4		13	1	4	3	2	1	2	0	0
<b>Typhus (Inj)</b>	75	67	60	13		0	15	12	7	2	3	2	5
<b>Typhus (oral)</b>	2	2	3	1	0		0	0	0	0	0	0	1
<b>Men Men</b>	12	5	1	4	15	0		1	0	0	0	0	0
<b>Jap Enz</b>	1	19	1	3	12	0	1		1	0	3	0	0
<b>TdIPV</b>	11	31	31	2	7	0	0	1		0	0	0	0
<b>Tet/ Diph</b>	0	4	3	1	2	0	0	0	0		0	0	0
<b>Diphtherie</b>	4	6	2	2	3	0	0	3	0	0		0	0
<b>Tetanus</b>	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0		0
<b>Polio</b>	2	5	5	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0

#### 4.4.1 Gelbfieber/ Typhus

Die Nebenwirkungen der Patienten mit simultaner Gelbfieber/ Typhus Impfung werden mit der Gelbfieber und Typhus Einzelimpfung verglichen. Die Gruppencharakteristika werden aus Tabelle 19 ersichtlich: Patienten aus der Gruppe der 2-fach Impfung haben weniger Allergien (26.7%), der Altersdurchschnitt der Patienten mit Gelbfieber Einzelimpfung ist höher (45.5 Jahre), und in der Typhus Gruppe sind mehr Frauen (63.8%) sowie mehr Probanden mit Allergien (42.6%), als in den anderen Gruppen.

Von den 75 Patienten der Gelbfieber/ Typhus Impfgruppe berichten 57.3% von Nebenwirkungen, 50.7% haben lokale und 32% systemische Reaktionen. Die häufigsten lokalen Reaktionen sind Schmerzen (37.3%), Schwellung (17.3%) und Rötung (16%). Systemisch wird vor allem über Müdigkeit/ Erschöpfung (24%), einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit (17.3%) sowie einem allgemeinem Krankheitsgefühl, und Kopf- und Gliederschmerzen berichtet (jeweils 16%).

Der Vergleich der 2-fach Impfungen mit den jeweiligen Einzelimpfungen zeigt, dass das Nebenwirkungsprofil dem der beiden Einzelimpfungen entspricht. Die meistgenannten Symptome der Einzelimpfungen (Schmerzen an der Injektionsstelle (63.8%), Müdigkeit/ Erschöpfung (19.2%), lokale Rötung (14.9%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (10.6%) und Kopf- und Gliederschmerzen (10.6%)) werden bei den 2-fach Impfungen ebenfalls am häufigsten beobachtet. Lokale Symptome finden sich nicht häufiger als bei den Einzelimpfungen, bei den systemischen Reaktionen (bis auf Fieber und sonstige Beschwerden) lässt sich eine geringe Zunahme beobachten (s. Tabelle 20, Abbildung 22).

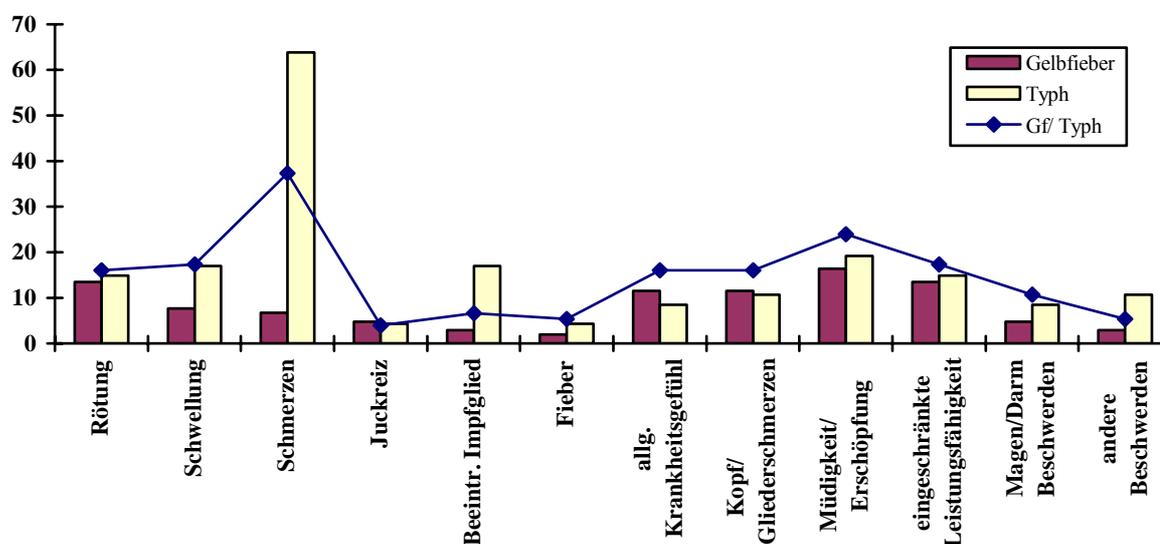
**Tabelle 19: Gruppencharakteristika Gelbfieber/ Typhus Impfung, Typhus Einzelimpfung und Gelbfieber Einzelimpfung**

	Gf/ Typh		Gelbfieber		Typhus	
	N	In %	N	In %	N	In %
Patienten	75		104		47	
Geschlecht Männlich	34	45.33	53	50.96	17	36.17
Weiblich	41	54.67	51	49.04	30	63.83
Alter jünger als 60 Jahre	61	81.33	74	71.15	38	80.85
60 Jahre und älter	14	18.67	30	28.85	9	19.15
Durchschnittsalter (J)		41.5		45.5		39.6
Patienten mit Allergien	20	26.67	33	31.73	20	42.55

**Tabelle 20: Vergleich der Nebenwirkungen (NW) der 2-fach Impfung Gelbfieber/ Typhus mit den Einzelimpfungen, Mehrfachnennungen der Symptome möglich**  
**E= Erwartete Mindestzahl an Patienten der 2-fach Gruppe mit dem entsprechenden Symptom**

	Gf/ Typh		Gelbfieber		Typhus		E (Xn)= n p
	N	In %	N	In %	N	In %	
NW insgesamt	43	57.33	35	33.65	34	72.34	54.26
Lokale NW	38	50.67	20	19.23	33	70.21	52.66
Rötung	12	16.0	14	13.46	7	14.89	11.17
Schwellung	13	17.33	8	7.69	8	17.02	12.77
Schmerzen	28	37.33	7	6.73	30	63.83	47.87
Juckreiz	3	4.0	5	4.81	2	4.26	3.61
Beeinträchtigung i. Gebrauch d. Impfgliedes	5	6.67	3	2.88	8	17.02	12.77
Systemische NW	24	32.0	23	22.12	16	34.04	26
Fieber	4	5.33	2	1.92	2	4.26	3.61
Allg. Krankheitsgefühl	12	16.0	12	11.54	4	8.51	8.66
Kopf/ Gliederschmerzen	12	16.0	12	11.54	5	10.64	8.66
Müdigkeit/ Erschöpfung	18	24.0	17	16.35	9	19.15	14.36
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	13	17.33	14	13.46	7	14.89	11.17
Magen/Darmbeschwerden	8	10.67	5	4.81	4	8.51	6.38
Andere Beschwerden	4	5.33	3	2.88	5	10.64	7.98

**Abbildung 22: Lokale und systemische Symptome der Gelbfieber/ Typhus (Gf/ Typh) Simultanimpfung, im Vergleich zu den entsprechenden Einzelimpfungen, Angaben in %**



#### 4.4.2 Typhus/ Hepatitis AB

Die Gruppe mit simultaner Typhus/ Hepatitis AB Impfung besteht aus 67 Personen, Nebenwirkungshäufigkeit und Symptome der 2-fach Kombination werden mit den Einzelimpfungen verglichen. Gruppencharakteristika der 2-fach- und der Einzelimpfungen weisen in ihrer Verteilung Unterschiede auf: Patienten mit der 2-fach Impfung sind häufiger männlichen Geschlechts und jünger als Studienteilnehmer der Einzelimpfungsgruppen. Die Gruppe mit Typhus Impfung hat sowohl einen höheren Frauenanteil als auch eine höhere Allergierate (s. Tabelle 21).

65.7% der Patienten mit Typhus/ Hepatitis AB Impfung berichten allgemein über Nebenwirkungen, 49.3% geben lokale, 37.3% systemische Reaktionen an. Die häufigsten Symptome sind lokale Schmerzen (41.8%) und Schwellungen (16.4%), systemisch lassen sich vor allem Müdigkeit/ Erschöpfung (22.4%), Kopf/ Gliederschmerzen (17.9%) und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (14.9%) feststellen. Diese entsprechen den meistgenannten Symptomen beider Einzelimpfungen (s. Tabelle 22, Abbildung 23).

Dabei lässt sich im Vergleich mit den Einzelimpfungen beobachten, dass bei simultaner Impfung einzelne Symptome häufiger auftreten, insgesamt das gleiche Nebenwirkungsspektrum erhalten bleibt. Die Häufigkeit lokaler Nebenwirkungen bei 2-fach Impfung entspricht der Frequenz bei Einzelimpfungen. Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit/ Erschöpfung und allgemeines Krankheitsgefühl finden sich etwas häufiger als bei Verabreichung von nur einer Impfung (s. Abbildung 23).

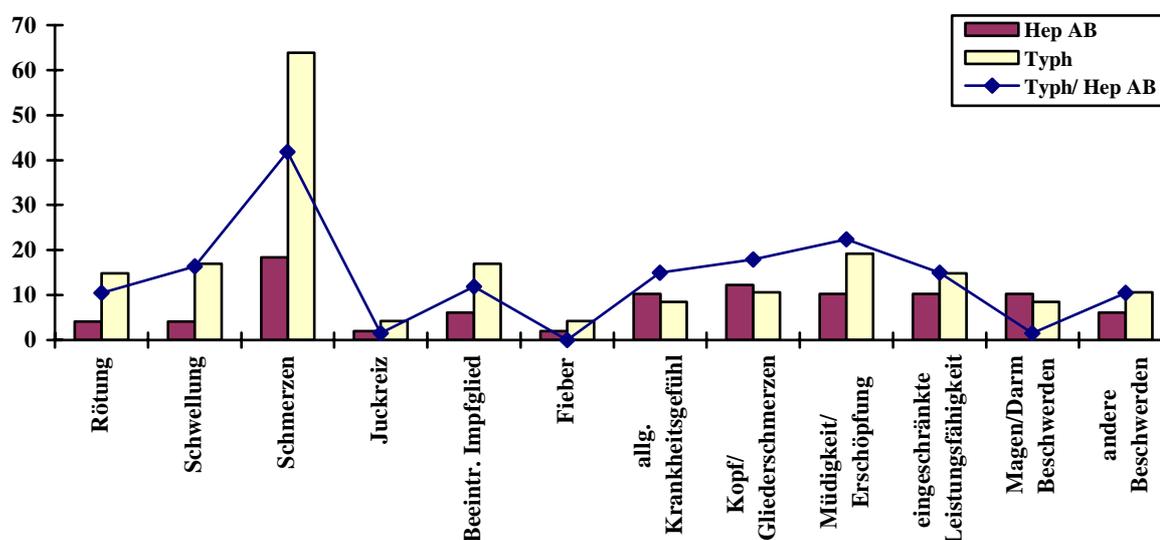
**Tabelle 21: Gruppencharakteristika Typhus/ Hepatitis AB Impfung, Hepatitis AB Einzelimpfung und Typhus Einzelimpfung**

	Typ/ Hep AB		Hepatitis AB		Typhus	
	N	In %	N	In %	N	In %
Patienten	67		49		47	
Geschlecht Männlich	39	58.21	20	40.82	17	36.17
Weiblich	28	41.79	29	59.18	30	63.83
Alter jünger als 60 Jahre	66	98.51	44	89.80	38	80.85
60 Jahre und älter	1	1.49	5	10.20	9	19.15
Durchschnittsalter (J)		32.7		36.4		39.6
Patienten mit Allergien	20	29.85	13	26.53	20	42.55

**Tabelle 22: Vergleich der Nebenwirkungen (NW) der 2-fach Impfung Typhus/ Hepatitis AB mit den Einzelimpfungen, Mehrfachnennungen der Symptome möglich**  
**E= Erwartete Mindestzahl an Patienten der 2-fach Gruppe mit dem entsprechenden Symptom**

	Typh/ Hep AB		Typhus		Hepatitis AB		E (Xn)= n p
	N	In %	N	In %	N	In %	
NW insgesamt	44	65.67	34	72.34	18	36.73	48.47
Lokale NW	33	49.25	33	70.21	11	22.45	47.04
Rötung	7	10.45	7	14.89	2	4.08	9.98
Schwellung	11	16.42	8	17.02	2	4.08	11.40
Schmerzen	28	41.79	30	63.83	9	18.37	42.77
Juckreiz	1	1.49	2	4.26	1	2.04	2.85
Beeinträchtigung i. Gebrauch d. Impfgliedes	8	11.94	8	17.02	3	6.12	11.40
Systemische NW	25	37.31	16	34.04	12	24.49	22.81
Fieber	0	0	2	4.26	1	2.04	2.85
Allg. Krankheitsgefühl	10	14.93	4	8.51	5	10.20	6.83
Kopf/ Gliederschmerzen	12	17.91	5	10.64	6	12.24	8.20
Müdigkeit/ Erschöpfung	15	22.39	9	19.15	5	10.20	12.83
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	10	14.93	7	14.89	5	10.20	9.98
Magen/Darmbeschwerden	1	1.49	4	8.51	5	10.20	6.83
Andere Beschwerden	7	10.45	5	10.64	3	6.12	7.13

**Abbildung 23: Lokale und systemische Reaktionen auf die Typhus/ Hepatitis AB (Typh/ Hep AB) Simultanimpfung im Vergleich zu den entsprechenden Einzelimpfungen, Angaben in %**



#### 4.4.3 Gelbfieber/ Hepatitis AB

Die Gruppe mit simultaner Gelbfieber/ Hepatitis AB Impfung besteht aus 63 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 31.4 Jahren bei relativ ausgeglichener Geschlechterverteilung; die Allergierate ist mit 39.7% höher als in den anderen Gruppen. Im Durchschnitt sind bei der Gelbfieberimpfung mehr Patienten älter als 60 Jahre als bei den beiden anderen Gruppen (s. Tabelle 23).

Die Nebenwirkungsrate bei der 2-fach Kombination beträgt 60.3%, 31.8% berichten über lokale, 44.4% über systemische Reaktionen. Am häufigsten werden Müdigkeit/ Erschöpfung (33.3%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (28.6%) und Kopf-/ Gliederschmerzen (20.6%) beobachtet; an den Injektionsstellen finden sich vor allem Schmerzen (17.5%), Juckreiz (14.3%) und Rötung (11.1%).

Die meistgenannten lokalen Symptome der Gelbfieber und Hepatitis AB Einzelimpfungen sind Schmerzen (18.4%) und Rötung (13.5%); systemisch lassen sich vor allem Müdigkeit/ Erschöpfung (16.4%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (13.5%), Kopf- und Gliederschmerzen (12.2%) und ein allgemeines Krankheitsgefühl (11.5%) finden.

Bis auf lokalen Juckreiz zeigt sich bei der 2-fach Kombination im Vergleich zu den Einzelimpfungen keine Zunahme der Häufigkeit lokaler Symptome. Systemische Reaktionen zeigen (bis auf Fieber und Magen-/ Darmschmerzen, die seltener beobachtet werden) alle einen Anstieg ihrer Frequenz (s. Tabelle 24, Abbildung 24).

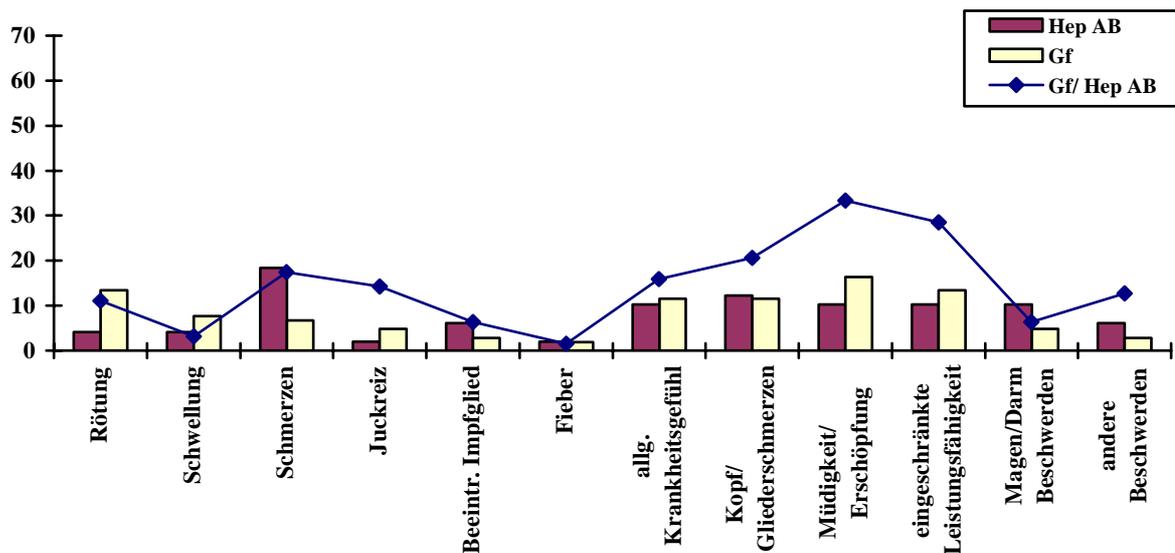
**Tabelle 23: Gruppencharakteristika der Gelbfieber/ Hepatitis AB Impfung, Hepatitis AB Einzelimpfung und Gelbfieber Einzelimpfung**

	Gf/ Hep AB		Gelbfieber		Hepatitis AB	
	N	In %	N	In %	N	In %
Patienten	63		104		49	
Geschlecht Männlich	30	47.61	53	50.96	20	40.82
Weiblich	33	52.39	51	49.04	29	59.18
Alter jünger als 60 Jahre	63	100.0	74	71.15	44	89.80
60 Jahre und älter	0	0	30	28.85	5	10.20
Durchschnittsalter (J)		31.4		45.5		36.4
Patienten mit Allergien	25	39.68	33	31.73	13	26.53

**Tabelle 24: Vergleich der Nebenwirkungen (NW) der 2-fach Impfung Gelbfieber/ Hepatitis AB mit den Einzelimpfungen, Mehrfachnennungen der Symptome möglich  
E= Erwartete Mindestzahl an Patienten der 2-fach Gruppe mit dem entsprechenden Symptom**

	Gf/ Hep AB		Gelbfieber		Hepatitis AB		E (Xn)= n p
	N	In %	N	In %	N	In %	
NW insgesamt	38	60.32	35	33.65	18	36.73	23.14
Lokale NW	20	31.75	20	19.23	11	22.45	14.14
Rötung	7	11.11	14	13.46	2	4.08	8.48
Schwellung	2	3.17	8	7.69	2	4.08	4.85
Schmerzen	11	17.46	7	6.73	9	18.37	11.57
Juckreiz	9	14.29	5	4.81	1	2.04	3.03
Beeinträchtigung i. Gebrauch d. Impfgliedes	4	6.35	3	2.88	3	6.12	3.86
Systemische NW	28	44.44	23	22.12	12	24.49	14.17
Fieber	1	1.59	2	1.92	1	2.04	1.29
Allg. Krankheitsgefühl	10	15.87	12	11.54	5	10.2	7.27
Kopf/ Gliederschmerzen	13	20.63	12	11.54	6	12.24	7.71
Müdigkeit/ Erschöpfung	21	33.33	17	16.35	5	10.2	10.30
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	18	28.57	14	13.46	5	10.2	8.48
Magen/Darmbeschwerden	4	6.35	5	4.81	5	10.2	6.43
Andere Beschwerden	8	12.7	3	2.88	3	6.12	3.86

**Abbildung 24: Lokale und systemische Reaktionen auf die Gelbfieber/ Hepatitis AB (Gf/ Hep AB) Simultanimpfung im Vergleich zu den entsprechenden Einzelimpfungen, Angaben in %**



#### 4.4.4 Typhus/ Hepatitis A

Die Gruppe mit simultaner Typhus/ Hepatitis A Impfung besteht aus 60 Patienten, der Altersdurchschnitt ist mit 30.5 Jahren geringer als in den beiden Einzelimpfungsgruppen. In der Typhus Impfungsgruppe sind Frauen mit 63.8% überrepräsentiert, zudem weisen diese Probanden mit 42.6% mehr Allergien auf, als in den beiden anderen Gruppen (s. Tabelle 25).

In der Gruppe der 2-fach Impfung berichten 68.3% von Nebenwirkungen, 58.3% zeigen lokale und 40% systemische Reaktionen. Am häufigsten sind Schmerzen (50%), Rötung (21.7%) und Schwellung (20%) an der Injektionsstelle, 23.3% zeigen Müdigkeit/ Erschöpfung, jeweils 20% berichten von Kopf- und Gliederschmerzen sowie von einer Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit.

Bei den Einzelimpfungen finden sich vor allem Schmerzen an der Injektionsstelle (63.8%), Müdigkeit/ Erschöpfung (19.2%), lokale Schwellung und Beeinträchtigung im Gebrauch des Impfarmes (jeweils 17%) sowie eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (14.9%) (s. Tabelle 26, Abbildung 25).

Im Vergleich der Kombination mit den beiden Einzelimpfungen bleibt das Nebenwirkungsspektrum erhalten, einzelne lokale (Rötung, Schwellung) und systemische Reaktionen (allgemeines Krankheitsgefühl, Kopf- und Gliederschmerzen und Müdigkeit/ Erschöpfung) treten geringfügig häufiger auf. Juckreiz, Fieber und Magen- Darmbeschwerden finden sich in der Gruppe der 2-fach Impfungen etwas seltener (s. Abbildung 25).

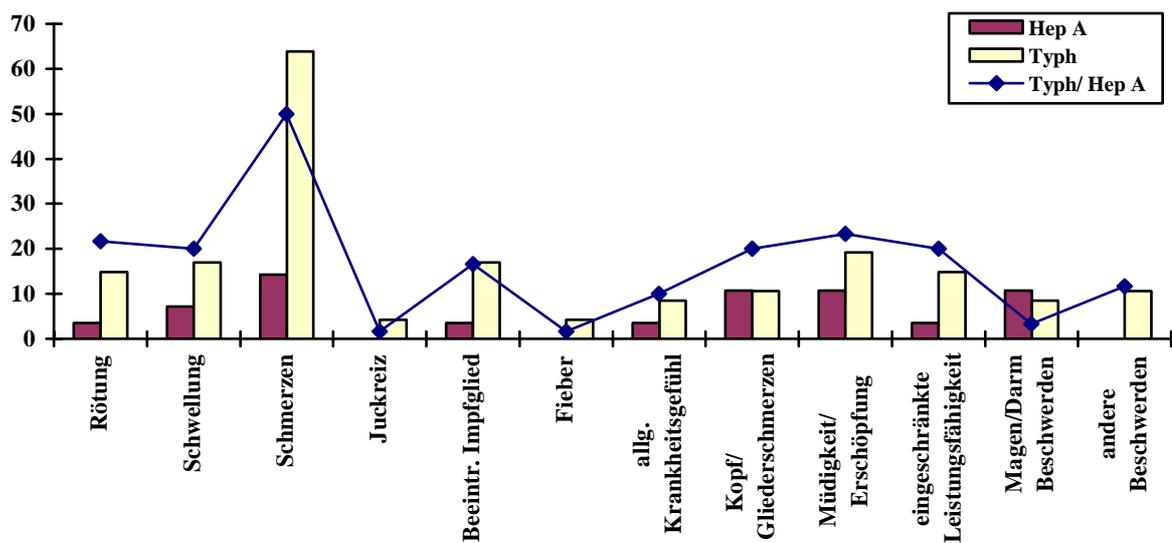
**Tabelle 25: Gruppencharakteristika der Typhus/ Hepatitis A Impfung, Hepatitis A Einzelimpfung und Typhus Einzelimpfung**

	Typh/ Hep A		Hepatitis A		Typhus	
	N	In %	N	In %	N	In %
Patienten	60		28		47	
Geschlecht Männlich	26	43.33	13	46.43	17	36.17
Weiblich	34	56.67	15	53.57	30	63.83
Alter jünger als 60 Jahre	60	100.0	25	89.29	38	80.85
60 Jahre und älter	0	0	3	10.71	9	19.15
Durchschnittsalter (J)		30.5		39.2		39.6
Patienten mit Allergien	22	36.67	8	28.57	20	42.55

**Tabelle 26: Vergleich der Nebenwirkungen (NW) der 2-fach Impfung Typhus/ Hepatitis A mit den Einzelimpfungen, Mehrfachnennungen der Symptome möglich**  
**E= Erwartete Mindestzahl an Patienten der 2-fach Gruppe mit der entsprechenden NW**

	Typh/ Hep A		Typhus		Hepatitis A		E (Xn)= n p
	N	In %	N	In %	N	In %	
NW insgesamt	41	68.33	34	72.34	9	32.14	43.40
Lokale NW	35	58.33	33	70.21	4	14.29	42.13
Rötung	13	21.67	7	14.89	1	3.57	8.93
Schwellung	12	20.00	8	17.02	2	7.14	10.21
Schmerzen	30	50.00	30	63.83	4	14.29	38.30
Juckreiz	1	1.67	2	4.26	0	0	2.56
Beeinträchtigung i. Gebrauch d. Impfgliedes	10	16.67	8	17.02	1	3.57	10.21
Systemische NW	24	40.00	16	34.04	7	25.00	20.42
Fieber	1	1.67	2	4.26	0	0	2.56
Allg. Krankheitsgefühl	6	10,00	4	8.51	1	3.57	5.11
Kopf/ Gliederschmerzen	12	20.00	5	10.64	3	10.71	6.43
Müdigkeit/ Erschöpfung	14	23.33	9	19.15	3	10.71	11.49
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	12	20.00	7	14.89	1	3.57	8.93
Magen/Darmbeschwerden	2	3.33	4	8.51	3	10.71	6.43
Andere Beschwerden	7	11.67	5	10.64	0	0	6.38

**Abbildung 25: Lokale und systemische Reaktionen auf die Typhus/ Hepatitis A (Typh/ Hep A) Simultanimpfung im Vergleich zu den entsprechenden Einzelimpfungen, Angaben in %**



#### 4.4.5 Gelbfieber/ Hepatitis A

Die Gruppe mit einer simultanen Gelbfieber/ Hepatitis A Impfung besteht aus 44 Patienten, mit geringen Unterschieden in den Gruppencharakteristika: Studienteilnehmer mit der 2-fach Impfung sind jünger, und häufiger männlich, als in den beiden Einzelimpfungsgruppen (s. Tabelle 27).

Die Nebenwirkungsrate bei der 2-fach Kombination beträgt 36.4%, 18.2% geben lokale und 29.6% systemische Reaktionen an. Am häufigsten (bei jeweils 15.9%) wird über Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit/ Erschöpfung und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit berichtet; 13.6% zeigen lokale Schmerzen. Die meistgenannten Nebenwirkungen der Einzelimpfungen sind Müdigkeit/ Erschöpfung (16.4%), Schmerzen an der Injektionsstelle (14.3%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit, lokale Rötung (jeweils 13.5%), Kopf- und Gliederschmerzen sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl (11.5%) (s. Tabelle 28).

Bei der Kombination der Impfungen treten im Vergleich zu den Einzelimpfungen lokale Symptome seltener auf; eine geringfügige Zunahme der Häufigkeit systemischer Reaktionen wird nur bei Kopf- und Gliederschmerzen und bei der Einschränkung der Leistungsfähigkeit beobachtet (s. Abbildung 26).

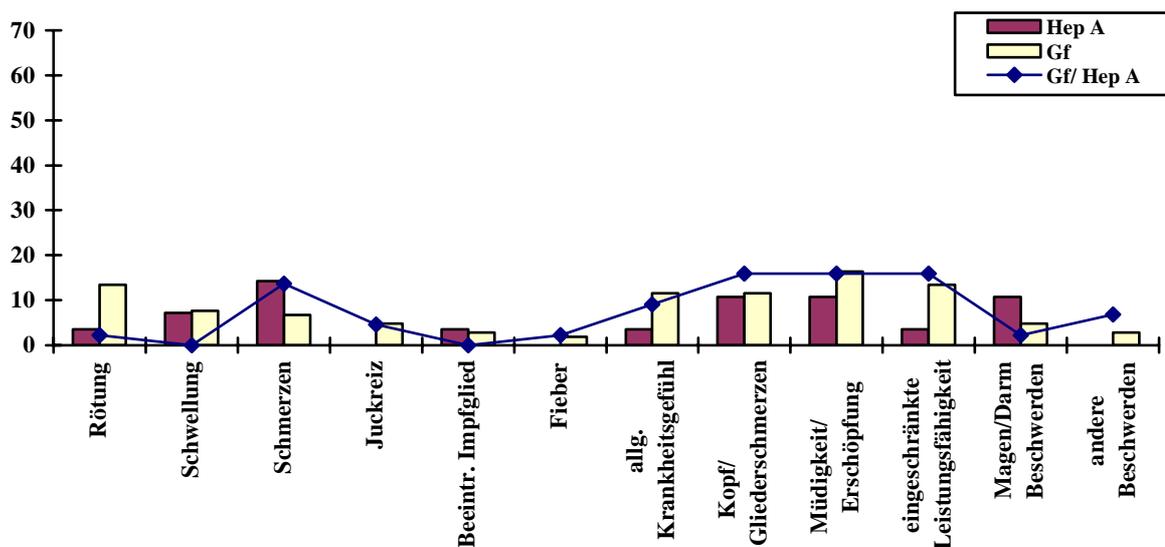
**Tabelle 27: Gruppencharakteristika der Gelbfieber/ Hepatitis A Impfung, Hepatitis A Einzelimpfung und Typhus Einzelimpfung**

	Gf/ Hep A		Gelbfieber		Hepatitis A	
	N	In %	N	In %	N	In %
Patienten	44		104		28	
Geschlecht Männlich	28	63.64	53	50.96	13	46.43
Weiblich	16	36.36	51	49.04	15	53.57
Alter Jünger als 60 Jahre	43	97.73	74	71.15	25	89.29
60 Jahre und älter	1	2.27	30	28.85	3	10.71
Durchschnittsalter (J)		33.1		45.5		39.2
Patienten mit Allergien	14	31.81	33	31.73	8	28.57

**Tabelle 28: Vergleich der Nebenwirkungen (NW) der 2-fach Impfung Gelbfieber/ Hepatitis A mit den Einzelimpfungen, Mehrfachnennungen der Symptome möglich**  
**E= Erwartete Mindestzahl an Patienten der 2-fach Gruppe mit der entsprechenden NW**

	Gf/ Hep A		Gelbfieber		Hepatitis A		E (Xn)= n p
	N	In %	N	In %	N	In %	
NW insgesamt	16	36.36	35	33.65	9	32.1	14.81
Lokale NW	8	18.18	20	19.23	4	14.29	8.64
Rötung	1	2.27	14	13.46	1	3.57	5.92
Schwellung	0	0	8	7.69	2	7.14	3.38
Schmerzen	6	13.64	7	6.73	4	14.29	6.29
Juckreiz	2	4.55	5	4.81	0	0	2.12
Beeinträchtigung i. Gebrauch d. Impfgliedes	0	0	3	2.88	1	3.57	1.58
Systemische NW	13	29.55	23	22.12	7	25.00	11
Fieber	1	2.27	2	1.92	0	0	0.85
Allg. Krankheitsgefühl	4	9.09	12	11.54	1	3.57	5.08
Kopf/ Gliederschmerzen	7	15.91	12	11.54	3	10.71	5.08
Müdigkeit/ Erschöpfung	7	15.91	17	16.35	3	10.71	7.19
Einschränkung der Leistungsfähigkeit	7	15.91	14	13.46	1	3.57	5.92
Magen/Darmbeschwerden	1	2.27	5	4.81	3	10.71	4.71
Andere Beschwerden	3	6.82	3	2.88	0	0	1.27

**Abbildung 26: Lokale und systemische Reaktionen auf die Gelbfieber/ Hepatitis A (Gf/ Hep A) Simultanimpfung im Vergleich zu den entsprechenden Einzelimpfungen, Angaben in %**



## 4.5 Einflussfaktoren auf die Tolerabilität von Impfungen

### 4.5.1 Anzahl der Impfungen

Die Gesamtstudienpopulation wird in Gruppen mit einer, zwei, drei und mehr als drei Impfungen aufgeteilt. Im Vergleich zu den Einzelimpfungen finden sich in den Charakteristika folgende signifikante Unterschiede: in der Gruppe mit drei Impfungen sind weniger Frauen und weniger Patienten älter als 60 Jahre. Die Gruppe mit zwei simultanen Impfungen hat ebenfalls weniger Patienten älter als 60 Jahre; ebenso die Gruppe mit mehr als drei Impfungen, wobei hier die Fallzahl für einen statistischen Vergleich zu klein ist. Signifikante Gruppenunterschiede bei den Angaben von Allergien bestehen nicht (s. Tabelle 5).

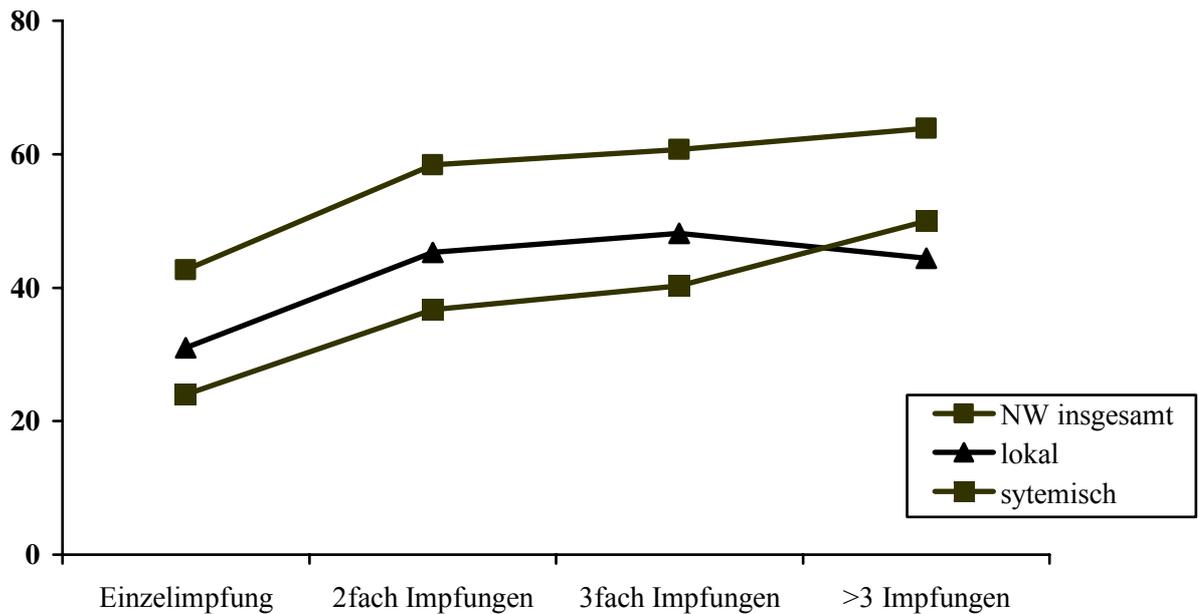
Werden die Nebenwirkungen abhängig von der Anzahl der erhaltenen Impfungen verglichen, so nehmen sie von 42.6% bei Einzelimpfungen bis auf 63.9% bei Patienten mit mehr als drei Impfungen zu. Unabhängig von der Anzahl der erhaltenen Impfungen (mit Ausnahme der Gruppe mit mehr als drei Impfungen) treten mehr lokale als systemische Reaktionen auf (s. Abbildung 27).

Im Vergleich zu Einzelimpfungen steigen bei 2-fach Impfungen die Nebenwirkungen signifikant an: dabei nehmen lokale Nebenwirkungen um 14.3% auf 45.3% zu ( $p < 0.001$ ), systemische Reaktionen zeigen einen Anstieg von 12.7% (24% auf 36.7%,  $p < 0.001$ ) (s. Abbildung 27, Tabelle 29).

Patienten mit drei simultanen Impfungen geben im Vergleich zu Einzelimpfungen eine signifikante Zunahme der Nebenwirkungen insgesamt, sowie der lokalen und systemischen Symptome an ( $p < 0.001$ , s. Tabelle 29). Vergleicht man 2-fach- mit 3-fach Impfungen so ist nur ein geringfügiger Anstieg der lokalen (+2.9% auf 48.2%,  $p = 0.4895$ , RR 1.06 [0.89; 1.29]) und systemischen (+3.6% auf 40.3%,  $p = 0.3784$ , RR 1.1 [0.89; 1.35]) Nebenwirkungen zu beobachten (s. Abbildung 27).

Die Patientengruppe mit drei und mehr Impfungen ( $n = 36$ ) zeigt mehr systemische (50%) als lokale (44.4%) Nebenwirkungen (s. Abbildung 27, Tabelle 29). Im Vergleich zu der Gruppe mit 3-fach Impfungen zeigt sich kein signifikanter Anstieg der systemischen Reaktionen wenn mehr als drei Impfungen simultan verabreicht werden ( $p = 0.2809$ , RR 1.24 [0.86; 1.79]).

**Abbildung 27: Frequenz der Nebenwirkungen (=NW) insgesamt, lokal und systemisch im Vergleich mit steigender Anzahl der Impfungen, in %**  
**signifikant Anstieg der NW (2-fach- vs. Einzelimpfung);**  
**nicht signifikanter Anstieg der NW (3-fach- vs. 2-fach-, und >3 vs. 3-fach Impfungen)**



**Tabelle 29: Frequenz der Nebenwirkungen (NW) insgesamt, lokal und systemisch im Vergleich mit der Anzahl der simultan erhaltenen Impfungen (1= Einzelimpfung, 2= 2-fach Impfung, 3= 3-fach Impfung, >3= mehr als 3 Impfungen, >1= Mehrfachimpfung); Relatives Risiko im Vergleich zu Einfachimpfung**

Anzahl der Impfung	Anzahl der Patienten	NW insgesamt		Lokale NW		Systemische NW	
		N (%)	RR (95% KI) Mehrfach vs. Einzelimpfung	N (%)	RR (95% KI) Mehrfach vs. Einzelimpfung	N (%)	RR (95% KI) Mehrfach vs. Einzelimpfung
1	258	110 (42.6)	1	80 (31.0)	1	62 (24.0)	1
2	550	321 (58.4)	1.37 (1.17; 1.60)	249 (45.3)	1.46 (1.19; 1.79)	202 (36.7)	1.53 (1.20; 1.95)
3	191	116 (60.7)	1.42 (1.19; 1.71)	92 (48.2)	1.55 (1.23; 1.96)	77 (40.3)	1.68 (1.27; 2.21)
>3	36	23 (63.9)	1.50 (1.13; 1.99)	16 (44.4)	1.43 (0.95; 2.16)	18 (50.0)	2.08 (1.41; 3.08)
>1	777	460 (59.2)	1.39 (1.19; 1.62)	357 (46.0)	1.48 (1.22; 1.81)	297 (38.2)	1.59 (1.26; 2.01)

KI= Konfidenzintervall

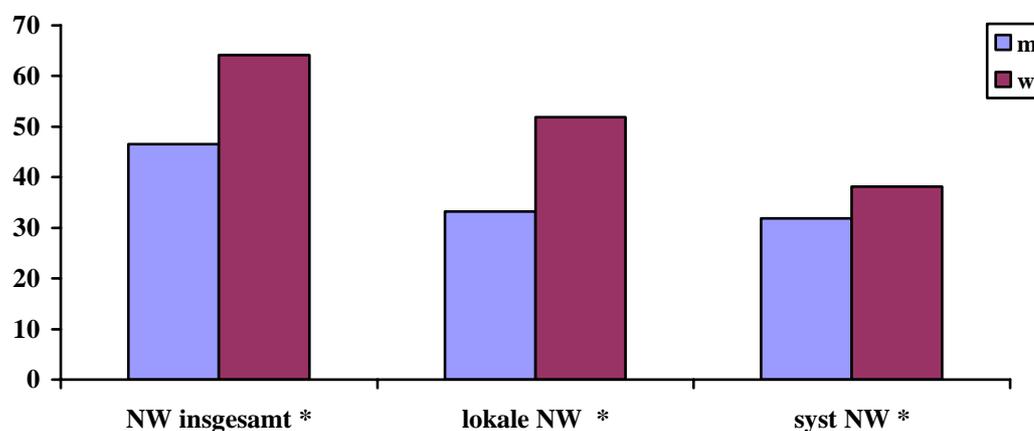
Mantel-Haenszel-Test

#### 4.5.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung in der Gesamtstudienpopulation ist mit 51.8% Männern und 48.2% Frauen ausgeglichen. Studienteilnehmer der Mehrfachimpfgruppe sind signifikant häufiger männlichen Geschlechts, als Probanden mit Einzelimpfungen ( $p=0.01$ , s. Tabelle 10). Das relative Risiko bei Mehrfachimpfungen Nebenwirkungen zu bekommen ist erhöht, auch wenn nach dem Geschlecht adjustiert wird (s. Tabelle 11). Es soll die Frage erörtert werden, ob es generell Unterschiede in der Beobachtung von Nebenwirkungen bei Männern und Frauen gibt. Dazu werden die Nebenwirkungen getrennt nach dem Geschlecht analysiert und mit dem Mantel Haenszel Test auf Signifikanz untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass Frauen deutlich mehr Reaktionen angeben. Insgesamt berichten 63.1% der Frauen und 45.7% der Männer von Nebenwirkungen ( $p<0.001$ ). Frauen zeigen signifikant mehr lokale (51.1% vs. 32.8%,  $p<0.001$ ) und systemische Reaktionen (36.9% vs. 30.6%,  $p=0.0328$ , s. Abbildung 28). Frauen empfinden die Einschränkung bei anstrengenden (23.3% vs. 16.2%,  $p=0.0013$ ) und alltäglichen Belastungen (12.8% vs. 9%,  $p=0.0453$ ) signifikant häufiger. Eine Betrachtung der Stärke der Reaktionen zeigt, dass Frauen signifikant mehr Nebenwirkungen angeben als Männer (53.3% vs. 38.6%,  $p<0.0001$ ); mittlere und starke Nebenwirkungen finden sich bei beiden Geschlechtern selten (s. Tabelle 30).

**Abbildung 28: Frequenz der Nebenwirkung insgesamt, lokal und systemisch  
Männer (m=536) im Vergleich zu Frauen (w=499), Angaben in %  
\*= p signifikant, s. Tabelle 30**



**Tabelle 30: Frequenz der Nebenwirkungen (NW) insgesamt (Stärke I- III), lokal und systemisch, Männern und Frauen im Vergleich  
Mehrfachnennung lokaler und systemischer Nebenwirkungen möglich**

	Männer N=536		Frauen N=499		p- Wert	RR (95 % KI)
	N	In %	N	In %		
NW insgesamt	245	45.71	315	63.13	<0.0001	1.38 (1.23; 1.55)
Grad I	207	38.62	266	53.31	<0.0001	1.38 (1.21; 1.58)
Grad II	27	5.04	29	5.81	0.5824	1.15 (0.69; 1.92)
Grad III	2	0.37	5	1.0	0.2176	2.69 (0.52; 13.78)
o.A.	9	1.68	15	3.01	0.1566	1.79 (0.79; 4.05)
Lokale NW	176	32.84	255	51.10	<0.0001	1.56 (1.34; 1.81)
System NW	164	30.60	184	36.87	0.0328	1.21 (1.02; 1.43)
Beeinträchtigung bei anstr. Tätigkeit	87	16.23	116	23.25	0.0013	0.66 (0.52; 0.85)
Beeinträchtigung bei alltägl. Tätigkeit	48	8.96	64	12.83	0.0453	1.43 (1.01; 2.04)

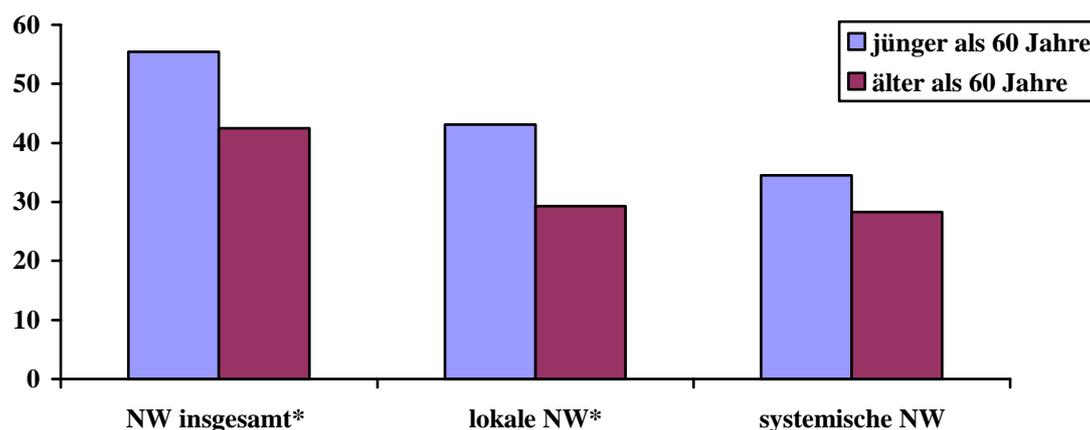
Mantel-Haenszel Test

### 4.5.3 Alter

Die Gesamtstudiengruppe hat einen Altersdurchschnitt von 37.5 Jahren mit einer Standardabweichung von 13.3 Jahren. Der jüngste Patient ist 18, der älteste 85 Jahre alt. Die Gesamtgruppe wird in Patienten über (10.2%) und unter 60 Jahre (89.8% der Studienteilnehmer) aufgeteilt, was die Betrachtung von Nebenwirkungen in verschiedenen Altersgruppen erlaubt.

Bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, finden sich weniger Nebenwirkungen als bei den jüngeren Studienteilnehmern; signifikant ist dieser Unterschied bei den Reaktionen insgesamt (55.4% vs. 42.5%,  $p=0.0111$ ) sowie den lokalen Reaktionen (43.1% vs. 29.3%,  $p=0.0036$ ). Systemische Nebenwirkungen werden bei 28.3% der Patienten über 60 Jahre und bei 34.5% der Patienten unter 60 Jahren beobachtet ( $p=0.2055$ ) (s. Abbildung 29). Insgesamt haben Probanden unter 60 Jahren mehr Nebenwirkungen, sie geben signifikant mehr leichte Nebenwirkungen (Grad I) an (47.3% vs. 33%,  $p=0.0053$ ), bei den selten auftretenden Reaktionen Grad II und III zeigen sich keine Unterschiede in den beiden Altersgruppen. Patienten über 60 Jahre fühlen sich deutlich weniger bei anstrengenden (11.3% vs. 20.8%,  $p=0.0207$ ) wie auch alltäglichen Tätigkeiten (4.7% vs. 11.7%,  $p=0.0289$ ) beeinträchtigt (s. Tabelle 31).

**Abbildung 29: Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) insgesamt, lokal und systemisch abhängig vom Alter, N=1035, Angaben in %**  
**Patienten jünger als 60 Jahre (N=929); Patienten älter als 60 Jahre (N=106)**  
 \*= p signifikant, s. Tabelle 31



**Tabelle 31: Gesamtgruppe aufgeteilt in Patienten 60 Jahre und älter, und unter 60 Jahre**  
**Frequenz der Nebenwirkungen (NW) insgesamt (Stärke I- III), lokal und systemisch**  
**Mehrfachnennung lokaler und systemischer Nebenwirkungen möglich**

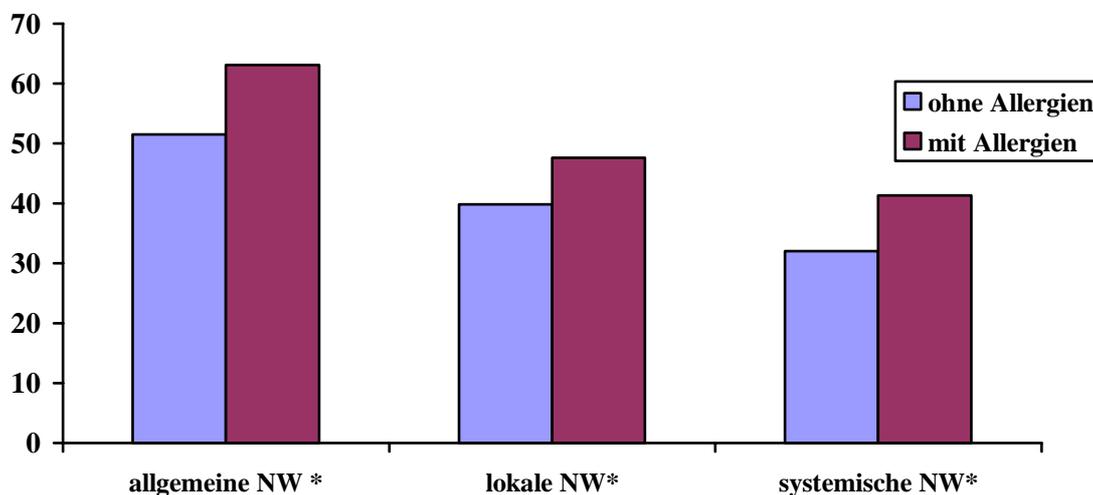
	Jünger als 60J N=929		Älter als 60J N=106		p	RR
	N	In %	N	In %		
NW insgesamt	515	55.44	45	42.45	0.0111	1.31 (1.04; 1.64)
Grad I	439	47.26	35	33.02	0.0053	1.43 (1.08; 1.89)
Grad II	48	5.17	8	7.55	0.3050	0.68 (0.33; 1.41)
Grad III	7	0.75	0	0	-	-
o.A.	21	2.26	2	1.89	0.8048	1.2 (0.28; 5.04)
Lokale NW	400	43.06	31	29.25	0.0036	1.47 (1.09; 2.00)
Syst. NW	320	34.45	30	28.30	0.2055	1.22 (0.89; 1.67)
Beeinträchtigung bei anstr. Tätigkeit	193	20.78	12	11.32	0.0207	1.84 (1.06; 3.17)
Beeinträchtigung bei alltägl. Tätigkeit	109	11.73	5	4.72	0.0289	2.49 (1.04; 5.96)

Mantel- Haenszel Test

#### 4.5.4 Allergien

In der Gesamtstudienpopulation geben 317 Patienten (30.6%) Allergien an. Im Vergleich zu Personen ohne Allergien berichten Studienteilnehmer mit allergischen Reaktionen in der Anamnese signifikant häufiger über Impfnebenwirkungen: 63.1% haben insgesamt Nebenwirkungen (vs. 51.5%,  $p=0.0006$ ), 41.3% (vs. 32.0%,  $p=0.0039$ ) berichten über systemische und 47.6% (vs. 39.8%,  $p=0.0192$ ) über lokale Symptome (s. Abbildung 30). Betrachtet man die Stärke der Nebenwirkungen, so geben Patienten mit vorbestehenden Allergien signifikant mehr leichte Reaktionen an (53.0% vs. 42.5%,  $p=0.0018$ ), dagegen unterscheidet sich die Häufigkeit der Reaktionen Grad II und III nicht von Patienten ohne Allergieanamnese ( $p=0.3961$  und  $p=0.9058$ ). Signifikanz besteht bei Angaben über eine Beeinträchtigung bei anstrengenden Tätigkeiten: 25.9% der Patienten mit Allergieanamnese berichten über eine Einschränkung, bei Patienten ohne Allergievorgeschichte sind es 17.7% ( $p=0.0025$ ). Ein Unterschied in der Einschränkung bei allgemeinen Tätigkeiten lässt sich nicht beobachten (14.1% vs. 16.0%,  $p=0.7219$ , s. Tabelle 32).

**Abbildung 30: allgemeine, lokale und systemische Nebenwirkungen**  
**Patienten mit Allergien vs. Patienten ohne Allergien, (N=1035)**  
 \*p= signifikant, s. Tabelle 32



**Tabelle 32: Frequenz der Nebenwirkungen (NW) insgesamt (Stärke I- III), lokal und systemisch, Mehrfachnennung lokaler und systemischer Nebenwirkungen möglich, Patienten mit Allergien im Vergleich zu Patienten ohne Allergien, N=1035**

	Mit Allergie N=317		Ohne Allergie N=718		p- Wert	RR (95 % KI)
	N	In %	N	In %		
NW insgesamt	200	63.09	370	51.53	0.0006	1.22 (1.10; 1.37)
Grad I	168	53.0	305	42.48	0.0018	1.25 (1.06; 1.43)
Grad II	20	6.31	36	5.01	0.3961	1.26 (0.74; 2.14)
Grad III	2	0.63	5	0.69	0.9058	0.91 (0.10; 4.65)
o.A.	3	0.95	31	4.32	-	-
Lokale NW	151	47.63	286	39.83	0.0192	1.20 (1.03; 1.38)
System. NW	131	41.32	230	32.03	0.0039	1.29 (1.09; 1.53)
Beeinträchtigung bei anstr. Tätigkeit	82	25.87	127	17.69	0.0025	1.46 (1.15; 1.87)
Beeinträchtigung bei alltägl. Tätigkeit	48	14.14	115	16.02	0.7219	0.95 (0.69; 1.29)

M-H Chi Quadrat Test

## 5 Diskussion

Anlass für die Durchführung dieser Studie „Tolerabilität von Impfstoffkombinationen bei der Immunisierung von Reisenden“ sind erhebliche Veränderungen in der Reisetouristik. Bis vor einigen Jahren waren Reisen in tropische Gebiete relativ selten, sie wurden lange im Voraus geplant und es bestand ausreichend Zeit sich auch in medizinischer Hinsicht darauf vorzubereiten. Dadurch hatte der Arzt die Möglichkeit die erforderlichen Impfungen über einen längeren Zeitraum aufzubauen.

Der in den letzten Jahren zunehmende Trend zu „last minute Reisen“, bei denen zwischen Reisebuchung und Reiseantritt oft nur wenige Tage liegen, dehnt sich mittlerweile immer mehr auf tropische Ziele aus. Reisende kommen sehr kurzfristig in die Impfabulanz zur Beratung und benötigen für einen ausreichenden Impfschutz häufig mehrere Impfungen. Die Praxis hat gezeigt, dass mehrere simultan verabreichte Impfungen eine gute Verträglichkeit haben, doch gibt es zu dieser Problematik keine aktuellen Daten. Diese auf Fragebögen basierende Studie wurde durchgeführt, um Antworten auf folgende Fragen zu ermöglichen, und damit die Akzeptanz von Reiseimpfungen zu erhöhen.

- Wie verhalten sich Tolerabilität und Nebenwirkungen bei simultaner Verabreichung mehrerer Impfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen?
- Gibt es Gruppen, die ein höheres Risiko haben Nebenwirkungen zu entwickeln?

### 5.1 Studiendesign und Methodik

Während der Impfsprechstunde in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Klinikums Innenstadt der LMU München wurden 1183 gesunde Studienteilnehmer rekrutiert, die eine oder gleichzeitig mehrere (an verschiedenen Injektionsstellen) Impfungen erhielten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen jünger als 18 Jahre, und die innerhalb zwei Wochen vor ihrem Besuch in der Impfsprechstunde Impfungen erhalten hatten (um sicher zu gehen, dass sich die Nebenwirkungen auf die aktuelle/n Impfung/en beziehen). Ein weiteres Ausschlusskriterium waren Reisen länger als zwei Monate oder innerhalb der folgenden zehn Tage nach der Impfung, um die umgehende

Rücksendung des Fragebogens sicher zu stellen. Jeder Studienteilnehmer erhielt einen Fragebogen zu den Nebenwirkungen, der den Zeitraum von der Impfung bis 7 Tage danach umfasst. Die lokalen und systemischen Nebenwirkungen wurden nach Dauer und Zeitpunkt des Auftretens erfasst, bei systemischen Reaktionen konnte zusätzlich die subjektiv empfundene Stärke auf einer Ordinalskala von 1 (leicht) bis 5 (schwer) angegeben werden. Der Beobachtungszeitraum und die Symptome wurden so gewählt, dass sie nach Möglichkeit mit vorhandenen Studien vergleichbar sind.

Die Beurteilbarkeit der Daten ist dadurch eingeschränkt, dass die Angaben der Nebenwirkungen auf der subjektiven Beobachtung der Patienten basieren. Eine Wiedervorstellung zur Objektivierung der Angaben ist bei der großen Anzahl an Studienteilnehmern nicht möglich. Um die Qualität der Daten zu gewährleisten, wurde anstatt einer telefonischen Befragung die schriftliche Bewertung in Form eines Fragebogens, der den Teilnehmern ausgehändigt wurde, bevorzugt. Dabei wurde auf ein zeitnahes Ausfüllen und Rücksenden des Fragebogens Wert gelegt. Bereits bei der Aufklärung wurden die Teilnehmer angehalten, innerhalb des vorgegebenen Beobachtungszeitraumes Nebenwirkungen sofort zu notieren und den Fragebogen zur Auswertung zurück zu senden. Bei Studien in dieser Größenordnung wird die Datenerfassung üblicherweise mit Fragebögen durchgeführt; daher ist der Vergleich der Ergebnisse mit vorhandenen Studien möglich.

## **5.2 Auswertung**

Die Gesamtstudienpopulation wurde jeweils nach Anzahl der erhaltenen Impfungen in Gruppen eingeteilt (Einzelimpfung, 2-fach Impfung, 3-fach Impfung und mehr als drei Impfungen) und getrennt analysiert. Patienten mit Einzelimpfungen bilden die Vergleichsgruppe und wurden sowohl insgesamt, als auch nach den einzelnen Impfungen getrennt ausgewertet. Fünf verschiedene Einzelimpfungen wurden in dieser Studie analysiert: Gelbfieber-, Hepatitis AB-, Typhus-, Hepatitis B- und Hepatitis A Impfung.

Kombinationsimpfstoffe, die in einer Injektion verabreicht werden, wie Hepatitis AB (Hep AB), Tetanus/ Diphtherie/ Polio (TdIPV) sowie Tetanus/ Diphtherie (Td) wurden wie eine Einzelimpfung behandelt. In allen Gruppen wurden Nebenwirkungen insgesamt

(allgemeines Auftreten von Nebenwirkungen), sowie Frequenz und Symptome der lokalen und systemischen Reaktionen betrachtet. Die subjektiven Angaben (über Nebenwirkungen) wurden abhängig von Typ, Dauer und Stärke in leichte (Grad I), mittlere (Grad II) und starke Reaktionen (Grad III) eingeteilt, um sie objektiv miteinander vergleichen zu können. Die Fragebögen wurden in eine Microsoft Access Datenbank eingegeben und zur weiteren Analyse Abfragen erstellt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0.05$  festgelegt und mit dem Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test signifikante Merkmals- und Gruppenunterschiede überprüft.

Die Frequenz der Nebenwirkungen der simultanen 2-fach Impfungen wurde mit der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Einzelimpfungen verglichen. Mit Hilfe der Binomialverteilung wurde jeweils die erwartete Anzahl an Patienten der 2-fach Impfungsgruppe berechnet, die bei Verabreichung einer Einzelimpfung ein bestimmtes Symptom bekommen werden. Für diese Berechnung wurde jeweils die höhere Wahrscheinlichkeit des Symptoms der beiden Einzelimpfungen angenommen. Diese Anzahl ist die Basis, um den Einfluss einer simultanen zweiten Impfung auf die Häufigkeit des Symptoms zu beurteilen.

### **5.3 Allgemeine Ergebnisse**

Insgesamt nahmen 1183 Patienten an dieser Studie teil. Die hervorragende Antwortrate von 87.5% (1035 Patienten) wurde vorwiegend durch Verteilung von vorfrankierten Rücksendeumschlägen während der Erfassung der Studienteilnehmer erreicht. Ein konsequentes Telefonmanagement bei Überschreitung des Beobachtungszeitraumes führte zu einer weiteren Verbesserung der Rücklauftrate. Durch die hohe Antwortrate kann davon ausgegangen werden, dass die Daten repräsentativ für die rekrutierte Studienpopulation sind.

Die Gesamtstudienpopulation besteht aus 1035 Patienten, die sich entsprechend der Anzahl der Impfungen in 258 Patienten mit Einzelimpfungen, 550 mit 2-fach Impfungen, 191 mit 3-fach Impfungen und 36 mit mehr als drei Impfungen aufteilt. Insgesamt wurden 13 verschiedene Impfstoffe und 2078 Impfdosen verwendet (dies entspricht im Durchschnitt zwei Impfungen pro Patient). Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe ist 37.5 Jahre, der

jüngste Patient ist 18, der älteste 85 Jahre alt. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen: 48.2% der Patienten sind weiblich, 51.8% männlich. Allergien wurden von 30.6% der Patienten angegeben; eine Kontrolle des Allergiepasses erfolgte nicht. Die Prävalenz von Allergien in der Gesamtstudienpopulation entspricht Schätzungen der GFS (Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit), die in der Bundesrepublik Deutschland von 24- 32 Millionen Menschen (ca. 30- 40% der Bevölkerung) mit einer allergischen Vorbelastung ausgeht.<sup>52</sup>

Die Verteilung der Geschlechter ist in allen Untergruppen, mit Ausnahme der Gruppe der Probanden mit drei Impfungen mit signifikant weniger Frauen ( $p=0.0054$ ), relativ ausgeglichen. Signifikante Unterschiede ergeben sich weiterhin bezüglich der Probanden älter als 60 Jahre: sowohl bei den 2-fach ( $p<0.0001$ ) als auch den 3-fach Impfungen ( $p=0.0020$ ) sind sie unterrepräsentiert. Ähnliche Verteilungsunterschiede sind auch in der Gruppe mit mehr als drei Impfungen festzustellen, ein statistischer Vergleich ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich. Bei den Angaben von Allergien unterscheiden sich die Gruppen nicht.

## **5.4 Nebenwirkungen bei Einzelimpfungen**

Die in der Gesamtgruppe der Einzelimpfungen auftretenden Nebenwirkungen werden mit Nebenwirkungsraten bei Probanden mit unterschiedlicher Anzahl von Mehrfachimpfungen verglichen. Zusätzlich werden die Nebenwirkungen der einzelnen Impfungen getrennt analysiert, um sie mit vorhandenen Studiendaten zu vergleichen zu können.

258 Probanden erhalten eine Einzelimpfung, davon sind 45.3% männlichen und 54.7% weiblichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren. Die Nebenwirkungsrate beträgt 42.6%; 31.0% zeigen lokale und 24% systemische Reaktionen. Am häufigsten werden Schmerzen (22.9%), Rötung (10.5%) und Schwellung (8.9%) an der Injektionsstelle genannt, systemisch finden sich vor allem Müdigkeit/ Erschöpfung (14.0%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (10.9%) und Kopf- und Gliederschmerzen (10.5%). Die Studie von Falvo und Horowitz<sup>5</sup> zeigt für die Gruppe der Einzelimpfungen ähnliche Ergebnisse: dabei finden sie etwas häufiger lokale Reaktionen (45.2% vs. 31%), systemische Nebenwirkungen mit gleicher Frequenz (25.1% vs. 24%).

Insgesamt kann bei allen Einzelimpfungen von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden. Die geringste Nebenwirkungsrate beobachten Studienteilnehmer aus der Gruppe der Hepatitis A-, Gelbfieber- und Hepatitis AB Impfung, gute Verträglichkeit besteht auch für die Hepatitis B Impfung. Die Typhus Einzelimpfung zeigt mehr lokale Nebenwirkungen, ist insgesamt dennoch gut verträglich. Zusammenfassend zeigen die Daten der Einzelimpfungen eine mit vorhandenen Studien vergleichbare Tolerabilität.

#### **5.4.1 Gelbfieber (Stamaril®) Einzelimpfung**

Die Gelbfieberimpfung kann nach Auswertung der Ergebnisse als gut verträglich eingestuft werden. Diese Studie zeigt bei einem Altersdurchschnitt der Impflinge von 46 Jahren und ausgeglichener Geschlechterverteilung selten lokale (19.2%) und systemische (22.1%) Nebenwirkungen: als häufigstes Symptom werden Müdigkeit/ Erschöpfung (16.4%), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Rötung der Injektionsstelle (bei jeweils 13.5%) beobachtet; Schwellung (7.7%) und Schmerzen (6.7%) an der Injektionsstelle treten selten auf. Mit Ausnahme von einer 25-jährigen Studienteilnehmerin, die einen Migräneanfall begleitet von allgemeinen Myalgien vier Tage nach der Impfapplikation protokolliert, sind die Impfreaktionen leicht und vorübergehend. Die Daten sind mit vorhandenen Studien zur Verträglichkeit vergleichbar. Diese zeigen bei 10- 30% während der ersten Tage nach der Impfung leichte systemische Nebenwirkungen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung<sup>39 41</sup>.

Da für ältere Personen höhere Risiken schwerwiegender Impfreaktionen diskutiert werden,<sup>39 41 53</sup> wurden die Nebenwirkungen abhängig vom Alter betrachtet: Studienteilnehmer älter als 65 Jahre geben im Vergleich zur Altersgruppe unter 65 Jahre nur geringfügig mehr allgemeine (+7.9%, p=0.5) und systemische (+11%, p=0.28) Nebenwirkungen an. Frauen berichten insgesamt über häufigere Reaktionen, die Unterschiede sind jedoch nur bei lokalen Symptomen (27.5% vs. 11.3%, p=0.0379) signifikant. Philipps et al<sup>6</sup> beschreibt bei Frauen signifikant höhere Nebenwirkungsraten leichter und mittelschwerer Intensität. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Stärke der Reaktionen wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Weitere Literatur bezüglich Verträglichkeitsunterschiede bei den Geschlechtern liegt nicht vor.

Insgesamt zeigt die Studie eine gute Verträglichkeit der Gelbfieberimpfung bei nur wenig systemischen und lokalen Nebenwirkungen. Schwere Impfreaktionen treten äußerst selten

auf und wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Die Gelbfieberimpfung kann gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreicht werden.<sup>39 41</sup> Es wurde gezeigt, dass dabei die Immunogenität der Gelbfieberimpfung nicht beeinträchtigt wird<sup>54 55 56 57</sup>. Trotz der in der Literatur beschriebenen schweren Impfreaktionen<sup>42 44 45</sup>, wird die Impfempfehlung der WHO beibehalten<sup>43</sup>; solange kein sicherer Impfstoff zur Verfügung steht bleibt „die 17D Gelbfieberimpfung (..) das geringste von mehreren Risiken, die jeder Tropenreisende auf sich nehmen muss“<sup>58</sup>.

#### **5.4.2 Hepatitis AB (Twinrix®) Einzelimpfung**

Die Gruppe mit einer Hepatitis AB Impfung besteht aus 49 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 37 Jahren und einer relativ ausgeglichenen Geschlechterverteilung (41% Männern, 59% Frauen). Im Rahmen dieser Studie lässt sich eine gute Verträglichkeit der Impfung feststellen. Es finden sich fast ausschließlich leichte Nebenwirkungen, nur 6% der Patienten berichten von mittelschweren Reaktionen. Insgesamt haben 36.7% der Patienten mit einer Twinrix® Impfung Nebenwirkungen, sie berichten geringfügig über mehr systemische (24.5%) als lokale Reaktionen (22.5%). Dennoch findet sich, wie in vorhandenen Studien, als häufigstes Symptom Schmerzen an der Injektionsstelle (18.4%), 12.2% berichten über Kopf- und Gliederschmerzen, jeweils 10.2% der Patienten geben ein allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit/ Erschöpfung, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Magen-/ Darmbeschwerden an. Werden Nebenwirkungen nach Geschlechtern differenziert, zeigen Frauen signifikant mehr Impfreaktionen (48.3% vs. 20%, p=0.0458).

In vorliegenden Studien zu Twinrix® können keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Frequenz der Nebenwirkungen gefunden werden. Die Tolerabilität der Hepatitis AB Impfung in dieser Studienpopulation ist verglichen mit vorhandenen Studien geringfügig besser. Diese zeigen bei 50- 67.5% der Patienten nach einer Twinrix® Impfung Nebenwirkungen, mit deutlich häufiger lokalen als systemischen Reaktionen. Am häufigsten werden Schmerzen (34.7- 60.8%) und Rötung (1.3- 33.2%) der Injektionsstelle, Müdigkeit (6.1- 31.7%) und Kopfschmerzen (2.4- 25.4%) genannt. Seltener finden sich Schwellungen an der Injektionsstelle (4.7- 20%) und allgemeine Reaktionen, wie Magen-/ Darmbeschwerden (2.5- 8.9%) und Fieber (0.8- 4.8%)<sup>13 29</sup>.

Die Kombinationsimpfung Hepatitis A und B zeigt die gleiche Immunogenität und Tolerabilität wie die Einzelimpfungen, wobei geringere Kosten bei reduzierten Impfapplikationen (5- 6 Einzelimpfungen gegenüber 3 Hepatitis AB Injektionen) entstehen<sup>13 28 29</sup>. Es wurde bereits gezeigt, dass Hepatitis AB auch bei gleichzeitiger Verabreichung mit einer Typhus Impfung effektiv ist.<sup>29 59</sup>

#### **5.4.3 Hepatitis A (Havrix 1440®) Einzelimpfung**

Insgesamt ist die Havrix 1440® Impfung sehr gut verträglich. Vorhandene Studien geben als häufigste Reaktion Schmerzen an der Injektionsstelle an (56%), systemische Symptome wie Kopfschmerzen (14%), Schwindel (7%) und Fieber werden weitaus seltener beschrieben. Schwere Impfreaktionen wurden im Zusammenhang mit der Havrix 1440® Impfung nicht festgestellt<sup>24 60</sup>.

Die Gruppe der Hepatitis A Einzelimpfung besteht aus 28 Patienten mit einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung (46% sind männlich, 54% weiblich) und einem durchschnittlichen Alter von 39 Jahren. Die Daten dieser Studie zeigen im Vergleich mit vorhandenen Studien lokal eine bessere, bei den systemischen Nebenwirkungen eine vergleichbar gute Tolerabilität: 14.3% geben lokale Schmerzen, jeweils 10.7% Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit/ Erschöpfung sowie Magen-/ Darmbeschwerden und 7.1% Schwellungen an der Injektionsstelle an. Die in dieser Studie signifikant höheren Angaben von systemischen Nebenwirkungen bei Frauen (26.7% vs. 15.4%, p=0.0476) wurden in bisherigen Studien nicht beschrieben. Hepatitis A Impfung kann gleichzeitig mit anderen Reiseimpfungen verabreicht werden, dabei wird die Immunogenität und Tolerabilität der Impfung nicht beeinträchtigt.<sup>24 25 60 61 62 63 64</sup>

#### **5.4.4 Hepatitis B (Engerix B®) Einzelimpfung**

Im Vergleich zu früheren Studien hat sich die Verträglichkeit der Engerix B® Impfung verbessert. Seit ihrer Markteinführung (1986) wurde ein System zur Meldung von Unverträglichkeitsreaktionen eingerichtet. Bei weltweit 500 Millionen Impfungen wurden über 19.931 Nebenwirkungen berichtet. Darunter sind hauptsächlich lokale Reaktionen (Schmerzen 3- 29%, Rötung oder Schwellung ca. 3%), systemische Reaktionen wie Fieber

(1- 6%) oder Kopfschmerzen (3%) treten seltener auf<sup>12 65</sup>. Insgesamt ist die Impfung sehr gut verträglich.

Die Vergleichsgruppe der Engerix B® Einzelimpfung besteht aus 46.7% Männern und 53.3% Frauen. Im Rahmen dieser Studie wurden geringfügig häufiger Nebenwirkungen als in früheren Studien beobachtet<sup>12 65</sup>. Da alle Reaktionen dem Schweregrad I (leicht) entsprechen, kann trotzdem von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden.

40% der Studienteilnehmer berichten über lokale Reaktionen, 30% geben Schmerzen und jeweils 10% Rötung und Schwellung der Injektionsstelle an. 13.3% der Probanden haben systemische Nebenwirkungen, am häufigsten werden Müdigkeit/ Erschöpfung (6.7%), Kopf- und Gliederschmerzen sowie eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (3.3%) genannt. Frauen beobachten signifikant mehr Impfreaktionen insgesamt (68.6% vs. 21.4%,  $p=0.0039$ ), sowie geringfügig mehr lokale und systemische Reaktionen. Im Zusammenhang mit der Hepatitis B Impfung wurde in bisherigen Studien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt.

#### 5.4.5 Typhus (Typhim Vi®) Einzelimpfung

Angaben über Nebenwirkungen zur Typhim Vi® Impfung variieren in der Literatur. Im Rahmen dieser Studie wurden bei der Typhim Vi® die meisten Nebenwirkungen beobachtet. Vor allem bei lokalen Schmerzen zeigen sich deutlich mehr Reaktionen im Vergleich zu den anderen Einzelimpfungen (63.8% vs. 6.7- 30%). Insgesamt kann dennoch von einer allgemein guten Verträglichkeit ausgegangen werden. Die Gruppe der Typhus Einzelimpfung besteht aus 47 Probanden (Durchschnittsalter 40 Jahre), 63.8% davon sind weiblichen Geschlechts (30 Probanden). Schmerzen an der Injektionsstelle wurden mit 63.8% deutlich häufiger als in anderen Studien angegeben (17%).<sup>22</sup> Weitere Impfnebenwirkungen sind mit den Angaben in der Literatur (Werte in Klammern) vergleichbar: 19.1% der Patienten geben Müdigkeit/ Erschöpfung (15%), 10.6% Kopf- und Gliederschmerzen (1.5- 15%), 8% Magen-/ Darmbeschwerden (10%) und 4.3% Fieber (1- 18%) an. In dieser Studie wurde kein Fall von schweren Impfreaktionen festgestellt (bis 7% in der Literatur).<sup>17 21 22</sup> Die Typhus Vi® Impfung kann gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreicht werden, ohne negative Beeinträchtigung der Immunogenität.<sup>54 61 66</sup>

<sup>67</sup> Frauen geben sowohl insgesamt (86.7% vs. 47.1%,  $p=0.0039$ ), als auch bei den lokalen Reaktionen (83.3% vs. 47.1%,  $p=0.0097$ ) signifikant häufiger Beschwerden an. In der

Literatur lässt sich diese Beobachtung nicht belegen. Der höhere Frauenanteil (63.8%), oder die Überrepräsentanz von Allergikern in der Typhusgruppe (42.5%), könnten eine Erklärung für die, im Vergleich zu den anderen Einzelimpfungen insgesamt etwas schlechtere Verträglichkeit sein.

## **5.5 Nebenwirkungen bei Mehrfachimpfungen**

### **5.5.1 Gruppencharakteristika**

Für den Vergleich Mehrfachimpfungen mit Einzelimpfungen werden die Gruppencharakteristika (Alter, Geschlecht und Allergien) in beiden Gruppen betrachtet: Patienten mit Mehrfachimpfungen sind signifikant häufiger männlichen Geschlechts, und jünger als 60 Jahre. Die Allergiehäufigkeit ist in beiden Vergleichsgruppen gleich. Die stratifizierte Mantel Haenszel Analyse zeigt, dass trotz der signifikanten Unterschiede in den Gruppencharakteristika, die Ergebnisse dadurch nicht beeinflusst werden. Das relative Risiko für Patienten mit Mehrfachimpfungen Nebenwirkungen zu bekommen ist erhöht, auch wenn nach Alter, Allergien und Geschlecht adjustiert wird.

### **5.5.2 Lokale Nebenwirkungen**

Patienten, die Mehrfachimpfungen erhalten, berichten signifikant häufiger über lokale Reaktionen, als Patienten mit Einzelimpfungen (46% vs. 31%,  $p < 0.001$ ); die häufigsten Symptome sind Schmerzen, Schwellung und Rötung an den Injektionsstellen. Werden die lokalen Nebenwirkungen nach ihrer Stärke von Grad I (leicht) bis Grad III (schwer) eingeteilt, so lässt sich bei den Mehrfachimpfungen nur ein signifikanter Anstieg der leichten Reaktionen (Grad I) feststellen (37.8% vs. 28.3%,  $p = 0.0055$ ). Im Vergleich zu der Gruppe mit einer Impfung zeigen Nebenwirkungen Grad II ( $p = 0.4639$ ) und III ( $p = 0.4147$ ) keine signifikante Zunahme.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Mehrfachimpfungen zu signifikant häufigeren lokalen Reaktionen führen, wobei sich die Zunahme der Nebenwirkungen ausschließlich dem Schweregrad I zuordnen lässt.

Insgesamt treten bei Mehrfachimpfung deutlich mehr lokale Nebenwirkungen auf als bei Einzelimpfungen. Um die Frage zu klären, ob diese Zunahme bei mehreren simultan verabreichten Impfungen nur auf die größere Anzahl von Injektionsstellen zurückzuführen ist, oder ob auch die lokale Reaktion auf die einzelnen Impfstoffe zunimmt, wird folgender Vergleich vorgenommen:

In der Gruppe mit Mehrfachimpfungen werden nur die Nebenwirkungen an der Injektionsstelle des bestimmten Impfstoffes betrachtet, und mit den lokalen Reaktionen der entsprechenden Einzelimpfung verglichen. Die Reaktionen an den anderen Injektionsstellen werden dabei vernachlässigt. Es werden nur Impfstoffe betrachtet, für die Einzelimpfungen als Vergleich zur Verfügung stehen (Gelbfieber, Hepatitis AB, Hepatitis A, Hepatitis B und Typhus).

Im Vergleich zu den Einzelimpfungen berichten die Patienten bei der Typhus und Hepatitis B Impfung von signifikant weniger lokalen Reaktionen an den Injektionsstellen (28.1% vs. 70.2%,  $p < 0.001$  bzw. 11.9% vs. 40%,  $p = 0.0057$ ), sofern sie simultan mit anderen Impfungen verabreicht werden. Ebenfalls weniger Nebenwirkung geben Probanden bei der Gelbfieber-, Hepatitis A- und Hepatitis AB Impfung an der entsprechenden Injektionsstelle an, werden sie mit anderen Impfungen simultan verabreicht; die Unterschiede zu den lokalen Reaktionen der jeweiligen Einzelimpfung sind jedoch nicht signifikant ( $p = 0.0651$ ,  $p = 0.5784$ ,  $p = 0.2651$ ).

Erwartungsgemäß treten lokale Reaktionen bei Mehrfachimpfungen signifikant häufiger auf. Dabei ist das Phänomen auffallend, dass bei Mehrfachimpfungen die lokalen Reaktionen auf die einzelnen Impfstoffe deutlich geringer ausgeprägt sind, als dies bei der entsprechenden Einzelimpfung der Fall ist. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht in der geringeren Beachtung der Nebenwirkungen an einer einzelnen Injektionsstelle, wenn mehrere Impfungen simultan verabreicht werden.

### **5.5.3 Systemische Nebenwirkungen**

Die systemischen Nebenwirkungen zeigen im Vergleich zu den Einzelimpfungen ebenfalls einen ähnlichen, signifikanten Anstieg, der bei den einzelnen Symptomen unterschiedlich stark ausfällt. Das Nebenwirkungsprofil bleibt dabei nahezu gleich. Insgesamt geben 38.2% der Patienten mit Mehrfachimpfungen systemische Nebenwirkungen an (vs. 24%,

$p < 0.001$ ): am häufigsten werden Müdigkeit und Erschöpfung (24.7% vs. 14%,  $p < 0.001$ ), eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (20.6% vs. 10.9%,  $p < 0.001$ ), Kopf- und Gliederschmerzen (17.4% vs. 10.5%,  $p = 0.0072$ ) und ein allgemeines Krankheitsgefühl (15.4% vs. 8.5%,  $p = 0.0052$ ) angegeben; selten werden Magen-Darmbeschwerden (5.8% vs. 6.6%,  $p = 0.6401$ ) und Fieber (4% vs. 1.9%,  $p = 0.1193$ ) genannt. Ein Vergleich mit der Studie von Falvo und Horowitz<sup>5</sup> zeigt entsprechende Ergebnisse für seine Gruppe mit Mehrfachimpfungen: 39.5% berichten über systemische Nebenwirkungen wobei die meistgenannten Symptome Müdigkeit (24.1%) und Kopf- und Gliederschmerzen (18.5%-20.9%) sind. Angaben über Fieber (11.6%) finden sich bei Falvo und Horowitz<sup>5</sup> deutlich häufiger.

Eine Einteilung der systemischen Nebenwirkungen nach ihrer Stärke von Grad I (=leicht) bis Grad III (=schwer), zeigt bei Mehrfachimpfungen ausschließlich eine signifikante Zunahme der leichten Reaktionen (32.4% vs. 20.2%,  $p = 0.0001$ ); mittlere und schwere Reaktionen treten sehr selten auf, und bleiben im Vergleich zu den Einzelimpfungen in ihrem prozentualen Anteil unverändert ( $p = 0.6851$  und  $p = 0.9973$ ). Werden mehrere Impfungen simultan verabreicht, nehmen im Vergleich zu Einzelimpfungen fast alle systemischen Symptome signifikant zu, wobei diese ausschließlich dem Schweregrad I (leicht) entsprechen.

#### **5.5.4 Subjektive Belastung**

Zusätzlich zu den Angaben von Impfnebenwirkungen hatten die Studienteilnehmer auch die Möglichkeit, Einschränkungen bei alltäglichen und körperlich anstrengenden Tätigkeiten zu protokollieren. Dies dient als Maßstab, inwieweit sich die Studienteilnehmer durch ihre Nebenwirkungen subjektiv beeinträchtigt fühlen: bei den Einzelimpfungen geben insgesamt 42.6% Nebenwirkungen an, tatsächliche fühlen sich nur 14.3% bei anstrengenden und 6.6% bei alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt.

In der Gruppe mit Mehrfachimpfungen lässt sich dies ebenfalls beobachten: die Nebenwirkungsrate steigt signifikant von 42.6% auf 59.2% an, subjektiv jedoch berichten nur 22.1% (bei anstrengenden Tätigkeiten) bzw. 12.6% der Patienten (bei allgemeinen Tätigkeiten) über eine Einschränkung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die subjektive Belastung nicht mit der protokollierten Nebenwirkungsrate der Impfprobanden korreliert, da diese (gemessen als

Einschränkungen bei anstrengenden und alltäglichen Tätigkeiten) von den Probanden selbst deutlich geringer angegeben wird.

### **5.5.5 Zeitliches Auftreten der Nebenwirkungen**

Im Vergleich von Mehrfach- und Einzelimpfungen sind sowohl bei der Dauer als auch beim zeitlichen Auftreten der Nebenwirkungen insgesamt keine Unterschiede festzustellen. In beiden Gruppen treten die meisten Reaktionen innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Impfung auf (74.6% bzw. 77.3%,  $p=0.5553$ ), nur ein geringer Prozentsatz danach (10.7% bzw. 7.3%). Die Nebenwirkungen werden vorwiegend bis zum zweiten Tag nach der Impfung beobachtet (jeweils 77%,  $p=0.9822$ ), nur wenige Patienten geben länger anhaltende Reaktionen an (17.2% bzw. 15.5%). Bei den systemischen Reaktionen finden sich im Auftreten und der Dauer keine signifikanten Unterschiede zwischen Mehrfach- und Einzelimpfungen. Lokale Reaktionen treten bei Einzelimpfungen signifikant häufiger innerhalb von 48 Stunden auf (87.5% vs. 76.6%,  $p=0.0337$ ), signifikant mehr Patienten mit Mehrfachimpfungen berichten von lokalen Reaktionen länger als 48 Stunden anhaltend (17.1% vs. 10%,  $p=0.0237$ ).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen nur einen geringen Unterschied im Auftreten lokaler und systemischer Reaktionen innerhalb von 48 Stunden nach den Impfungen (76.8% bzw. 65.0%). Bei der Dauer der Beschwerden lässt sich keine Differenz feststellen: die meisten lokalen (75.9%) und systemischen Reaktionen (72.1%) klingen innerhalb von 48 Stunden vollständig ab, nur wenige bleiben länger bestehen (17.1% lokale und 10.8% systemische).

Da die Beobachtungszeiträume bei Falvo und Horowitz<sup>5</sup> anders definiert sind, ist ein direkter Vergleich beider Studien nicht möglich. In der Studie von Falvo und Horowitz<sup>5</sup> treten bei Mehrfachimpfungen nahezu alle lokalen Nebenwirkungen (50 von 58%) innerhalb der ersten vier Stunden auf, im Gegensatz dazu ist dies bei den systemischen Reaktionen in ca. nur der Hälfte der Fall (47.9%). Der Anteil der Patienten mit lokalen bzw. systemischen Beschwerden die länger als 24 Stunden anhalten ist deutlich größer (64% bzw. 42.9%). Auch wenn sich die Beobachtungszeiträume unterscheiden, scheinen insgesamt bei Horowitz die Unterschiede im Auftreten und Dauer lokaler sowie systemischer Nebenwirkungen deutlich größer zu sein, als dies die vorliegenden Studienergebnisse zeigen.

## 5.6 Tolerabilität von 2-fach Kombinationen im Vergleich zu Einzelimpfungen

550 Studienteilnehmer (53.1% der Gesamtstudienpopulation) mit einem Altersdurchschnitt von 36.2 Jahren und ausgeglichener Geschlechterverteilung erhielten simultan zwei Impfungen. Die häufigsten 2-fach Impfungen waren unterschiedliche Kombinationen von Reiseimpfungen (Typhus, Gelbfieber, Hepatitis A und Hepatitis AB). Beim Vergleich einzelner Kombinationen mit den Einzelimpfungen finden sich Unterschiede in den Gruppencharakteristika (Alter, Geschlecht und Allergierate), die auf die Vergleiche insgesamt keinen wesentlichen Einfluss nehmen. Mit der Binomialverteilung wird die Mindestanzahl an Probanden pro Symptom in der 2-fach Gruppe berechnet, die Nebenwirkungen zu erwarten haben. Dabei wird jeweils die Einzelimpfung mit der höheren Nebenwirkungsrate zu Grunde gelegt. Die berechnete Anzahl zeigt im Vergleich zu der tatsächlichen Zahl der Patienten mit Nebenwirkungen, dass bei simultaner 2-fach Impfung die Häufigkeit der Reaktionen nicht, oder nur geringfügig zunimmt, die Nebenwirkungen der zwei Impfungen sich aber nicht addieren oder multiplizieren.

### 5.6.1 Gelbfieber/ Typhus

Die simultane Gelbfieber/ Typhus Impfung ist mit 75 Patienten die häufigste 2-fach Kombination im Rahmen dieser Studie. Die Verträglichkeit wird mit der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei den beiden Einzelimpfungen (Stamaril®, Typhim Vi®) verglichen. Das Geschlechterverhältnis in der 2-fach Impfungsgruppe ist ausgeglichen, im Vergleich zu den beiden Einzelimpfungen ist die Allergierate niedriger. Die Frequenz lokaler Nebenwirkungen bei 2-fach Impfung (50.7%) zeigt im Vergleich mit den Einzelimpfungen (Gelbfieber 19.2%, Typhus 70.2%) keinen Anstieg, einzelne systemische Symptome treten geringfügig häufiger auf. Insgesamt entspricht das Nebenwirkungsprofil einer Mischung der häufigsten Symptome der beiden Einzelimpfungen. Oft genannte Beschwerden bei Einzelimpfungen (Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit/ Erschöpfung, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Kopf- und Gliederschmerzen) finden sich auch bei simultaner Impfung der beiden Impfstoffe ebenfalls häufig; selten protokollierte Reaktionen der Einzelimpfungen werden auch von Patienten der Gelbfieber/ Typhus Gruppe wenig beobachtet.

Daten aus vorhandenen Studien zeigen, dass lokale Reaktionen (bei 75- 78%) der simultanen Gelbfieber/ Typhusimpfung ebenfalls nicht häufiger auftreten, als bei einer Typhus- oder Gelbfiebereinzelpfung. Über systemische Reaktionen berichten 45% der Patienten mit Gelbfieber/ Typhus Impfung<sup>54</sup>. Im Vergleich dazu zeigen die Ergebnisse dieser Studie mit 50.7% lokalen und 32% systemischen Nebenwirkungen eine bessere Verträglichkeit der simultanen 2-fach Impfung. Die Immunogenität der beiden Impfstoffe bleibt erhalten, unabhängig davon, ob sie simultan oder als Mischung in einer Spritze verabreicht werden<sup>20 22 54 66 68</sup>.

### **5.6.2 Typhus/ Hepatitis AB**

Die Gruppe mit simultaner Typhus und Hepatitis AB Impfung besteht aus 67 Patienten, deren Tolerabilität im Vergleich zu den Einzelpfungen betrachtet wird. Patienten mit 2-fach Impfung sind häufiger männlichen Geschlechts und jünger, als Patienten aus den beiden Gruppen mit einer Impfung.

Das Nebenwirkungsprofil der simultanen Typhus/ Hepatitis AB Impfung ergibt sich aus den häufigsten Symptomen der beiden Einzelpfungen, dabei werden lokale Nebenwirkungen (49.3%) bei der 2-fach Kombination nicht häufiger als bei Einzelpfungen (Typhus 70.2%, Hepatitis AB 22.5%) beobachtet. Systemische Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen (17.9% vs. 12.2%), Müdigkeit/ Erschöpfung (22.4% vs. 19.2%) und allgemeines Krankheitsgefühl (14.9% vs. 10.2%) treten etwas häufiger als bei einer Impfung auf. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine gute Verträglichkeit bei simultaner Impfung von Hepatitis AB und Typhus. Im Vergleich zu der Studie von Proell et al treten die häufigsten Symptome wie lokale Schmerzen (41.8% vs. 54.7% Proell), Müdigkeit/ Erschöpfung (22.4% vs. 31.7% Proell) und Kopf- und Gliederschmerzen (17.9% vs. 18.8% Proell) seltener auf<sup>59</sup>. Für die simultane Typhus/ Hepatitis AB Impfung ist in früheren Untersuchungen ebenfalls eine gute Tolerabilität und Immunogenität beschrieben worden<sup>29</sup>. Die Studie von Proell et al<sup>59</sup> zeigt, dass sowohl die simultane Impfung, als auch direkte Mischung beider Impfstoffe in einer Spritze die Immunogenität nicht beeinträchtigt. Lokale Nebenwirkungen treten bei der Mischung der Impfstoffe etwas vermehrt auf (77.8% vs. 57.4%), als Grund wird das größere Volumen bei der Injektion diskutiert<sup>59</sup>.

### **5.6.3 Gelbfieber/ Hepatitis AB**

Die Gruppe mit Gelbfieber/ Hepatitis AB Impfung zeigt ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis; das Durchschnittsalter ist etwas geringer und die Allergierate etwas höher, als bei Probanden mit einer Gelbfieber- oder Hepatitis AB Impfung.

Nebenwirkungen sind bei Gelbfieber- sowie Hepatitis AB Einzelimpfungen insgesamt selten, und bei Auftreten geringfügig häufiger systemisch (Gelbfieber 22.1%, Hepatitis AB 24.5%) als lokal (Gelbfieber 19.2%, Hepatitis AB 22.5%). Auch bei der 2-fach Impfung können bei insgesamt guter Verträglichkeit mehr systemische (44.5%) als lokale (31.8%) Impfreaktionen beobachtet werden. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der Einzelimpfungen: am häufigsten werden Müdigkeit/ Erschöpfung, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet. Bei Analyse der einzelnen lokalen Impfreaktionen kann mit Ausnahme von Pruritus (14.3% vs. 4.8%) keine Zunahme der Nebenwirkungen im Vergleich zu den Einzelimpfungen gefunden werden. Dagegen werden systemische Reaktionen, abgesehen von Magen-/ Darmbeschwerden und Fieber geringfügig häufiger beobachtet. Vergleichsdaten zur Tolerabilität einer Kombinationsimpfung Hepatitis AB/ Gelbfieber gibt es nicht. Die Gelbfieberimpfung kann gleichzeitig mit Hepatitis A und Hepatitis B Einzelimpfungen verabreicht werden<sup>41</sup>.

### **5.6.4 Typhus/ Hepatitis A**

Die Verträglichkeit der simultanen Impfung von Typhus und Hepatitis A wird mit den Nebenwirkungen der beiden Einzelimpfungen verglichen. Das Durchschnittsalter in der Typhus/ Hepatitis A Gruppe ist etwas geringer als in den Vergleichsgruppen; die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen.

Insgesamt berichten 68.3% der Patienten mit 2-fach Impfung über Nebenwirkungen, 58.3% zeigen lokale und 40% systemische Reaktionen. Die Symptome entsprechen in ihrer Variabilität denen der Einzelimpfungen: häufig genannt werden Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit/ Erschöpfung und Kopf- und Gliederschmerzen. Allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber und Pruritus werden seltener beobachtet. Einzelne lokale (Rötungen (21.7% vs. 14.9%) und Schwellungen (20% vs. 17%)) sowie systemische Reaktionen (Kopf- und Gliederschmerzen (20% vs. 10.7%), allgemeines Krankheitsgefühl

(10% vs. 8.5%) sowie Müdigkeit und Erschöpfung (23.3% vs. 19.2%)) finden sich bei Mehrfachimpfung geringfügig häufiger.

Die Frequenz der Nebenwirkungen zeigt im Vergleich mit vorhandenen Studien keine Unterschiede, systemische Reaktionen finden sich mit 40% im Rahmen dieser Studie etwas häufiger als bei van Hoecke et al (24%). Werden beide Impfstoffe in einer Spritze gemischt verabreicht, ist die Verträglichkeit insgesamt etwas besser (Nebenwirkungsrate von 54%), die Frequenz systemischer Reaktionen jedoch bleibt unverändert (24%).<sup>63</sup> Die simultane oder gemischte Injektion von Typhus und Hepatitis A beeinträchtigt nicht die Immunogenität oder Tolerabilität der Impfstoffe.<sup>61 62 63</sup>

Vergleicht man Nebenwirkungen bei simultaner Impfung mit dem jetzt zur Verfügung stehenden Kombinationsimpfstoff (Hepatyrix®), werden lokale Symptome seltener (50% vs. 77.3%), systemische Symptome geringfügig öfter (40% vs. 33.5%) als bei Hepatyrix® angegeben. Die detaillierte Analyse einzelner Symptome ergibt beim Kombinationsimpfstoff (Hepatyrix®) eine bessere lokale und systemische Verträglichkeit (Ausnahme sind Schmerzen an der Injektionsstelle mit 72.3% vs. 50%). Die schnelle Immunantwort zeigt bereits nach 15 Tagen bei 86% Anti-HAV-Antikörper und bei 95% Anti-Vi-Antikörper. Nach vier Wochen erfolgt die Auffrischimpfung durch den Havrix® Impfstoff.<sup>62</sup> Diese Kombinationsimpfung stellt somit aufgrund der schnelleren Immunogenität und guten Tolerabilität eine Alternative zu den beiden Einzelimpfungen, bzw. simultanen Impfungen dar. Zum gleichen Ergebnis kamen Studien mit Typhim Vi® und Hepatitis A (Avaxim® Aventis Pasteur MSD), die gezeigt haben, dass diese Kombination (simultan oder in einer Injektion) eine gute Immunogenität und Tolerabilität erreicht, und somit auch eine mögliche Alternative zu den beiden Einzelimpfungen ist.<sup>66 67</sup> Mit der Neueinführung des Kombinationsimpfstoffes Viatim® (Avaxim® und Typhus) ist ebenfalls eine gute Immunogenität zu erreichen, bei Indikation ist er auch als Auffrischimpfung der Hepatitis A Impfung geeignet. Leichte und vorübergehende lokale Nebenwirkungen sind relativ häufig<sup>69</sup>. Viatim® zeigt im Vergleich mit Hepatyrix®, mehr lokale Nebenwirkungen, jedoch ist eine schnellere Immunantwort mit höheren Antikörpertitern für beide Antigene zu erreichen. Bei guter allgemeiner Verträglichkeit und Effektivität beider Kombinationsimpfstoffe sind bei der Auswahl häufigere lokale Nebenwirkungen gegen die schnellere Immunogenität abzuwiegen.<sup>70</sup>

### 5.6.5 Gelbfieber/ Hepatitis A

Die Kombination der Gelbfieberimpfung mit der Hepatitis A Impfung (Stamaril® und Havrix®) ist im Rahmen dieser Studie die am besten verträgliche 2-fach Impfung; sie zeigt eine sehr gute lokale und systemische Tolerabilität. Probanden der 2-fach Impfungsgruppe sind etwas jünger, und häufiger männlichen Geschlechts als in den Vergleichsgruppen.

Das Nebenwirkungsprofil der 2-fach Impfung entspricht dem der ebenfalls sehr gut verträglichen Einzelimpfungen, die zu sehr wenigen lokalen (19.2% Stamaril®, 14.3% Havrix®) und systemischen (22.1% bzw. 25%) Nebenwirkungen führen. Werden beide Einzelimpfungen simultan verabreicht, so geben 18.2% Patienten lokale bzw. 29.6% systemische Reaktionen an. Entsprechend den beiden Einzelimpfungen sind die häufigsten Symptome bei simultaner Impfung Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Schmerzen an der Injektionsstelle. Im Vergleich zu den Einzelimpfungen treten bei 2-fach Impfung lokale Symptome seltener auf (18.2% vs. 19.2%), systemisch finden sich nur Kopf- und Gliederschmerzen (15.9% vs. 11.5%) und eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit (15.9% vs. 13.5%) geringfügig häufiger.

Verglichen mit früheren Studien zur simultanen Impfung von Gelbfieber/ Hepatitis A (Havrix® oder Epaxal®), zeigen diese Ergebnisse eine bessere lokale (13.6% vs. 25%) und vergleichbare gute systemische Verträglichkeit (29.6% vs. 32%). Die Immunogenität der simultanen Impfung von Gelbfieber (Stamaril®) und Hepatitis A (Havrix® oder Epaxal®) entspricht den Einzelimpfungen.<sup>56 57</sup>

## 5.7 Einflussfaktoren auf die Tolerabilität von Impfungen

### 5.7.1 Anzahl der Impfungen

Die Gruppen werden entsprechend der Anzahl der Impfungen getrennt nach der Gesamtzahl der Nebenwirkungen, sowie nach lokalen und systemischen Impfreaktionen analysiert.

Die Daten zeigen, dass sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen mit steigender Anzahl der Impfungen zunehmen: bei Einzelimpfungen berichten 31.0% der Probanden über lokale Reaktionen, bei mehr als drei simultanen Impfungen sind es 48.4%

( $p < 0.001$ ); systemische Reaktionen steigen von 24.0% bis auf 50% an ( $p < 0.001$ ). Die signifikante Zunahme der lokalen Reaktionen bei ansteigender Zahl gleichzeitig verabreichter Impfungen, lässt sich auf die steigende Anzahl von Injektionsstellen zurückführen, da lokale Reaktionen auf die einzelnen Impfstoffe nicht zunehmen. Unabhängig von der Anzahl der simultan erhaltenen Impfungen finden sich mehr lokale als systemische Reaktionen. Patienten mit mehr als drei simultanen Impfungen bilden eine Ausnahme: dort treten mehr systemische (50%) als lokale (44.4%) Reaktionen auf. Da die Anzahl der Studienteilnehmer (36 Patienten) in dieser Gruppe zu klein ist, sind Interpretationen mit statistischen Tests nicht möglich. Die Gruppencharakteristika (Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung und Allergierate) zeigen keine Abweichung von der Gesamtgruppe.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Studie mit Untersuchungen von Falvo und Horowitz<sup>5</sup>, so finden sich bei diesen deutlich mehr Nebenwirkungen: Anstieg der lokalen Reaktionen bei zunehmender Anzahl von Impfungen auf 78.2% (vs. 48.8%) und der systemische Symptome auf 70.2% (vs. 50%)<sup>5</sup>. Weiterhin ist im Vergleich der beiden Studien sowohl bei den lokalen (44.4% vs. 78.2%) als auch den systemische Reaktionen (78.2% vs. 50%) in dieser Studie eine bessere Tolerabilität bei Patienten mit mehr als drei Impfungen festzustellen.

Insgesamt lässt sich bei gleichzeitiger Verabreichung zweier Impfungen im Vergleich zu Einzelimpfungen ein signifikanter Anstieg der gesamten Nebenwirkungshäufigkeit, sowie der lokalen und systemischen Reaktionen beobachten. Werden mehr Impfungen simultan verabreicht, steigt die Häufigkeit lokaler und systemischer Nebenwirkungen nur noch geringfügig an.

### **5.7.2 Geschlecht**

Das Geschlechterverhältnis ist mit 51.8% Männern und 48.2% Frauen in der Gesamtstudienpopulation ausgeglichen. Nebenwirkungen werden getrennt nach dem Geschlecht analysiert und mit dem Mantel Haenszel Test auf Signifikanz untersucht. Dabei lässt sich beobachten, dass Frauen deutlich mehr Reaktionen auf Impfungen angeben als Männer (63.1% Frauen vs. 45.7% Männer,  $p < 0.001$ ). Frauen zeigen signifikant mehr lokale (51.1% vs. 32.8%,  $p < 0.001$ ) und systemische Reaktionen (36.9% vs. 30.6%  $p = 0.0328$ ), auch empfinden Frauen signifikant häufiger eine Einschränkung bei

anstrengenden (23.3% vs. 16.2%,  $p=0.0013$ ) und alltäglichen (12.8% vs. 9%,  $p=0.0453$ ) Belastungen. Eine Analyse des Stärkegrades der Nebenwirkungen zeigt bei Frauen signifikant mehr leichte Nebenwirkungen (53.3% vs. 38.6%,  $p<0.001$ ). Mittlere und starke Nebenwirkungen finden sich bei beiden Geschlechtern selten ( $p=0.5824$  und  $p=0.2176$ ). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie bei nahezu allen Impfmodalitäten eine höhere Nebenwirkungsrate bei Probanden weiblichen Geschlechts, wobei nur leichte Reaktionen vermehrt beobachtet werden. Eine höhere Nebenwirkungsrate lokaler und systemischer Reaktionen bei Frauen wurde bereits in der Studie von Philipps et al<sup>6</sup> beobachtet, die als mögliche Erklärung eine stärkere Immunantwort bei Frauen in der Impfmunologie anführen. Eine Studie der WHO zu Nebenwirkungen bei verschiedenen Impfungen (Supplementary Information on Vaccine Safety, Part 2)<sup>12</sup> stellt für die Influenzaimpfung bei Frauen höhere Nebenwirkungsraten fest. Im Gegensatz dazu stehen allerdings Erfahrungen von Falvo und Horowitz<sup>5</sup>, die keine erhöhte Frequenz von Nebenwirkungen bei Frauen gefunden haben.

### **5.7.3 Alter**

Die Gesamtstudienpopulation ist relativ homogen, der Altersdurchschnitt beträgt 37.5 Jahre, mit einer Standardabweichung von 13.3 Jahren. Die Altersverteilung ist in den einzelnen Versuchsgruppen mit nur geringer Abweichung abgebildet.

Die Studienteilnehmer werden in zwei Altersgruppen aufgeteilt: Altersgrenze 60 Jahre (10.2% der Studienteilnehmer über und 89.8% unter 60 Jahre), um die Altersabhängigkeit von Nebenwirkungen zu erfassen. Die Impfverträglichkeit bei Studienteilnehmern älter als 60 Jahre ist sowohl insgesamt (42.5% vs. 55.4%,  $p=0.0111$ ) als auch bei lokalen Reaktionen (43.1% vs. 29.3%,  $p=0.0036$ ) signifikant besser, bei systemischen Nebenwirkungen geben die über 60 jährigen 28.3%, jüngere 34.5% Unverträglichkeiten an ( $p=0.2055$ ). Die Gruppe der jüngeren Patienten gibt signifikant mehr leichte Nebenwirkungen an (47.3% vs. 33%,  $p=0.0053$ ), bei den sehr selten auftretenden Reaktionen Grad II und III zeigen sich keine Unterschiede. Ältere Patienten fühlen sich signifikant weniger bei anstrengenden (11.3% vs. 20.8%,  $p=0.0207$ ) wie auch alltäglichen Tätigkeiten beeinträchtigt (4.7% vs. 11.7%,  $p=0.0289$ ).

Die Beobachtung der verminderten Nebenwirkungsrate bei Studienteilnehmern über 60 Jahren hat bereits Philipps et al<sup>6</sup> in seiner Studie gemacht; eine mögliche Erklärung dafür kann eine Reduktion der Immunantwort mit zunehmenden Alter auf die Impfung sein.

#### **5.7.4 Allergien**

30.6% der Gesamtstudienpopulation geben Allergien in der Anamnese an. Diese Prävalenz entspricht Schätzungen der GFS (Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit) für die Gesamtpopulation in der Bundesrepublik Deutschland<sup>52</sup>.

Die gesamte Nebenwirkungsrate bei Patienten mit einer Allergieranamnese ist signifikant erhöht (63.1% vs. 51.5%,  $p=0.0006$ ), dabei wird auch eine signifikant höhere Frequenz der systemischen (41.3% vs. 32%,  $p=0.0039$ ) und lokalen Reaktionen (47.6% vs. 39.8%,  $p=0.0192$ ) gefunden. Eine Analyse der Stärkegrade der Impfnebenwirkungen belegt eine signifikante Steigerung der leichten Reaktionen (53% vs. 42.5%,  $p=0.0018$ ), mittlere ( $p=0.3961$ ) und schwere ( $p=0.9058$ ) Nebenwirkungen sind selten, und treten nicht häufiger als bei Probanden ohne Angabe von Allergien auf. Patienten mit allergischer Vorbelastung fühlen sich signifikant häufiger bei anstrengenden Tätigkeiten eingeschränkt (25.9% vs. 17.7%,  $p=0.0025$ ). Ein Unterschied in der Einschränkung bei allgemeinen Tätigkeiten lässt sich nicht beobachten ( $p=0.7219$ ).

## 6 Zusammenfassung

Ziele dieser Studie waren die Analyse der Tolerabilität von Mehrfachimpfungen, sowie Erkennung von Risikogruppen bei der Entwicklung von Impfnebenwirkungen. Dazu wurden in der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin des Klinikums Innenstadt der LMU München 1183 gesunde Studienteilnehmer, die eine oder mehrere Impfungen erhielten, erfasst. Mit einem Fragebogen wurden Dauer, Zeitpunkt und Stärke lokaler und systemischer Nebenwirkungen bis 7 Tage nach der/den Impfung/en protokolliert. Die Rücklaufquote betrug 87.5%. Die Analyse der Gesamtstudienpopulation (N=1035) erfolgte jeweils nach Anzahl der Impfungen; es wurden 13 verschiedene Impfstoffe verwendet, wobei die Studienteilnehmer zwischen einer und 6 Impfungen erhielten.

Die Studiendaten zeigen, dass bei insgesamt guter Verträglichkeit lokale und systemische Reaktionen mit steigender Anzahl gleichzeitig verabreichter Impfungen an Häufigkeit zunehmen. Werden die Nebenwirkungen nach ihrer Stärke von Grad I (=leicht) bis Grad III (=schwer) unterteilt, lässt sich bei Mehrfachimpfungen ausschließlich eine signifikante Zunahme der leichten Reaktionen feststellen ( $p < 0.001$ ). Die Anzahl der Mehrfachimpfungen hat nur eine geringe Auswirkung auf die Nebenwirkungsfrequenz: bei 2-fach Impfungen wird signifikant häufiger über Reaktionen als bei Einzelimpfungen (+15.7%,  $p < 0.001$ ) berichtet. Werden weitere Impfungen simultan appliziert, ist nur noch ein geringer Anstieg zu verzeichnen (+2.9% drei Impfungen  $p = 0.4895$ , +3.6% mehr als drei Impfungen  $p = 0.2809$ ). Die Zunahme lokaler Nebenwirkungen lässt sich auf die multiplen Injektionsstellen zurückführen; lokale Reaktionen auf die einzelnen Impfstoffe nehmen nicht zu. Im Vergleich zu Einzelimpfungen lassen sich einzelne systemische Symptome bei Mehrfachimpfungen signifikant häufiger beobachten, das Nebenwirkungsprofil bleibt jedoch nahezu gleich. Die subjektive Belastung (gemessen als Einschränkung bei anstrengenden/ alltäglichen Tätigkeiten) ist deutlich geringer, als dies in den protokollierten Nebenwirkungsraten ihren Ausdruck findet.

Bei der Kombination zweier Impfstoffe ergibt sich das Nebenwirkungsprofil aus den häufigsten Symptomen der beiden Einzelimpfungen. Dabei lässt sich keine bzw. nur eine geringe Zunahme der Nebenwirkungen beobachten. Als Alternative zur simultanen oder in einer Spritze gemischten Impfungen können die neuen Kombinationsimpfstoffe angesehen werden. Diese weisen zum Teil eine etwas geringere Tolerabilität auf, haben aber den Vorteil einer schnelleren Immunantwort.

Personen unter 60 Jahren, Probanden mit Allergien und Frauen berichten im Rahmen dieser Studie von signifikant mehr Nebenwirkungen. Dies sollte jedoch kein Grund sein, von wichtigen Impfungen Abstand zu nehmen, da ausschließlich eine Zunahme der leichten Reaktionen zu beobachten ist.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Reisende, die Mehrfachimpfungen erhalten, häufiger lokale wie auch systemische Nebenwirkungen zu erwarten haben. Da ausschließlich eine Zunahme der leichten Reaktionen zu beobachten ist, und die subjektive Belastung der Probanden deutlich geringer ausfällt, kann dennoch eindeutig von einer guten Verträglichkeit simultaner Impfungen ausgegangen werden. Diese Daten sollen dazu beitragen, die Akzeptanz von Mehrfachimpfungen bei „last minute Reisen“ in der Bevölkerung zu erhöhen.

## 7 Vorabveröffentlichung

Teile der Arbeit wurden publiziert und präsentiert in/ bei

Artikel:

Journal of Travel Medicine, Tolerability of Multiple Vaccinations in Travel Medicine 2003; 10:112-116

Vortrag:

3<sup>rd</sup> European Congress on Tropical Medicine and International Health, 8.- 12. September 2002, Lissabon, Portugal

6<sup>th</sup> European Congress for Infectious Diseases, 3.- 6. Mai 2001, Leipzig

Poster Präsentation:

39. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Luft- und Raumfahrtmedizin e.V., 11.- 13. Oktober 2001, Oberpfaffenhofen

7<sup>th</sup> Conference of the International Society of Travel Medicine 27.- 31. Mai 2002, Innsbruck, Österreich

## 8 Danksagung

Bei Herrn Prof. H.D. Nothdurft möchte ich mich für die Überlassung dieses Themas, die hilfreiche Unterstützung, sowie für die außerordentlich guten Arbeitsbedingungen im Tropeninstitut herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt PD Dr. med. Tomas Jelinek für die herausragende Kompetenz und die wertvolle und engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt Nick Mühlberger und dem IBE für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Für die große Geduld und konstruktive Kritik möchte ich mich vor allem bei meinem Vater, Philippe und meiner Familie bedanken.

## 9 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> World Tourism Organisation (WTO), Madrid, Tourism Highlights 2003
- <sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung vom 10.3.2004
- <sup>3</sup> Spira A M, Preparing the Traveller, Lancet 2003;361: 1368-81
- <sup>4</sup> Steffen R, Ericsson C D, Special Section: Travel Medicine, Clin Inf Dis 2000;30:809-10
- <sup>5</sup> Falvo C, Horowitz H, Adverse Reactions Associated with Simultaneous Administration of Multiple Vaccines to Travelers, J Gen Intern Med 1994; 9:255-260
- <sup>6</sup> Philipps J, Schönfeld Ch, Schleeauf D M, Beuerle W, Bienzle U und Kremsner P G, Nebenwirkungen bei Reiseimpfungen, Erhebung mittels telefonischer Befragung in Berlin, Wien. Klin. Wochenschr (1996) 108/19:615-620
- <sup>7</sup> Impfstatus und Erkrankungen bei Fernreisenden, Epidemiologisches Bulletin, Robert Koch Institut, 11.2.2000; Nr. 6
- <sup>8</sup> J. Ehreth; The Value of Vaccination: A Global Perspective, Vaccine 21, 2003, 4105-4117
- <sup>9</sup> WHO Impfpfehlung, International Travel and Health, Chapter 6, Vaccine Preventable Diseases; [www.who.int/ith/chapter06\\_01.html](http://www.who.int/ith/chapter06_01.html)
- <sup>10</sup> Epidemiologisches Bulletin, 32/ 2003, STIKO Robert Koch Institut, Berlin
- <sup>11</sup> Lang W, Löscher T, Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 3. Auflage, Stuttgart- New York, Thieme 2000

<sup>12</sup> Supplementary Information on Vaccine Safety, Part 2: Background Rates of Adverse Events following Immunization, Department of Vaccines and Biologicals, WHO, Geneva 2000

<sup>13</sup> Czeschinski P, Binding N, Witting U, Hepatitis A and Hepatitis B Vaccinations: Immunogenicity of Combined Vaccine and of Simultaneous or Separately Applied Single Vaccines, *Vaccine* 2000; 18:1074-1080

<sup>14</sup> Pneumococcal Vaccines: WHO Position Paper, *Weekly Epidemiological Record*, 1999, 74:177-183

<sup>15</sup> Influenza Vaccines, WHO Position Paper, *Weekly Epidemiological Record* 77/28, 2002, 230-39, WHO Geneva

<sup>16</sup> Luby S, Mintz E, Srikantiah P, CDC, Typhoid Fever, *Travelers Health*, internet page last reviewed 30 June 2003, [www.cdc.gov/travel/diseases/typhoid.htm](http://www.cdc.gov/travel/diseases/typhoid.htm)

<sup>17</sup> Typhoid Vaccines, WHO Position Paper, *Weekly Epidemiological Record* 75/32, 2000, 257-264, WHO Geneva

<sup>18</sup> Jelinek T, Nothdurft H D, von Sonnenburg F, Löscher T, Risk Factors for Typhoid Fever in Travelers, *J of Travel Med*, 1996;3:200-203

<sup>19</sup> Cobelens F G J, Kooij S, Warris-Verstegen A, Visser L G., Typhoid Fever in Group Travelers: Opportunity for Studying Vaccine Efficacy, *J of Travel Med* 2000;7:19-24

<sup>20</sup> Fanning W L, Typhium Vi Vaccine, *J Travel Med* 1997;4: 32-37

<sup>21</sup> Begier E M, Burwen D R, Haber P, Ball R, Postmarketing Safety Surveillance for Typhoid Fever Vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002; *Clin Inf Dis*; 2004;38:771-9

- <sup>22</sup> Hessel L, Debois H, Fletcher M, Dumas R, Experience with Salmonella Typhi Vi Capsular Polysaccharide Vaccine; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1999) 18: 609-620
- <sup>23</sup> Löscher T, Keystone J S, Steffen R, Vaccination of Travelers against Hepatitis A and B, *J of Travel Med* 1999; 6: 107-114
- <sup>24</sup> Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR*, CDC, October 1, 1999, Vol. 48, No. RR-12
- <sup>25</sup> Hepatitis A Vaccines: WHO Position Paper, *Weekly Epidemiological Record* 75/5, 2000, 38-44, WHO Geneva
- <sup>26</sup> Global Distribution of Hepatitis A, B and C, *Weekly Epidemiological Record* 77/6, 2002, 45-47, WHO Geneva
- <sup>27</sup> Kirkpatrick B D, Alston K W, Current Immunizations for Travel, *Current Opin in Infect Dis* 2003, 16;369-374
- <sup>28</sup> FDA Approval for a Combined Hepatitis A and B Vaccine, *MMWR*, Sept 21, 2001/ 50(37);806-7
- <sup>29</sup> Murdoch D L, Goa K, Figgitt D P, Combined Hepatitis A and B Vaccines, a Review of their Immunogenicity and Tolerability, *Drugs* 2003; 63 (23): 2625-2649
- <sup>30</sup> Shlim D R, Solomon T, Japanese Encephalitis Vaccine for Travelers: Exploring the Limits of Risk, *Clin Inf Dis*, 2002;35:183-8
- <sup>31</sup> CDC, *MMWR*, Inactivated Japanese Encephalitis Virus Vaccine, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1993/42/No RR-1

- <sup>32</sup> Robert Koch Institut, Impfung gegen Japanische Enzephalitis bei Reisenden, Geringes Infektionsrisiko muss gegen nicht unerhebliche Nebenwirkungsrate abgewogen werden, Info II/96, S. 38-39
- <sup>33</sup> Jelinek T, Nothdurft H D, Japanese Encephalitis Vaccine in Travelers, is Wider Use Prudent?, Drug Safety, 1997, 16(3):153-156
- <sup>34</sup> Cholera Vaccines, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record 16, 2001, 76, 117-124
- <sup>35</sup> Ryan E T, Calderwood S B, Cholera Vaccines, Clin Inf Dis 2000; 31:561-5
- <sup>36</sup> Rabies Vaccine, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record 14, 2002, 77; 109-119
- <sup>37</sup> BCG Vaccine, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record 4, 2004, 79, 27-38
- <sup>38</sup> Yellow Fever, WHO FactSheet No 100, Revised Dec 2001, [www.who.int](http://www.who.int)
- <sup>39</sup> Yellow Fever Vaccine, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record 40, 2003, 78, 349-359
- <sup>40</sup> Barwick R, Cetron M, Marfin A, Monath T, Yellow Fever, Travelers' Health, CDC, internet page last reviewed June 30, 2003; [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- <sup>41</sup> Monath P, Centron M, Prevention of Yellow Fevers in Persons Travelling to the Tropics Clin Inf Dis 2002; 34:1396-78
- <sup>42</sup> STIKO: Zu Nebenwirkungen und vereinzelt Komplikationen nach Gelbfieberimpfung Epidemiologisches Bulletin, 2001, 44; 336-337

<sup>43</sup> Adverse Events following Yellow Fever Vaccination, Weekly Epidemiological Record, 29, 2001, 76; 217-18

<sup>44</sup> Martin M, Tsai T F, Cropp B, Chang G J, Holmes D A, Tseng J, Shieh W, Zaki S R, Al-Sanouri I, Cutrona A F, Ray G, Weld L H, Cetron M S, Fever and Multisystem Organ Failure associated with 17D-204 Yellow Fever Vaccination: A Report of Four Cases; Lancet 2001; 358: 98-104

<sup>45</sup> Chan R C, Penney D J, Little D, Carter I W, Roberts J A, Rawlinson W D, Hepatitis and Death following Vaccination with 17D-204 Yellow Fever Vaccine, Lancet 2001; 358: 121-22

<sup>46</sup> Memish Z A, Meningococcal Disease and Travel, Clin Inf Dis 2002, 34:84-90

<sup>47</sup> Meningococcal Vaccines: Polysaccharide and Polysaccharide Conjugate Vaccines, WHO Position Paper, Weekly Epidemiological Record No 40, 2002, 77, 331-339

<sup>48</sup> Meningococcal Vaccine, Vaccines Immunization and Biological, [www.who.org](http://www.who.org)

<sup>49</sup> Meningococcal Disease, CDC Travelers Health, December 2002, [www.cdc.gov/travel/diseases/menin.html](http://www.cdc.gov/travel/diseases/menin.html)

<sup>50</sup> Meningococcal Meningitis, WHO Fact Sheet No 141, Reviewed May 2003, [www.who.org](http://www.who.org)

<sup>51</sup> Rosenstein N E, Perkins B A, Stephens D S, Popovic T, Hughes J M, Meningococcal Disease, N Engl J Med 2001, Vol 344, No18: 1378-1388

<sup>52</sup> Forster J, Schäfer T, Behrendt H, Koller U, Allergien- Zahlen und Begriffe, Flugs, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH, 85764 Neuherberg, [www.gsf.de/flugs](http://www.gsf.de/flugs)

- <sup>53</sup> Martin M, Weld L H, Tsai T F, Mootrey G T, Chen R T, Niu M, Cetron M S, Advanced Age a Risk Factor for Illness Temporally Associated with Yellow Fever Vaccination, *Emerging Inf Dis* 2001;7,6 945-51
- <sup>54</sup> Jong E C, Kaplan K M, Eves K A, Taddeo C A, Lakkis H D, Kuter B J, A Open Randomized Study of Inactivated Hepatitis A Vaccine Administered Concomitantly with Typhoid Fever and Yellow Fever Vaccines, *J of Travel Med* 2002;9:66-70
- <sup>55</sup> Bock H L, Kruppenbacher J P, Bienzle U, De Clercq N A, Hofmann F, Clemens R L, Does the Concurrent Administration on an Inactivated Hepatitis A Vaccine Influence the Immune Response to Other Travelers Vaccines?, *J of Travel Med* 2000; 7: 74-78
- <sup>56</sup> Bovier P A, Althaus B, Glueck R, Chippaux A, Loutan L, Tolerance and Immunogenicity of the Simultaneous Administration of Virosome Hepatitis A and Yellow Fever Vaccines, *J of Travel Med*, 1999;6:228-233
- <sup>57</sup> Receveur M-C, Quiniou J-M, Delprat P, Monlun E, Lehner V, Le Bras M, Vaccination simultanee contre l'hepatite A et la fièvre jaune, *Bull Soc Path Ex*, 86, 1993 ; 406-409
- <sup>58</sup> Mortimer P P, Yellow Fever Vaccine, Vaccination is necessary despite recent Adverse Reports; *BMJ Vol* 324; 01/2002;439
- <sup>59</sup> Proell S, Maiwald H, Nothdurft H D, Saenger R, Vollmar J, De Clercq N, von Sonnenburg F, Combined Vaccination against Hepatitis A, Hepatitis B and Typhoid Fever: Safety, Reactogenicity and Immunogenicity, *J of Travel Med* 2002, May-Jun;9(3):122-6
- <sup>60</sup> André F, VanDamme P, Safary A, Banatvala J, Inactivated Hepatitis A Vaccine: Immunogenicity, Efficacy, Safety and Review of Official Recommendations for Use, *Expert Rev. Vaccines* 1(1),9-23 (2002)

<sup>61</sup> Vodopija I, Baklaic Z, Vodopija R, Clemens R, Immune Response to Hepatitis A Vaccine Combined or Given Simultaneously with Typhoid Fever Vaccine, *J Travel Med*, 1997; 4:114-117

<sup>62</sup> Beran J, Beutels M, Levie K, Van Damme P, Dieussaert I, Gillet M, Van Heocke C, Tornieporth N, A Single Dose, Combined Vaccine against Typhoid Fever and Hepatitis A: Consistency, Immunogenicity and Reactogenicity, *J of Travel Med* 2000; 7:246-252

<sup>63</sup> Van Hoecke C, Lebacqz E, Beran J, Prymula R, Collard F, Concomitant Vaccination against Hepatitis A and Typhoid Fever, *J of Travel Med*, 1998; 5:116-120

<sup>64</sup> Gil A, Gonzales A, Dal-Re R, Calero JR, Interference of Yellow Fever Vaccine with the Immune Response to a Single-dose Inactivated Hepatitis A Vaccine (1440 EL.U). A Controlled Study in Adults, *Vaccine* 1996, Aug;14(11):1028-30

<sup>65</sup> Assad S, Francis A, Over a Decade of Experience with a yeast Recombinant Hepatitis B Vaccine, *Vaccine* 18 (200) 57-67

<sup>66</sup> Dumas R, Forrat R, Lang M D, Farinelli T, Loutan L, Safety and Immunogenicity of a New Inactivated Hepatitis A Vaccine in Concurrent Administration with a Typhoid Fever Vaccine or a Typhoid Fever + Yellow Fever Vaccine, *Advances in Therapy*, Vol 13, No 4, 1997; 160-167

<sup>67</sup> Loebermann M, Kollaritsch H, Ziegler T, Rendi-Wagner P, Chambonneau L, Dumas R, Lafrenz M; A Randomized, Open-Label study of the Immunogenicity and Reactogenicity of Three Lots of a Combined Typhoid Fever/ Hepatitis A Vaccine in Healthy Adults, *Clin Therapeutics*, Vol 26, No 7, 1084-1091

<sup>68</sup> Ambrosch F, Fritzell B, Gregor J, Jonas S, Kollaritsch H, Teulieres L, Wiedermann G, Combined Vaccination against Yellow Fever and Typhoid Fever: a Comparative Trial; *Vaccine* 1994 May;12(7):625-8

---

<sup>69</sup> Beran J, Chlibek R, Weber F, A Combined Dual Chamber Typhoid/ Hepatitis A Vaccine as a Booster Dose in Hepatitis A Primed Adults, *Vaccine* 2003, Dec 1;21(32):4650-4

<sup>70</sup> Bleaching, N J, Clarke P D, Kitchin N R E, Pirmohamed J, Veitch K, Weber F, Comparison of two Combined Vaccines against Typhoid Fever and Hepatitis A in Healthy Adults, *Vaccine* 23 (2004) 29-35

---

## 10 Lebenslauf

**Name:** Nicole Börner  
Geburtsdatum: 12.03.1976  
Geburtsort: München  
Eltern: Rosemarie Börner, MTA  
Dr. med. Günter Börner, Internist

**05- 11/2004 Ärztin im Praktikum, Innere Medizin**  
Hôpital Civil, Université Louis Pasteur, Strasbourg, Frankreich

**1996- 2003 Studium der Humanmedizin**  
PJ: Radiologie, Hôpital St. André  
Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, Frankreich  
Innere Medizin, Hôpital St. André  
Université Victor Segalen Bordeaux II, Bordeaux, Frankreich  
Chirurgie, Klinikum Dritter Orden, München  
Klinik: Technische Universität München  
Vorklinik: Ludwig-Maximilians Universität München

**1986- 1995 Carl Orff Gymnasium Unterschleissheim, Abitur**

**1982- 1986 Grundschule Oberschleissheim**