

Stellungnahme zur Rotavirusimpfung

Redaktion

D. Reinhardt, München
S. Wirth, Wuppertal

Information

Für die GPGE

PD Dr. med. Henrik Köhler, Kinder- und
Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen,
Loschgestraße 15, 91054 Erlangen
Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko, Kinderklinik
und Kinderpoliklinik, Dr. von Haunersches
Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität
München, Lindwurmstraße 4,
80337 München

Für die DGPI

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz,
Prof.-Hess-Kinderklinik,
Sankt-Jürgen-Straße, 28177 Bremen
Prof. Dr. med. Volker Schuster, Universitätsklinik
und Poliklinik für Kinder und Jugendliche,
Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Koletzko
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München
Sibylle.Koletzko@med.uni-muenchen.de

Die European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) und die European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) haben 2008 die evidenzbasierten Empfehlungen für die Rotavirusimpfung für Kinder in Europa publiziert.

Sieben Empfehlungen wurden auf dem Stand der Literatur bis einschließlich August 2007 ausgesprochen [15]:

Empfehlung 1

Die Rotavirusimpfung sollte allen gesunden Säuglingen in Europa angeboten werden.

(Evidenz 1A, starker Empfehlungsgrad)

Empfehlung 2

Beide in Europa zugelassenen Rotavirusimpfstoffe können zusammen mit oder getrennt von der Grundimmunisierung mit inaktivierten Impfstoffen verabreicht werden.

(Evidenz 1C, starker Empfehlungsgrad)

Empfehlung 3

In Ländern, in denen noch die orale Poliovakzine eingesetzt wird, sollte diese nicht gemeinsam mit der Rotavirusimpfung verabreicht werden.

(Evidenz 2B, schwacher Empfehlungsgrad)

Empfehlung 4

Die erste Dosis der Rotavirusimpfung sollte zwischen der 6. und 12. Lebenswoche verabreicht werden. Die Durchimpfung (Rotarix® 2 Dosen, RotaTeq® 3 Dosen) sollte mit 6 Monaten beendet sein.

(Evidenz 1A, starker Empfehlungsgrad)

Empfehlung 5

Bei besonderen Populationen von Säuglingen (Frühgeborene oder Säuglinge mit HIV-Infektion) kann die Rotavirusimpfung nach dem kalendarischen Alter der Kinder und nach individueller Entscheidung des betreuenden Arztes/der betreuenden Ärztin gegeben werden.

(Evidenz 2C, schwacher Empfehlungsgrad)

Empfehlung 6

Säuglinge mit schwerem Immundefekt sollten nicht mit dem Rotavirusimpfstoff geimpft werden.

(Evidenz 1C, starker Empfehlungsgrad)

Empfehlung 7

Durch entsprechende Überwachungsprogramme sollte das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen der Rotavirusimpfung erfasst werden.

(Evidenz 1C+, starker Empfehlungsgrad)

Die GPGE und die DGPI schließen sich diesen 7 Empfehlungen an und geben ergänzende Hintergrundinformationen

Ad Empfehlung 1, 2 und 4

In Deutschland werden etwa 5% aller Kinder unter 5 Jahren wegen akuter Rotavirus-Gastroenteritis beim Arzt vorgestellt. Etwa 75% der betroffenen Kinder sind zwischen 6 und 24 Monate alt, d. h., die jährliche Inzidenz für eine zum Arztbesuch führende Rotavirusinfektion in dieser Altersklasse liegt bei 9–15% [12]. Rotaviren stellen in dieser Altersgruppe mit etwa 30–40% den häufigsten Erreger der akuten Gastroenteritis dar. Kinder, die an einer akuten Rotavirus-Gastroenteritis im Vergleich zu akuten Gastroenteritiden durch andere Erreger erkranken, weisen signifikant häufiger Fieber >38°C, Erbrechen und Lethargie auf. Sie sind etwa 5-mal häufiger dehydriert, und jedes 10. Kind, das mit Rotaviren-bedingter Gastroenteritis beim Arzt vorstellig wird, muss stationär aufgenommen werden, was nur bei etwa 2% der Kinder mit infektiöser

Gastroenteritis anderer Genese der Fall ist [12]. Unter den stationär behandelten Säuglingen und Kleinkindern mit akuter Gastroenteritis machen Rotaviren wegen der Schwere der Erkrankung 65% aller Fälle aus, entsprechend etwa 10.000–15.000 Fälle pro Jahr in Deutschland [1, 5]. Dies stellt ein weiteres Problem dar, da die Infektion mit hygienischen Maßnahmen allein nicht einzudämmen ist. Nosokomiale Rotavirusinfektionen sind für etwa zwei Drittel aller stationär behandelten Fälle verantwortlich [2]. Im Krankenhaus erworbene Rotavirusinfektionen betreffen in hohem Prozentsatz Säuglinge bis zum 5. Lebensmonat [7] und Kinder mit einer anderen akuten oder chronischen Grunderkrankung, sodass die Verläufe bei ihnen besonders schwerwiegend sind und die Hospitalisation sich nicht selten um mehrere Tage verlängert. Besonders gefährdet durch eine Rotavirus-Gastroenteritis sind Kinder mit chronischen Darmerkrankungen, aber auch Frühgeborene und Kinder mit Herzfehlern oder angeborener oder erworbener einschließlich iatrogenen Immundefizienz.

Hauptgefahr der Erkrankung ist eine gerade bei Säuglingen oft rasch eintretende, zum Teil lebensbedrohliche Dehydratation. Global ist zu beachten, dass die akute Gastroenteritis durch Rotaviren immer noch eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt, die in Entwicklungsländern für den Tod von fast 500.000 Kindern jährlich verantwortlich ist [10]. Genaue Daten zu Todesfällen in Deutschland als Folge einer Rotavirusinfektion liegen nicht vor.

Die Therapie der Rotavirusinfektion besteht primär im Ersatz von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten durch Gabe einer hypotonen oralen Rehydrationslösung (ORL). Bei Dehydrierung sollte eine rasche Rehydrierung mit kleinen, aber häufigen Gaben von ORL innerhalb von 3–4 h erfolgen. Nahrungspausen länger als maximal 4–6 h sind obsolet, da sie die Durchfalldauer verlängern. Verluste durch Durchfall und Erbrechen sollten mit ORL ersetzt werden (Leitlinie der GPGE zur Therapie der akuten Gastroenteritis; [9]). Der Einsatz von Sekretionshemmern (Racecadotril) oder bestimmten Probiotika (z. B. *Lactobacillus GG*) kann die Durchfalldauer verkürzen und könnte das Risiko einer Dehydratation oder Hospitalisa-

tion vermindern. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

Die direkten und indirekten Kosten, die durch Rotaviruserkrankungen verursacht werden, sind erheblich. Während der erhöhten Erkrankungsrate im Winter ist in den meisten deutschen Kinderkrankenhäusern die häufigste Aufnahmeerkrankung Dehydratation bei Gastroenteritis (nahezu 10% der stationären Aufnahmen). Bei ausschließlich ambulanter Behandlung wird in Deutschland pro Erkrankungsfall von 432 EUR volkswirtschaftlichen Gesamtkosten ausgegangen. Bei Rotaviruserkrankungen, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind durchschnittlich pro Erkrankungsfall Gesamtkosten von 2085 EUR zu kalkulieren [6]. Diese Zahlen illustrieren die enormen direkten Kosten und die Belastung des Gesundheitssystems einschließlich der indirekten Kosten wie Arbeitsausfalltage der Eltern.

Der 1999 in den USA zugelassene Impfstoff (Rotashield®) zeigte einen guten Schutz gegen die schwere Rotavirus-Gastroenteritis, wurde aber kurze Zeit später vom Markt genommen, da er mit einer Häufung von Invaginationen assoziiert war. In Deutschland sind ein monovalenter und ein pentavalenter Impfstoff gegen Rotaviren zugelassen. Der monovalente Lebendimpfstoff basierte auf einem humanen isolierten Rotavirus des Typs G1P[8] (Rotarix®, GlaxoSmithKline). In einer Studie in Lateinamerika und Finnland an mehr als 60.000 Säuglingen war keine Assoziation zwischen der Anwendung des Impfstoffes und dem Auftreten von Invaginationen zu beobachten. Es zeigte sich bei einer guten Verträglichkeit eine Schutzrate von 85% gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritiden und von 100% gegen besonders schwere Verläufe der Erkrankung [11]. Der pentavalente Impfstoff (RotaTeq®, Sanofi Pasteur MSD) ist ein human-boviner Impfstoff mit 5 Stämmen (G1P[5], G2P[5], G3P[5], G4P[5] und G6P[8]). Auch bei diesem Impfstoff zeigte sich in einer Studie mit 68.000 Säuglingen kein Hinweis auf gehäufte Invaginationen bei guter Verträglichkeit des Impfstoffs und einer Schutzrate gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritiden bei 98% der geimpften Kinder [14]. Die beiden Impfstoffe sind anhand der vorliegenden Stu-

dien nicht direkt vergleichbar, da unterschiedliche Kriterien zur Messung des klinischen Schweregrades der Erkrankung verwendet wurden [13].

In zeitlichem Zusammenhang mit der Rotavirusimpfung wurde vom Auftreten von Kawasaki-Syndrom-Erkrankungen berichtet. Die Untersuchung der Fälle durch das Paul-Ehrlich-Institut und die europäische Zulassungsbehörde (EMA) ergaben keinen Hinweis für eine signifikante Häufung. Ein kausaler Zusammenhang ist nicht erkennbar. Bei seit 2006 über 14 Mio. geimpfter Dosen in den USA fanden sich keine Hinweise auf schwere Nebenwirkungen einschließlich Invaginationen [1].

Beide Impfstoffe werden als Schluckimpfung in 2 bzw. 3 Dosen ab der 6. Lebenswoche mit einem Mindestabstand von 4 Wochen verabreicht. Während nach den ESPGHAN/ESPID-Empfehlungen die Impfung spätestens mit 12 Wochen begonnen und mit 6 Monaten abgeschlossen sein soll [15], sehen die neuesten Empfehlungen der American Academy of Pediatrics den spätesten Beginn mit 14 Wochen und einen Abschluss bis maximal 8 Monaten vor [1]. Der individuelle Schutz setzt bereits nach der 1. Dosis ein und reduziert das Risiko für eine schwere Rotavirusinfektion um 83% [1].

In den USA führte die seit 2006 allgemein empfohlene Schluckimpfung im Zeitraum November 2007–Mai 2008 erstmals zu einer verminderten (sowie zeitlich verzögerten) Rotavirusaktivität [3]. Eine ähnliche Entwicklung ist auch in anderen Ländern, die ebenfalls diese Impfung generell eingeführt haben, zu erwarten.

Ad Empfehlung 3

Die Empfehlung ist für Deutschland irrelevant, da kein oraler Impfstoff gegen Poliomyelitis mehr zur Anwendung kommt.

Ad Empfehlung 5–7

Nach Publikation der ESPGHAN/ESPID-Empfehlungen wurden retrospektiv die Daten der Zulassungsstudie mit dem pentavalenten Rotavirusimpfstoff von mehr als 2070 Frühgeborenen mit einem medianen Alter von 34 Schwangerschaftswochen (Spannbreite 25.–37. SSW) analysiert [8].

Auch in diesem Kollektiv hat sich der Impfstoff als sicher und hoch effektiv erwiesen, schwere Rotavirusinfektionen zu verhindern. Die Impfung sollte bei Frühgeborenen entsprechend dem aktuellen chronologischen, nicht dem korrigierten Lebensalter verabreicht werden. Da die Gruppe der jungen Frühgeborenen klein war, sollte der Impfstoff Frühgeborenen <32 SSW zunächst nicht appliziert werden.

Bei Säuglingen mit vertikal erworbener HIV-Infektion sollten die potenziellen Vorteile einer Rotavirusimpfung gegen die Gefahr der Wildvirusinfektion unter Berücksichtigung des immunologischen Status abgewogen werden. Bei schweren angeborenen Immundefekten wird die Impfung im Moment nicht empfohlen.

Situation zur Impfeempfehlung

Anhand der Studienlage kann angenommen werden, dass beide zugelassenen Impfstoffe bei Anwendung nach der Fachinformation einen sehr guten individuellen Schutz gegen eine Rotavirusinfektion bieten. Die Impfkommision der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin hat bereits 2006 eine Impfung aller Säuglinge empfohlen [4]. In verschiedenen Ländern (USA, Finnland, Belgien, Österreich, Luxemburg) wird die Impfung für alle Säuglinge öffentlich empfohlen. Allerdings liegen die dort mit den Kostenträgern ausgehandelten Kosten z. T. deutlich unter den Preisen für die beiden Impfstoffe in Deutschland mit ungefähr 192 EUR pro kompletter Impfung (2 bzw. 3 Dosen).

In Deutschland hat die Sächsische Impfkommision (SIKO) zum 1. Januar 2008 die Rotavirusimpfung für alle Säuglinge im 1. Lebenshalbjahr (ab vollendeter 6. Lebenswoche) empfohlen und in den Impfkalender aufgenommen (Ärzteblatt Sachsen 12/2007, S. 599). Die GPGE und die DGPI begrüßen es, dass eine steigende Zahl der gesetzlichen Krankenkassen beschlossen hat, die Rotavirusimpfung für Säuglinge in ihre Erstattungsfähigkeit aufzunehmen. Einzelne Kassen übernehmen die Kosten der Impfung in ärztlich begründeten Fällen. Daher empfiehlt es sich für Eltern und behandelnden Ärzte, vor Impfung bei den Kassen, die noch keine generelle Übernahme anbieten, nachzufragen.

Fazit

Die GPGE und die DGPI unterstützen ausdrücklich die Empfehlungen der ESPID/ESPGHAN, die Rotavirusimpfung allen gesunden Säuglingen einschließlich Frühgeborenen anzubieten.

Literatur

1. American Academy of Pediatrics (2009) Committee on infectious diseases. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 123:1412–1420
2. 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(426):48–52
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008) Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007–May 2008. *Morb Mortal Wkly Rep* 57(25):697–700
4. Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (2006) Empfehlungen zur Rotavirusimpfung. <http://www.dakj.de>
5. Giaquinto C, van Damme P, Huet F et al (2007) Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 195 (Suppl 1):S26–S35
6. Giaquinto C, van Damme P, Huet F et al (2007) Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 195 (Suppl 1):S36–S44
7. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V et al (2006) Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 25 (1 Suppl):S12–S21
8. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ et al (2007) Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 26(12):1099–1104
9. Koletzko S, Lentze MJ (2008) Akute infektiöse Gastroenteritis. www.awmf.de
10. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS et al (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 9:565–572
11. 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(1):11–22
12. van Damme P, Giaquinto C, Huet F et al (2007) Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 195 (Suppl 1):S4–S16
13. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI (2006) Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 25 (1 Suppl):S42–S47
14. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al (2006) Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354(1):23–33

15. Vesikari T, van Damme P, Giaquinto C et al (2008) European society for paediatric infectious diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46:615–618