



## **Empfehlung zur Rotavirusimpfung**

### **Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen**

Das Rotavirus ist der häufigste Erreger der akuten Gastroenteritis bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Erkrankung verläuft oft schwerer als bei anderen Gastroenteritis-Erregern und führt häufiger zur Hospitalisation. Bei Fehlen exakter Inzidenzdaten ergab sich in einer Modellrechnung, dass pro Jahr bei Kindern unter 5 Jahren in Deutschland etwa 430.000 Erkrankungen auftreten, von denen 108.000 zum Arztbesuch und 13.500 zur Krankenhausaufnahme führen (Soriano-Gabarro 2006). Da Rotaviren sehr ansteckend sind, gelingt es meist nicht, die Infektion mit den sonst bei enteralen Infektionen wirksamen Hygienemaßnahmen zu begrenzen. Entsprechend waren 15 % aller Fälle einer Freiburger Studie nosokomiale Infektionen (Berner 1999). In Entwicklungsländern mit schlechterer medizinischer Betreuung sind Rotaviren die Ursache für den Tod von fast 500.000 Kindern jährlich (Parashar 2003).

Die Infektion tritt in Deutschland vor allem im Winter auf, mit den meisten Fallzahlen im Februar und März. Während dieser Monate sind rotavirusbedingte Erkrankungen der häufigste Grund zur Hospitalisation an deutschen Kinderkrankenhäusern, deren häufigste Aufnahmediagnose „Dehydratation durch Gastroenteritis“ mit 6 bis über 10 % aller Fälle zu Buche schlägt.

Rotaviren sind nicht umhüllt, ihr Genom besteht aus 11 Segmenten doppelsträngiger RNA. Die äußeren Capsidproteine bestimmen den Serotyp und die weitere Typisierung anhand der jeweils unterschiedlichen G- und P-Proteine, die auch Zielantigene neutralisierender Antikörper sind. Durch die Verteilung der Gene auf 11 unterschiedliche Segmente sind eine Fülle von Rekombinationen, Reassortierung genannt, möglich. In Deutschland waren in einer Berliner Erhebung 62 % G1P[8], 1 % G3P[8], 3 % G4P[8], 5 % G9P[8] und 29 % der Isolate konnten nicht typisiert werden (Oh 2003).

Der Schutz vor einer Rotavirus-Infektion wird durch Primärinfektion im frühen Kindesalter erworben. Bedeutsam sind IgA- und IgG-Antikörper gegen die Oberflächenproteine, aber vermutlich auch die zelluläre Immunität. Meist besteht nach 2 Rotavirus-Infektionen Kreuzimmunität zumindest für einen schweren Verlauf gegenüber anderen Rotavirus-Typen (Velazquez 2000). Die Rotavirus-Infektion des Neugeborenen verläuft meist asymptomatisch, schützt aber vor schweren Infektionen im späteren Säuglingsalter.

Rotaviren werden fäko-oral übertragen, was durch die hohe Konzentration der Viren im Stuhl und die niedrige Infektionsdosis begünstigt wird. Es kommt zur Infektion der reifen Enterozyten auf der Zottenspitze und Zerstörung dieser Zellen mit verminderter Aufnahme insbesondere der Oligosaccharide und verstärkter Sekretion der Kryptenzellen, wodurch eine gemischt sekretorisch-osmotische Diarrhoe entsteht. Weitere Symptome sind Erbrechen und Fieber. Nach einer

Inkubationszeit von 1 bis 3 Tagen kann der wässrige, nicht blutige Durchfall bis zu 7 Tage bestehen bleiben. Die Folge können eine Dehydratation sowie Elektrolytungleichgewichte sein. Erwachsene haben oft leichtere Symptome oder sind asymptomatisch, sind jedoch ebenfalls infektiös und können die Erkrankung auf Kinder übertragen.

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis des Erregers im Stuhl mittels Enzym-Immuno-Assay oder Polymerase-Kettenreaktion. Mit letzterer kann auch der Genotyp bestimmt werden.

Die Therapie der Rotavirus-Infektion besteht, wenn notwendig, in der Rehydratation, die sowohl oral als auch intravenös durchgeführt werden kann. Antidiarrhoeika werden nicht empfohlen und haben zum Teil unakzeptable Nebenwirkungen. Durch den Einsatz von Probiotika, wie Lactobazillus GG, kann die Dauer der Gastroenteritis verkürzt werden. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

Bereits 1998 war in den USA ein tetravalenter reassortierter Rhesus-Rotavirus-Impfstoff für Säuglinge zugelassen worden (Rotashield®). Reassortiert heißt, dass in dem Rhesus-Rotavirus eines der 11 Segmente durch ein Segment eines humanpathogenen Rotavirus ersetzt wurde. Der Impfstoff war gut verträglich und zeigte einen guten Schutz insbesondere gegen schwere rotavirusbedingte Gastroenteritis. 9 Monate nach Beginn der in den USA allgemein empfohlenen Impfung ergab sich jedoch eine Assoziation mit Invaginationen mit einer Häufigkeit von etwa 1:10.000 (Huppertz 2006). Daraufhin wurde der Impfstoff vom Markt genommen. Trotz dieses Misserfolges wurden weitere Rotavirus-Impfstoffe entwickelt.

Im Februar 2006 ist ein Impfstoff gegen Rotaviren in Deutschland zugelassen worden, die Zulassung eines weiteren Impfstoffes wird in Kürze erwartet. Deshalb sollen zunächst diese beiden Impfstoffe vorgestellt und dann ihr möglicher Einsatz diskutiert werden.

Es wurde ein monovalenter attenuierter Lebendimpfstoff auf der Basis eines von einem Jungen isolierten Rotavirus des Typs G1P[8] entwickelt (Rotarix®, GlaxoSmithKline). Der Impfstoff wird ab einem Alter von 6 Wochen in 2 Dosen zu 1 ml oral im Abstand von mindestens 4 Wochen gegeben. Studien in Lateinamerika und Finnland an mehr als 60.000 Säuglingen zeigten keine Assoziationen mit einer Invagination, eine Verträglichkeit vergleichbar mit der Placebogruppe und eine Schutzrate von 85 % gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritis und von 100 % gegen schwere Dehydratation (Ruiz-Palacios 2006). In einer europäischen Studie zeigten sich ähnliche Werte (Vesikari 2006c).

Das Prinzip des Impfstoffes beruht auf der natürlicherweise erworbenen Immunität nach 2 Rotavirus-Infektionen unabhängig vom Typ. Die Schutzwirkung dieses Impfstoffes gegenüber Infektionen mit dem Typ G2P[4] ist unklar. Dies liegt auch an der niedrigen Fallzahl mit diesem seltenen Typ, der nach den bisherigen verfügbaren Daten in Deutschland keine bedeutende Rolle spielt (Ehlken 2002).

In den Daten der lateinamerikanischen Studie gab es ein Signal für eine erhöhte Rate von Todesfällen an Pneumonie. Die nähere Untersuchung konnte jedoch keinen Hinweis für einen Zusammenhang mit der Impfung finden (Ruiz-Palacios 2006).

Der andere Impfstoff ist ein human-boviner reassortierter Impfstoff mit 5 Stämmen, die in je einem Rinder-Rotavirus die menschlichen Rotavirus-Gene für G1, G2, G3, G4 und P[8] enthalten (Rotateq®; Sanofi Pasteur MSD). Der Impfstoff wird in 3 Dosen zu 2 ml als Schluckimpfung im Abstand von mindestens 4 Wochen ab einem Alter von 6 Wochen gegeben. In einer großen doppelblinden placebokontrollierten Multizenterstudie mit 68.000 Säuglingen ergab sich kein Hinweis für eine Assoziation mit Invagination, die Verträglichkeit lag im Bereich der mit Placebo behandelten Kinder und die Schutzrate gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritis lag bei 98 % (Vesikari 2006a). Bei diesem Impfstoff war die Schutzrate gegen Infektionen mit den seltenen Rotavirus-Typen G2 und G3 unsicher. Beide Typen spielen in Deutschland keine wesentliche Rolle (Ehlken 2002).

Das Prinzip dieses Impfstoffes besteht darin, gegen die häufigsten antigenen Determinanten menschlicher Rotaviren Immunität zu erzeugen.

Nachdem dieser pentavalente reassortierte Impfstoff in den USA im Februar 06 zugelassen wurde, hat die American Academy of Pediatrics empfohlen, dass alle Säuglinge diesen Impfstoff erhalten sollen. Der attenuierte monovalente Impfstoff ist zur Zeit in mindestens 20 Ländern zugelassen worden, insbesondere in Südasien und Lateinamerika. Wegen der Assoziation des früher in den USA zugelassenen Impfstoffes mit Invagination wird empfohlen, dass die erste Dosis beider Impfstoffe nicht nach der 12. Lebenswoche gegeben werden soll. Es gibt keine vergleichende Studie beider Impfstoffe und die vorhandenen Studiendaten können nicht direkt verglichen werden, da unterschiedliche Instrumente zur Messung des klinischen Schweregrades der Erkrankung verwendet wurden (Vesikari 2006b).

#### **Stellungnahme der Kommission:**

Anhand der vorliegenden Studien ist anzunehmen, dass beide Impfstoffe auch in Deutschland eine gute Schutzwirkung gegen Rotavirus-Infektionen hervorrufen werden können. Dabei wird es von großem Interesse sein, zu beobachten, wie die beiden mit unterschiedlichen Prinzipien arbeitenden Impfstoffe sich im Vergleich bewähren werden.

**Obwohl es bisher keinen Hinweis für eine Assoziation mit Invagination oder anderen schweren Nebenwirkungen gibt, sollte nach Einführung der Impfstoffe auf dem deutschen Markt eine intensive Überwachung auf mögliche, sehr seltene Nebenwirkungen wie z.B. Invaginationen erfolgen. Im Januar 2006 wurde die bundesweite Erfassung von Invaginationen durch ESPED begonnen.**

Studien haben gezeigt, dass die Impfstoffe gleichzeitig mit der 6fach-Impfung (DTaP-Hib-HBV-IPV) sowie gleichzeitig mit dem 7-valenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff verabreicht werden können, also in den deutschen Impfkalender mit Impfungen im Alter von 8, 12 und - je nach Impfstoff - nochmals mit 16 Wochen integriert werden können. Der Impfstoff sollte nicht gleichzeitig mit OPV verabreicht werden (in Deutschland nicht mehr verfügbar).

Auf der Basis der Impfstoffzulassungen kann die Impfung bei der aktuellen Datenlage deutschen Säuglingen im Alter zwischen 6 und 12 Wochen empfohlen werden. Der Impfstoff stellt einen guten Individualschutz dar.

Bei einer allgemeinen Impfempfehlung könnte der Impfstoff zu einem wesentlichen Rückgang der Hospitalisation von Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland führen.

In Zeiten von Personal- und Bettenreduktion kann dies zu einer deutlichen Entlastung in Kinderkliniken führen.

Andere virale und bakterielle Erreger werden aber weiterhin zirkulieren und zu sporadischen Gastroenteritiden aber auch Ausbrüchen führen. Trotzdem ist zu erwarten, dass die Impfung gegen Rotaviren zu einer deutlichen Entlastung der Familien während der winterlichen Infektsaison und auch zu einer verbesserten Lebensqualität bei Säuglingen und Kleinkindern führen wird. Es gibt Schätzungen der medizinischen und indirekten Kosten der Rotavirus-Infektion. Kosten-/Nutzenanalysen können zum jetzigen Zeitpunkt bei Fehlen eines Preises für die Impfstoffe jedoch nicht angestellt werden. Bei einer allgemeinen Einführung des Impfstoffes ist eine Beobachtung der Epidemiologie notwendig, insbesondere der Rate schwerer Infektionen und Hospitalisationen durch Rotavirus-Infektionen und einer möglichen Veränderung der vorherrschenden Rotavirus-Typen.

#### **Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der DAKJ**

Mitglieder: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), Dr. med. Renate Klein (Saarbrücken) und Prof. Dr. med. C. Korenke (Oldenburg).

#### **Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietrich Niethammer (Generalsekretär)

Eichendorffstr. 13 | 10155 Berlin | Tel: 030.4000588-0 | Fax: 030.40005888 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: [www.dakj.de](http://www.dakj.de)

#### **Interessenskonflikte**

U. Heininger bzw. seine Abteilung hat verschiedentlich finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte, Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare im Rahmen von Vortragsaktivitäten bzw. Beratertätigkeiten von den Firmen Sanofi Pasteur MSD, Deutschland und Glaxo SmithKline, Deutschland (Hersteller von Impfstoffen gegen Rotaviren) erhalten. H.I. Huppertz hat Unterstützung für die Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen sowie Honorare für Beratertätigkeit und Vortragsaktivitäten von den Firmen Sanofi-Pasteur-MSD, Deutschland, GlaxoSmithKline, Deutschland und GlaxoSmithKline, Belgien erhalten. Für die übrigen Kommissionsmitglieder besteht kein Interessenskonflikt.

#### **Literatur:**

Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J (1999) Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections: a hospital-based study over 10 years. Acta Paediatr Suppl 88:48-52

Ehiken B, Laubereau B, Karmaus W, et al (2002) Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr* 91:769-775

Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimpe E, et al (2006) Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 25(suppl):S22-29

Oh DY, Gaedicke G, Schreier E (2003) Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol* 71:82-93

Parashar UD, Hummelmann EG, Bresee JS, et al (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9:565-572

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al (2006) Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 354:11-22

Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T (2006) Burden of Rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 25(suppl):S7-11

Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML (2000) Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 182:1602-1609

Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI (2006b) Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 25(suppl):S42-47

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al (2006a) Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354:23-33

Vesikari T, Velazquez FR, Phua KB, Bouckennooghe A, De Vos B (2006c) High efficacy of two doses of Rotarix against rotavirus disease in Europe, Latin-America and Asia. *ACPID*, March 7-10, 2006, Cebu. Philippinen [Abstract]