



# Epidemiologisches Bulletin

5. Januar 2015 / Nr. 1

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Stellungnahme zur Rotavirus-Impfung von Früh- und Neugeborenen im stationären Umfeld

Gemeinsame Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO), der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DAKJ) und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)

### Zusammenfassung

Bei den in Deutschland zugelassenen Rotavirus(RV)-Impfstoffen Rotarix® und RotaTeq® handelt es sich um orale Lebendimpfstoffe. Es ist möglich, dass durch die Ausscheidung von Impfviren im Stuhl nach erfolgter Impfung eine fäkal-orale Übertragung auf ungeschützte Kontaktpersonen im Umfeld stattfindet und dadurch bei Risikokindern möglicherweise ein geringes Erkrankungsrisiko besteht. Daher stellt sich die Frage, ob im Krankenhaus bei Frühgeborenen oder anderen Säuglingen RV-Impfungen erfolgen sollten bzw. welche hygienischen Maßnahmen bei Aufnahme eines vor kurzem gegen RV geimpften Säuglings notwendig sind.

Die folgende Stellungnahme berücksichtigt verschiedene Gesichtspunkte, die im anschließenden Begründungstext ausführlich ausgeführt werden:

- ▶ Frühgeborene haben im Vergleich zu Reifgeborenen ein erhöhtes Risiko, im 1. Lebensjahr an einer RV-Infektion schwer zu erkranken.
- ▶ Hospitalisierte Säuglinge, einschließlich Frühgeborene, unterliegen dem Risiko einer nosokomialen RV-Gastroenteritis (RVGE).
- ▶ Die RV-Impfung ist nur in einem kurzen Zeitfenster (6 bis maximal 24 bzw. 32 Lebenswochen) möglich und die 1. Impfung sollte mit 12 Lebenswochen erfolgt sein. Zum Zeitpunkt der Entlassung können daher Frühgeborene, die für einen längeren Zeitraum hospitalisiert waren, nicht mehr zeitgerecht geimpft werden.
- ▶ RV-Impfstoffe haben eine hohe Wirksamkeit zur Verhinderung von schweren RVGE. Für Frühgeborene liegen für RotaTeq® Daten zur klinischen Wirksamkeit und für Rotarix® Daten zur Immunogenität vor.
- ▶ RV-Impfstoffe besitzen auch bei Frühgeborenen > 32 Schwangerschaftswochen (SSW) ein gutes Sicherheitsprofil. Die Studienlage für sehr unreife Frühgeborene (Gestationsalter von 25 bis 31 SSW) ist bisher jedoch begrenzt.
- ▶ Zur Übertragung von Impfviren gibt es eine prospektive Studie. Darüber hinaus liegen Einzelfallberichte oder Ergebnisse aus Monitoring-Untersuchungen bzw. aus Surveys vor.
- ▶ Die Ausscheidung von Impfviren ist ein häufiges Ereignis (bei 86–90% der Geimpften nachgewiesen mittels RT-PCR, bei 20–30% nachgewiesen mittels EIA).
  - Die Impfvirusausscheidung ist nach der 1. Impfstoffdosis häufiger nachweisbar als nach Folgedosen, und die maximale Ausscheidung wird zwischen dem 6. bis 8. Tag erreicht. Die Virusmenge im Stuhl ist nach Gabe von Rotarix® größer als nach RotaTeq®.

Diese Woche 1/2015

### STIKO, DAKJ und GNPI

Gemeinsame Stellungnahme zur Rotavirus-Impfung von Früh- und Neugeborenen im stationären Umfeld



- ▶ Die Übertragung von Impfviren auf Dritte ist nicht häufig, da die erforderliche Infektionsdosis relativ hoch ist. Wenn eine Übertragung stattfindet, ist die Infektion in aller Regel asymptomatisch.
- ▶ Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich nach der RotaTeq®-Impfung in seltenen Fällen neue, nicht ursprünglich im Impfstoff enthaltene Reassortanten aus den verschiedenen im Impfstoff enthaltenen Impfviren bilden können und damit wieder pathogene Virusvarianten entstehen.
- ▶ Hygieneempfehlungen zur Verhinderung einer möglichen fäkal-oralen Übertragung von Impfviren müssen nach Impfung von Säuglingen in der Klinik strikt umgesetzt werden. Dazu zählen neben der üblichen Händedesinfektion auch Schutzkittel und Handschuhe beim Windelwechsel. Die verwendeten Hände- und Flächen-desinfektionsmittel sollten eine Wirksamkeit gegenüber Rotaviren haben. Eine Kohortenisolierung nach Impfung mehrerer Kinder kann entsprechend den räumlichen Gegebenheiten in Absprache mit den zuständigen Hygienikern erwogen werden.
- ▶ Dieser Hygienestandard muss auch bei der stationären Aufnahme von Säuglingen, welche in einem Zeitraum von 2 bis 4 Wochen zuvor eine RV-Impfung erhielten, strikt angewendet werden.
- ▶ Sog. „Känguruhen“ ist mit Windel und unter Beachtung der Händehygiene durch die Eltern auch nach Impfung möglich.

**Nach Abwägung von Nutzen und Risiken der RV-Impfung kann die zeitgerechte RV-Impfung auch für hospitalisierte Frühgeborene und andere reifgeborene, aber stationär versorgte Säuglinge entsprechend ihrem chronologischen Alter empfohlen werden.** Der Nutzen, dass hospitalisierte Säuglinge durch die RV-Impfung vor einer nosokomialen RV-Infektion geschützt werden, überwiegt deutlich das äußerst geringe Erkrankungsrisiko anderer hospitalisierter Patienten durch die denkbare Übertragung von Impfviren. Das Übertragungsrisiko von Impfviren ist zudem bei konsequenter Anwendung der auf neonatologischen Stationen üblichen Standardhygienemaßnahmen gering, sodass eine RV-Impfung auch in Kinderkliniken einschließlich ihrer neonatologischen und allgemeinen Intensivstationen möglich ist. Die Entscheidung, ob hospitalisierte Säuglinge aufgrund von tatsächlich bestehenden Kontraindikationen oder anderen gesundheitlichen oder hygienetechnischen Bedenken nicht geimpft werden können, muss individuell getroffen und mit den Eltern der betroffenen Kinder besprochen werden.

Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 25 bis 31 SSW ist die Datenlage aus den Zulassungsstudien begrenzt, so dass eine individuelle Risikoabwägung auch unter Berücksichtigung des gerade in dieser Altersgruppe erhöhten Erkrankungsrisikos durch RV sinnvoll erscheint. Es wird erwartet, dass in naher Zukunft ergänzende Informationen zur Sicherheit und Verträglichkeit der RV-Impfung von Frühgeborenen verfügbar sein werden. Diesbezügliche Studien werden aktuell in Australien, England

und den USA durchgeführt. Säuglinge, die im Zeitraum von bis zu 28 Tagen nach der 1. RV-Impfstoffdosis hospitalisiert werden, sollten bis zum 28. postvakzinalen Tag unter Einhaltung der üblichen Standardhygienemaßnahmen zur Verhinderung einer fäkal-oralen Impfvirusübertragung gepflegt werden. Das gleiche gilt für Säuglinge bis zum 14. postvakzinalen Tag, die innerhalb von 14 Tagen nach der 2. oder 3. RV-Impfstoffdosis stationär aufgenommen werden. Daher sollte bei der stationären Aufnahme von allen Säuglingen bis zum Alter von 8 Monaten (unter Berücksichtigung des spätestmöglichen Impfaltes) der RV-Impfstatus erhoben werden, um die ggf. erforderlichen Hygienemaßnahmen ohne Verzug einleiten zu können.

### **Begründung der Stellungnahme zur Rotavirus-Impfung von Früh- und Neugeborenen im stationären Umfeld**

#### **Hintergrund und Fragestellung**

Bei den in Deutschland zugelassenen Rotavirus (RV)-Impfstoffen (Rotarix® und RotaTeq®) handelt es sich um orale Lebendimpfstoffe. Es ist möglich, dass durch die Ausscheidung von Impfviren im Stuhl nach erfolgter Impfung eine fäkal-orale Übertragung (z. B. im Rahmen von Windelwechsel) auf ungeschützte Kontaktpersonen im Umfeld stattfindet und dadurch ein theoretisches Erkrankungsrisiko besteht.<sup>1</sup> Wie bei der oralen Polio-Vakzine kann die Ausscheidung von attenuierten Impfviren jedoch auch als Vorteil gesehen werden, da primär ungeimpfte Kontaktpersonen durch eine, in der Regel asymptomatische, Infektion mit Impfviren einen Schutz vor einer RV-Gastroenteritis erwerben können.<sup>2</sup>

Das Zeitfenster für eine RV-Impfung ist begrenzt, da die Impfserie im chronologischen Alter (im Unterschied zum biologischen Alter) von 6 bis 12 Wochen begonnen werden soll. Sehr kleine und unreife Frühgeborene werden im Alter von 12 Wochen (spätestes empfohlenes Alter für die 1. Impfstoffdosis) häufig noch stationär versorgt. Aus neonatologischer und krankenhaushygienischer Perspektive bestehen Vorbehalte bei dieser Patientengruppe, insbesondere auf neonatologischen Intensivstationen, noch während des stationären Aufenthaltes eine RV-Impfung durchzuführen. Diese betreffen eine mögliche Unreife des Immunsystems von Frühgeborenen oder Komorbiditäten, die zu einer schlechteren Verträglichkeit des RV-Impfstoffes führen könnten. Weiterhin existiert Unsicherheit bezüglich des krankenhaushygienischen Managements von Säuglingen, die kurz nach einer ambulanten RV-Impfung hospitalisiert werden müssen.

Die Evidenz, die als Grundlage für die STIKO-Empfehlung zur routinemäßigen RV-Impfung von Säuglingen diente, wurde ausführlich in einem Hintergrundpapier aufgearbeitet und dargestellt.<sup>3</sup> Hier sind unter anderem auch Details zur Rotavirus-Epidemiologie in Deutschland und zur Wirksamkeit und Sicherheit der Rotavirus-Impfung zu finden. Der vorliegende Text behandelt daher spezielle Aspekte der o.g. Fragestellung. Die hier

dargestellte Evidenz beruht auf der Recherche zum erwähnten Hintergrundpapier und einer aktuellen orientierenden Literaturrecherche.

### **Virusmerkmale**

RV sind unbehüllte, doppelsträngige RNA-Viren mit segmentiertem Genom, die zur Familie der *Reoviridae* gehören. RV werden fäkal-oral direkt von Mensch zu Mensch oder indirekt über kontaminierte Oberflächen übertragen. Auch aufgrund der hohen Umweltstabilität sind sie sehr infektiös und verfügen über ein ausgeprägtes Ausbruchspotenzial. Mehr als 50 % aller nosokomialen Gastroenteritiden in Kinderkliniken sind durch RV bedingt.<sup>4,5</sup>

### **Krankheitsbild und Epidemiologie**

RV sind weltweit die häufigsten Erreger akuter Gastroenteritiden bei < 5-jährigen. Nach einmalig durchgemachter RV-Infektion besteht keine vollständige lebenslange Immunität. Mit jeder RV-Infektion nimmt die Schutzrate vor einer weiteren Infektion zwar zu und die Schwere der Erkrankung ab, aber RV-Reinfektionen treten lebenslang auf.<sup>6,7</sup> RV-bedingte Todesfälle sind hierzulande zwar sehr selten, aber der Krankheitsverlauf der RVGE ist bei Säuglingen und Kleinkindern häufig schwer und erfordert nicht selten eine stationäre Behandlung. In Deutschland ist die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) erfasste Hospitalisationsrate bei Kindern < 5 Jahren mit 516 Erkrankten/100.000 Kinder (< 5 Jahre) beträchtlich.<sup>8</sup> Da nicht alle Fälle labordiagnostisch bestätigt und gemeldet werden, kann sogar von einer deutlich höheren Inzidenz ausgegangen werden. Das Risiko, sich im Krankenhaus mit RV zu infizieren, ist hoch, etwa 7,5 % der gemeldeten hospitalisierten Kinder mit RVGE haben die Infektion nosokomial erworben. Frühgeborene, die an einer RVGE erkranken, haben im 1. Lebensjahr im Unterschied zu reif Geborenen ein erhöhtes Risiko zu dehydrieren und hospitalisiert zu werden.<sup>9-12</sup> Das klinische Spektrum der RVGE stellt sich bei Früh- im Vergleich zu Reifgeborenen ebenfalls unterschiedlich dar: Frühgeborene erkranken im Durchschnitt schwerer als Reifgeborene und zeigen häufiger Symptome wie blutige bzw. schleimige Stühle, Schwierigkeiten beim Füttern, Darmdilatationen und nekrotisierende Enterokolitiden.<sup>13-15</sup>

### **Impfstoff/ Vakzine**

Im Juni 2006 wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA (*European Medicines Agency*) zwei RV-Impfstoffe zugelassen.

Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) ist ein oraler, monovalenter Lebendimpfstoff, der einen attenuierten humanen G1P[8]-Virus-Stamm enthält. Eine Impfstoffdosis enthält  $10^6$  ZKID<sub>50</sub> (Zellkultur infektiöse Dosis 50 %; die Virusdosis, die statistisch 50 % von inokulierten Zellkulturen im Mehrfachansatz infiziert). Das Virus vermehrt sich nach der oralen Aufnahme gut in der Schleimhaut des Dünndarms.

RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD) ist ein oraler Lebendimpfstoff, der 5 RV-Reassortanten aus humanen und bovinen Viren enthält. Davon exprimieren 4 Reassortanten je eines der äußeren Kapsidproteine (G1, G2, G3, G4) humaner Viren und das Bindungsprotein des bovinen Virus. Die 5. Reassortante exprimiert das Bindungsprotein (P1[8]) eines humanen Virus und das äußere Kapsidprotein (G6) des bovinen Virus. Die fertige Impfstoffdosis enthält für jede Reassortante  $\geq 2,0 \times 10^6$  infektiöse Einheiten. Das Impfvirus vermehrt sich weniger gut im Dünndarm und daher enthält die RotaTeq®-Impfstoffdosis ca. 10-mal mehr infektiöse Viren als Rotarix®.

Die Impfviren imitieren eine natürliche RV-Infektion, vermehren sich im Darm der geimpften Säuglinge, induzieren eine Immunität und bieten somit einen Schutz vor Infektionen mit RV-Wildtypen.<sup>16,17</sup> Der Schutz vor einer RV-bedingten Krankenhausaufnahme über einen Zeitraum von 2 Jahren nach abgeschlossener Impfung beträgt 92 % (95 % KI: 82–96) und der Schutz vor einer schweren RVGE 91 % (95 % KI: 82–95).<sup>3</sup> Die Rotavirus-Impfung reduziert die RV-bedingte Krankheitslast deutlich und senkt auch die damit verbundenen Behandlungskosten im Gesundheitssystem.<sup>18-20</sup>

Eine mögliche fäkal-orale Übertragung von Impfviren von geimpften Säuglingen auf ungeimpfte Personen (z. B. beim Windelwechsel) würde zwar einerseits die Möglichkeit der Verstärkung eines Herdenschutzes beinhalten, aber gleichzeitig bestünde das theoretische Risiko einer Vakzine-bedingten RVGE, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten.

Die RV-Impfung von Säuglingen mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) ist kontraindiziert. Nach RV-Impfung von Säuglingen mit SCID ist eine langanhaltende Impfvirusausscheidung, begleitet von langwierigen Durchfällen und anderen Symptomen (Erbrechen, Gedeihstörung), beschrieben worden.<sup>17,21,22</sup> Die Datenlage zur Verträglichkeit des RV-Impfstoffes bei Säuglingen mit weniger schweren Immundefekten ist limitiert. Bei dem derzeit noch hohen Risiko an einer natürlichen RV-Infektion zu erkranken überwiegen jedoch die Vorteile der RV-Impfung die Risiken, sodass eine RV-Impfung geboten erscheint. In Zweifelsfällen sollte ein pädiatrischer Immunologe zu Rate gezogen werden.<sup>23</sup>

### **Impfalter, Impfzeitraum sowie Verabreichung an Frühgeborene**

Die Impfserie mit Rotarix® besteht laut den Herstellerinformationen,<sup>24</sup> die von der EMA im EPAR (*European public assessment reports*) veröffentlicht wurden, aus zwei Impfstoffdosen. Die 1. Impfstoffdosis kann ab dem Alter von 6 Wochen gegeben werden. Zwischen den einzelnen Impfstoffdosen ist ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen einzuhalten. Die Impfserie sollte vorzugsweise vor dem Alter von 16 Wochen verabreicht werden, muss aber auf jeden Fall bis zum Alter von 24 Wochen abgeschlossen sein. Ro-

tarix® kann in der gleichen Dosierung an Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von mindestens 27 Wochen geboren wurden, verabreicht werden.

Die Impfserie von RotaTeq® besteht laut den Herstellerinformationen,<sup>25</sup> die von der EMA im EPAR veröffentlicht wurden, aus 3 Impfstoffdosen. Die 1. Impfstoffdosis kann ab Vollendung der 6. Lebenswoche, sollte jedoch spätestens in der 12. Lebenswoche verabreicht werden. Ein Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den einzelnen Impfstoffdosen sollte eingehalten werden. Die Grundimmunisierung mit 3 Impfstoffdosen sollte vorzugsweise bis zur Vollendung der 20. bzw. 22. Lebenswoche abgeschlossen sein, muss aber auf jeden Fall bis zur Vollendung der 32. Lebenswoche abgeschlossen werden. RotaTeq® kann Frühgeborenen, die mit einem Gestationsalter von mindestens 25 Wochen geboren wurden, verabreicht werden. Die 1. Impfstoffdosis können diese Säuglinge ebenfalls 6 Wochen nach der Geburt erhalten.

#### **Sicherheit der Impfstoffe bei Frühgeborenen**

In einer randomisierten (2:1; Vakzine:Placebo) doppelblinden klinischen Phase-IIIb-Zulassungsstudie, die in Europa zwischen Januar 2007 und März 2008 bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 36 Wochen durchgeführt wurde, erhielten 670 Frühgeborene Rotarix® und 339 Frühgeborene Placebo.<sup>26</sup> Auf der Basis des Gestationsalters wurden die Säuglinge in zwei Gruppen eingeteilt: 20% der Säuglinge gehörten zur Gruppe 1 mit einem Gestationsalter von 27 bis 30 Wochen und 80% zur Gruppe 2 mit einem Gestationsalter von 31 bis 36 Wochen. Die 1. Impfstoffdosis wurde ab dem Alter von 6 Wochen verabreicht. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden in gleicher Häufigkeit in beiden Gruppen beobachtet; sie traten bei 5,1% (95% KI: 3,5–7,1) der Rotarix®-Gruppe und bei 6,8% (95% KI: 4,3–10,0) der Placebo-Gruppe auf ( $p = 0,266$ ). Insgesamt traten 5 Fälle von RVGE im Beobachtungszeitraum auf, 3 Fälle in der Rotarix®- und 2 Fälle in der Placebo-Gruppe. Die Erkrankung trat in der Rotarix®-Gruppe 1 bis 5 Tage nach der Impfung auf (es wurde Impfvirus nachgewiesen) und in den anderen 2 Fällen 3 bis 4 Tage nach Verabreichung des Placebo, jeweils durch Wildtyp-Virus verursacht. Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in vergleichbarer Häufigkeit sowohl in der Rotarix®- als auch in der Placebo-Gruppe beobachtet. Im Zeitraum von 31 Tagen nach der Impfung trat eine Durchfallsymptomatik bei 2,7% aus der Vakzine-Gruppe und bei 2,9% aus der Placebo-Gruppe auf. Es wurden keine Fälle von Invagination berichtet. Diese Ergebnisse bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Rotarix® aus den Zulassungsstudien bei Reifgeborenen.<sup>27–29</sup>

Im Rahmen der geblindeten Placebo-kontrollierten randomisierten (1:1) REST-Studie wurde RotaTeq® bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 25 bis 36 Wochen (Median: 34 Wochen) untersucht.<sup>30–32</sup> In der Studie erhielten 1.005 Frühgeborene RotaTeq® und 1.061 Frühgeborene Placebo. Unter den Frühgeborenen waren 166 frühge-

borene Säuglinge mit einem Gestationsalter < 32 Wochen (Vakzine-Gruppe:  $n = 74$ , Placebo-Gruppe:  $n = 92$ ). Die 1. Impfstoffdosis wurde frühestens 6 Wochen nach der Geburt verabreicht. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in gleicher Häufigkeit in beiden Gruppen beobachtet; sie traten mit einer Häufigkeit von 5,5% in der RotaTeq®-Gruppe und von 5,8% in der Placebo-Gruppe auf. In einer Untergruppe von 308 Frühgeborenen ( $n = 154$  in jeder Gruppe) wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Fieber, Durchfall und Erbrechen dokumentiert. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar. Es wurden keine Fälle von Invagination berichtet. Im Zeitraum von 1 Woche nach jeder der 3 Impfungen trat eine Durchfallsymptomatik bei 3,7 bis 7,3% der Probanden aus der Vakzine-Gruppe und bei 3,9 bis 7,3% aus der Placebo-Gruppe auf.

#### **Immunogenität und Wirksamkeit der RV-Vakzine bei Frühgeborenen**

In einer Untergruppe der oben beschriebenen Studie wurde die Immunogenität von Rotarix® bei 147 Frühgeborenen der Rotarix®-Gruppe im Vergleich zu 81 Frühgeborenen der Placebo-Gruppe untersucht.<sup>26</sup> Bei 85,7% (95% KI: 79,0–90,9) der Frühgeborenen waren einen Monat nach Gabe der 2. Impfstoffdosis mittels EIA (Enzymimmunosay) Rotavirus-IgA-Antikörperwerte (im Serum)  $\geq 20$  U/ml (EIA-Grenzwert für Nachweis von Rotaviren) nachweisbar. Im Vergleich dazu waren es nur 16% (95% KI: 8,8–25,9) in der Placebo-Gruppe. Die klinische Wirksamkeit von Rotarix® bei Frühgeborenen wurde bislang nicht untersucht.

Zur klinischen Wirksamkeit von RotaTeq® bei Frühgeborenen liegen Daten aus den REST-Zulassungsstudien vor. Danach reduzierte die Gabe von insgesamt 3 Impfstoffdosen des Fünffach-Impfstoffs RotaTeq® die Rate der Krankenhauseinweisungen und Notfallbehandlungen bei Frühgeborenen durch RVGE im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 100% (95% KI: 82,2–100). Die Wirksamkeit von RotaTeq® war in der Untergruppe der Frühgeborenen und bei zum Termin geborenen Säuglingen vergleichbar.<sup>31, 32</sup>

#### **Ausscheidung von Impfviren bzw. neuen nicht ursprünglich im Impfstoff enthaltenen Reassortanten und deren Übertragung**

Generell kann gesagt werden, dass bei vielen Studien zum Nachweis der Ausscheidung von Impfviren ein EIA zur Anwendung kam, welcher virale Antigene (Proteine) nachweist.<sup>30,33,34</sup> Der EIA hat den Vorteil, dass er einfach durchzuführen und preiswert ist. Er hat jedoch auch deutliche Limitationen, denn die untere Nachweisgrenze liegt bei ca. 500.000 Viruspartikeln pro Testansatz. In Studien, die nur den EIA zum Nachweis einsetzen, wird daher die tatsächliche Virusausscheidung unterschätzt. Die RT-PCR zum Nachweis viraler RNA ist wesentlich sensitiver als der EIA und kann zusätzlich noch besser zur Quantifizierung der Virusmenge benutzt werden.

### *Ausscheidung von Impfviren in Rotarix®- und RotaTeq®-Zulassungsstudien*

Im Folgenden wird ein Überblick über die bisher veröffentlichten Daten zur Ausscheidung sowie zur Übertragung von Impfviren nach Rotarix®- bzw. RotaTeq®-Impfung gegeben. Obwohl die Interpretation der Ergebnisse aufgrund anderer Studiendesigns, unterschiedlicher geimpfter Populationen sowie aufgrund verschiedener Nachweisverfahren limitiert ist, können wichtige Schlussfolgerungen gezogen werden. Es liegen allerdings nur wenige Daten zur Ausscheidung von Impfviren bei Frühgeborenen vor.

In einer Übersicht von Anderson werden die Daten zur Impfvirusausscheidung aus den Zulassungsstudien zu Rotarix® und RotaTeq® zusammengestellt.<sup>1</sup> In den meisten Rotarix®-Studien wurde der Antigen-EIA zum Nachweis der Impfviren eingesetzt. Demnach scheiden etwa 50 % (Spanne: 35–80 %) der geimpften Säuglinge nach der 1. Impfstoffdosis Virusantigen aus, wobei das Maximum um den 7. postvakzinalen Tag liegt. Die Ausscheidung von Impfviren im Stuhl tritt häufiger nach der 1. als nach der 2. Impfstoffdosis auf. Nach der 2. Impfstoffdosis beträgt die Rate nur noch zwischen 11 und 29 %. Eine Studie, die die Ausscheidung über die Zeit nach beiden Impfstoffdosen genauer untersuchte, zeigte, dass 76–80 % der Säuglinge am Tag 7 und 18–24 % am Tag 30 (Tag der 2. Impfung) Impfvirus ausschieden. Nach der 2. Impfstoffdosis scheideten 18–29 % Impfvirus am Tag 7 und 11–16 % am Tag 15 aus. Die Ausscheidung war generell nicht mit einer Zunahme der gastroenteritischen Symptomatik assoziiert. Die genaue Dauer der Ausscheidung ist nicht bestimmt worden. Die Ausscheidungsrate nach einer natürlichen RV-Infektion ist etwa 3-mal so hoch wie die Ausscheidungsrate nach einer Rotarix®-Impfung.<sup>35</sup> Die Übertragung von Impfviren wurde in den meisten Studien untersucht; es konnten insgesamt 5 Fälle einer Übertragung von Impfviren in 2 Studien beobachtet werden, wovon bei 4 Fällen in der Folge eine IgA-Antwort bei den infizierten Personen resultierte.<sup>36,37</sup> In den beiden Studien trat eine Übertragung bei 2/78 Fällen (3 %) und bei 3/50 Fällen (6 %) auf. Dabei handelte es sich in allen Fällen um immunkompetente Säuglinge und bei keinem Kind trat eine Durchfall-Symptomatik auf.

In den RotaTeq®-Zulassungsstudien wurde die Ausscheidung von infektiösen Impfviren meist mittels MA104-Zellkultur bestimmt.<sup>1</sup> Sie trat bei 0 bis 13 % der Geimpften nach der 1. Impfstoffdosis, bei 0 bis 7 % nach der 2. Impfstoffdosis und bei 0 bis 3 % nach der 3. Impfstoffdosis auf. Die Dauer der Ausscheidung betrug 1 bis 15 Tage, das Maximum wurde zwischen dem 6. bis 8. Tag erreicht. In keiner Studie, die die Übertragung von RotaTeq®-Impfviren untersuchte, konnte eine solche nachgewiesen werden. Dies lässt sich auch dadurch erklären, dass die Virusausscheidung geringer ist.<sup>1</sup> Die erforderliche Infektionsdosis von RotaTeq® ist nicht genau bekannt, aber auf Grundlage der verfügbaren Daten nimmt man einen Wert in der Größenordnung von  $10^7$  PFU/ml (PFU = Plaque-bildenden Einheiten) an. Im Stuhl von Geimpften wurde RotaTeq® in

einer Konzentration von bis zu  $104,9$  PFU/ml ausgeschieden. Das bedeutet, dass eine orale Aufnahme von 10 bis 100 ml Stuhl notwendig wäre, um die erforderliche Infektionsdosis von RotaTeq® zu erreichen.

Es wurde auch die Ausscheidung von Impfviren bei Frühgeborenen untersucht, allerdings bei einer sehr kleinen Zahl ( $n = 7$ ). Im Zeitraum von 4 bis 6 Tagen nach keiner der 3 Impfstoffdosen wurde Impfvirus im Stuhl der Geimpften nachgewiesen.<sup>32</sup>

### *Ausscheidung von Impfviren in Post-Marketing-Studien*

In einer Postmarketing-Studie wurde die Ausscheidung von RotaTeq®-Impfviren bei Säuglingen im Zeitraum vom 1 bis 9 Tagen nach Gabe der 1. Impfstoffdosis untersucht. Im Stuhl von 22 (21,4 %) der 103 untersuchten Kinder konnte zumindest an einem der Tage Impfvirus mittels EIA nachgewiesen werden. Das Maximum der Virusausscheidung lag zwischen dem 6. bis 8. Tag nach Impfung.<sup>33</sup>

Zusätzlich wurde die Ausscheidung von Impfviren nach RotaTeq®-Impfung bei Frühgeborenen in einer Postmarketing-Studie untersucht. Es wurden 15 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 26 bis 34 Wochen (Mittel: 29 Wochen) im Alter von 6 bis 14 Wochen mit RotaTeq® geimpft. Bei 8 von 15 (53 %) geimpften Kindern konnte mittels EIA und bei 13 von 15 (86,7 %) mittels RT-PCR mindestens einmal im Zeitraum von 2 Wochen nach der Impfung RV nachgewiesen werden. Keiner der 53 Haushaltskontakte (Alter, Impfstatus und Geschlecht nicht angegeben) berichtete im Zeitraum von 4 Wochen nach der Impfung des Säuglings über Symptome einer RVGE.<sup>38</sup>

In einer Postmarketing-Studie von Hsieh wurde von März 2010 bis Juni 2011 in zwei Gruppen von gesunden Säuglingen, die einen vollständigen RotaTeq®- bzw. Rotarix®-Impfzyklus erhalten hatten, die Ausscheidung von Impfviren im Zeitraum von einem Monat nach der Impfung mittels EIA oder RT-PCR untersucht.<sup>39</sup> Es wurden 87 Kinder rekrutiert. Nach der 1. Impfstoffdosis trat die maximale Virusausscheidung im Zeitraum von 4 bis 7 Tagen nach der Impfung auf. Der Nachweis von Impfvirus gelang in beiden Gruppen zwischen dem 1. und dem 25. bis 28. Tag nach der 1. Impfung (aufgrund der nächsten Impfung erfolgte keine weitere Stuhluntersuchung), im Zeitraum von 15 Tagen nach der 2. Impfung mit Rotarix® und einem Zeitraum von 14 Tagen nach der 2. und 3. Impfung mit RotaTeq®. Das Auftreten von Impfvirus-Ausscheidung war in den beiden Gruppen nach den ersten beiden Impfungen nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Gruppen wurde bei 86 bis 90 % der Geimpften mittels RT-PCR und bei 20 bis 30 % mittels EIA im Zeitraum von 4 bis 7 Tagen nach der 1. Impfung Vakzine-Virus nachgewiesen. Die Ausscheidungsrate nach der 1. Impfstoffdosis war für beide Impfstoffe signifikant höher als nach der 2. Impfstoffdosis ( $p < 0,001$ ). Für RotaTeq® war die Ausscheidungsrate zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,38$ ). Signifikante Unterschiede zeigten

sich allerdings hinsichtlich der Virusmenge. Für Rotarix® war die Virusmenge sowohl nach der 1. Impfstoffdosis ( $p = 0,001$ ) als auch nach der 2. Impfstoffdosis ( $p = 0,039$ ) signifikant höher als nach RotaTeq®-Impfung. Mittels RT-PCR wurde nach der 1. Impfstoffdosis eine höhere Ausscheidungsrate und eine längere Ausscheidungsdauer nachgewiesen.

#### Übertragung von Impfviren auf Kontaktpersonen

In einer prospektiven randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie in der Dominikanischen Republik (2007–2008) wurde erstmals neben der Ausscheidung auch die horizontale Übertragung von Impfvirus von geimpften auf ungeimpfte Säuglinge bei Zwillingen im selben Haushalt untersucht.<sup>40</sup> Es wurden 100 Zwillingspaare gesunder 6 bis 14 Wochen alter Kinder (Gestationsalter  $\geq 32$  Wochen) eingeschlossen. Ein Zwilling erhielt Rotarix® und der andere Placebo. Über einen Zeitraum von 6 Wochen wurden 3-mal wöchentlich Stuhlproben mittels EIA untersucht. Der überwiegende Anteil der RV-Antigen-Ausscheidung wurde nach Gabe der 1. Impfstoffdosis beobachtet. Das Ausscheidungsmaximum wurde am 6. Tag nach der 1. Impfung (50 % der Säuglinge) und am 8. Tag nach der 2. Impfung (18,9 %) gemessen. Eine Impfvirus-Übertragung wurde an 15 von 80 Zwillingen beobachtet, die Placebo erhalten hatten (18,8 %; 95 % KI: 10,9–29,0). In 5 Fällen war die Übertragung jedoch fraglich, da Impfvirus im Stuhl bereits zu einem Zeitpunkt nachgewiesen worden war, als im Stuhl des geimpften Zwillinges noch keine Ausscheidung nachgewiesen werden konnte. Ob dies durch den wenig empfindlichen EIA, eine Kreuzkontamination der Stuhlproben oder eine nur kurz dauernde Ausscheidung durch den geimpften Säugling erklärt werden könnte, bleibt unklar. Von den 15 Zwillingen aus der Placebo-Gruppe mit nachgewiesener Impfvirusübertragung zeigten 4 eine

Anti-RV-Serokonversion, für die ursächlich die Impfvirus-Übertragung verantwortlich gemacht werden konnte. Bei 3 von 15 Übertragungsfällen konnte infektiöses Impfvirus durch Vermehrung in der MA104-Zellkultur nachgewiesen werden. Die Ausscheidungsdauer betrug bei Kindern, die Rotarix® erhalten hatten, im Median 10 Tage und bei den Kindern nach Impfvirus-Übertragung im Median 4 Tage. Bei keinem der 15 Zwillinge mit nachgewiesener Impfvirus-Übertragung trat in der Folge eine Gastroenteritis-Symptomatik auf.

#### Symptomatische RV-Erkrankungen nach Übertragung von Impfviren

Es gibt einen Fallbericht der Übertragung eines RotaTeq®-verwandten Impfvirus G1P[8] von einem gesunden, immunkompetenten Geschwisterkind auf ein älteres gesundes, immunkompetentes Geschwisterkind, das in der Folge an einer symptomatischen RVGE erkrankte und in einer Notaufnahme behandelt werden musste.<sup>41</sup> Eine RV-Wildvirusinfektion wurde nicht nachgewiesen. Es wird vermutet, dass ein Reassortment zwischen den Genotypen G1P[5] und G6P[8] im Impfstoff bei der Replikation im Darm des geimpften Säuglings oder im Geschwisterkind stattgefunden hat. Möglicherweise hat diese Reassortante eine höhere Virulenz als das eigentliche Impfvirus. Diese Beobachtung wurde im Rahmen einer aktiven Surveillance gemacht, die > 141.000 Kinder im Alter von < 5 Jahren umfasste. Dieser Einzelnachweis lässt vermuten, dass es sich um kein häufig auftretendes Ereignis handelt.

Boom et al. berichten über 5 Fälle, die im Rahmen einer aktiven Surveillance von akuter Gastroenteritis (AGE) bei < 5-jährigen Kindern an einem Krankenhaus in Texas identifiziert wurden und in deren Stuhl ein Impfvirus bzw. eine ursprünglich nicht im Impfstoff enthaltene Reassortante

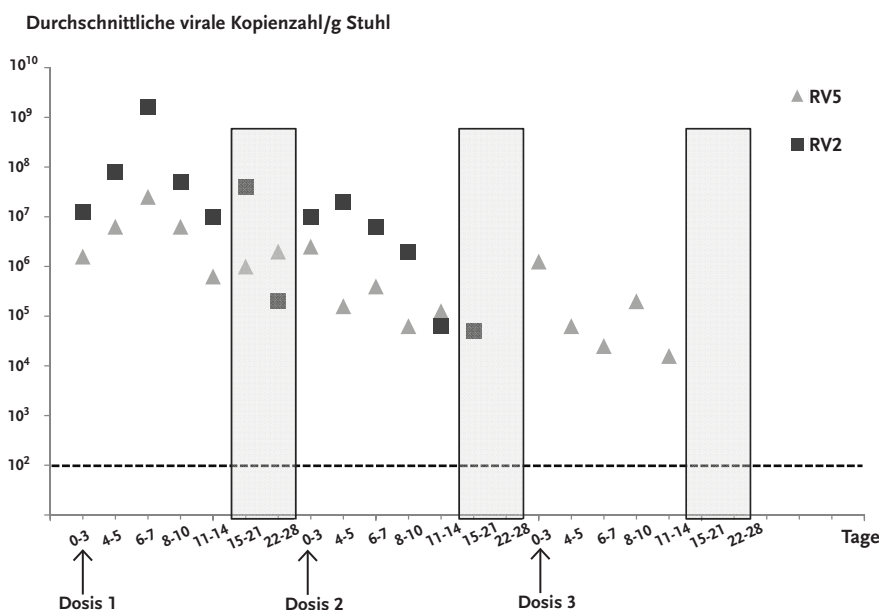


Abb. 1: Aus der Publikation von Y. C. Hsieh: *Comparison of virus shedding after live attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine*.<sup>39</sup> Durchschnittliche Konzentration der viralen Ausscheidung bei Säuglingen nach Rotarix® (RV2)- und RotaTeq® (RV5)-Gabe, sofern Impfviren ausgeschieden wurden. Die Ausscheidung wurde mittels RT-PCR nach jeder Impfstoffdosis bestimmt. Die 3 Rechtecke zeigen Abschnitte, in denen < 15 Proben pro Datenpunkt analysiert werden konnten. Die horizontale unterbrochene Linie zeigt die Nachweisgrenze der PCR an.

nachgewiesen wurde.<sup>42</sup> Von den 4 Kindern mit Nachweis von RotaTeq®-Impfvirus bzw. RotaTeq®-Reassortante hatten 3 Kinder kurz vor Erkrankungsbeginn die 1. RotaTeq®-Impfung erhalten und bei einem Kind hatte das Geschwisterkind eine RotaTeq®-Impfung erhalten. Bei dem 5. ungeimpften Kind wurde Rotarix®-Impfvirus nachgewiesen, wobei die Quelle unklar blieb. Bei 2 Fällen hat demnach eine symptomatische Impfvirus-Übertragung stattgefunden.

In Australien, wo 2007 die RV-Impfung eingeführt wurde, ist im Zeitraum von 2007 bis 2010 ein Monitoring-System der Impfvirus-Ausscheidung eingerichtet worden. Donato et al. berichten, dass RotaTeq®-Impfvirus oder eine ursprünglich nicht im Impfstoff enthaltene Reassortante bei 13 (21,3%) von 61 Säuglingen nachgewiesen wurde, die im Zeitraum von 2 Wochen nach der Impfung an einer AGE erkrankten und bei 3 (0,7%) von 460 AGE-Fällen (Information zu vorangegangener Impfung unbekannt), die im Rahmen des RV-Surveillance-Programms untersucht wurden.<sup>43,44</sup> Bei 6 (37,5%) der 16 identifizierten Fälle handelte es sich um einen vom Impfstoff abgeleiteten vdG1P[8]-Stamm, der eine neue, nicht im Impfstoff enthaltene Reassortante darstellt. Bei den restlichen 10 Fällen handelte es sich um RotaTeq®-Impfstämme.

Nach Einführung der RV-Standardimpfung wurde in Finnland zwischen September 2009 und August 2011 eine prospektive Studie zur Ursache akuter Gastroenteritiden bei Kindern < 16 Jahren, die eine Notfallaufnahme aufsuchten, durchgeführt.<sup>45</sup> Von den 316 untersuchten Patienten waren 79 (25%) RV-positiv, wovon 17 Untersuchte mindestens eine Dosis RotaTeq® erhalten hatten. In 3 Fällen wurde eine Impfstoff-verwandte neue Doppel-Reassortante nachgewiesen. Alle Patienten waren immunkompetent, der Verlauf der GE war mild.

In einer aktuellen Publikation aus den USA wird über Erfahrungen der Impfung mit RotaTeq® auf einer Neugeborenen-Intensivstation berichtet.<sup>46</sup> Säuglinge, die nach ihrem chronologischen Alter in das Zeitfenster der Impfung passten und enteral ernährt wurden, wurden routinemäßig mit RotaTeq® geimpft. Für den Zeitraum von 2008 bis 2010 wurde in einer rückblickenden Analyse untersucht, wie geimpfte Kinder die Impfung vertragen hatten und ob ungeimpfte Kinder im Umfeld der geimpften Kinder im Zeitraum von 15 Tagen nach der Impfung gastrointestinale Symptome entwickelt hatten. Die Impfung wurde gut vertragen. Der Zustand von 76% der 96 geimpften Kinder war nach der Impfung asymptomatisch oder unverändert und bei den übrigen Säuglingen waren die Änderungen des klinischen Status nicht von der Impfung verursacht. Von den 801 Ungeimpften im Umfeld hatte sich bei 1,2% das klinische Zustandsbild zwar verändert; dies konnte aber nicht der Impfung zugeschrieben werden.

### **Empfehlungen nationaler Impfkommissionen zur RV-Impfung von Frühgeborenen**

In den USA wird die RV-Impfung von Frühgeborenen erst zum Zeitpunkt der Entlassung von der Neugeborenen-Intensivstation empfohlen, soweit sie klinisch stabil sind und sich im empfohlenen Alterszeitfenster (42–104 Tage alt) befinden.<sup>17,23,32</sup> Nach Einschätzungen der US-amerikanischen Impfkommission (ACIP) überwiegen das Risiko der Ausscheidung von RV-Impfviren und die potenzielle Übertragung auf andere gefährdete Kinder die Vorteile der Impfung während des Aufenthalts auf der Intensivstation.

Nach den Empfehlungen des kanadischen Impfkomitees ist die RV-Impfung von Frühgeborenen empfohlen, wenn die Säuglinge gesund sind, nicht hospitalisiert sind und entsprechend ihres chronologischen Alters geimpft werden können.<sup>47</sup>

In den australischen Impfeempfehlungen zur RV-Impfung wird herausgestellt, dass Frühgeborene, wenn sie klinisch stabil sind, entsprechend ihres chronologischen Alters ab dem Alter von 6 Wochen geimpft werden sollen.<sup>48,49</sup> Solange Standard-Infektionsschutzmaßnahmen eingehalten werden, wird die Gabe von RV-Impfstoffen an hospitalisierte Säuglinge, miteingeschlossen sind auch hospitalisierte Frühgeborene, als wenig risikoreich im Hinblick auf die Übertragung von Impfviren eingeschätzt. Vorausgesetzt, dass der Säugling klinisch stabil ist, sollte die Impfung nicht aufgeschoben werden, insbesondere, wenn die Verzögerung der Impfung dazu führt, dass der Säugling die obere Altersgrenze für die Impfung überschreitet.

Werden kürzlich RV-geimpfte Säuglinge stationär aufgenommen, so werden Standard-Hygienemaßnahmen als ausreichend angesehen, um eine Impfvirus-Übertragung zu verhindern.

In den Handlungsempfehlungen des englischen Gesundheitsdienstes zur Implementierung des RV-Impfprogramms vom Juli 2013 und im Kapitel „Rotavirus“ des *Green Book* wird darauf hingewiesen, dass es wichtig ist, Säuglinge entsprechend ihres chronologischen Alters zu impfen.<sup>50,51</sup> Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder besonders hoch ist, sollte die Impfung von klinisch stabilen Säuglingen auf keinen Fall unterbleiben oder verzögert werden, insbesondere dann nicht, wenn dadurch riskiert wird, dass das Kind bei späterer Impfung die Altersgrenze überschritten haben wird. Es wird weiterhin festgestellt, dass die Verabreichung der RV-Impfung an hospitalisierte Säuglinge, inklusive Frühgeborener auf Neugeborenen-Stationen, wahrscheinlich nur ein geringes Übertragungsrisiko für Impfviren birgt, wenn Standardhygienemaßnahmen eingehalten werden. Bei Aufnahme von kürzlich geimpften Kindern reichen ebenso Standardhygienemaßnahmen aus, um eine Weiterverbreitung im Krankenhaus zu verhindern.

Frühgeborene sollten, solange sie hospitalisiert sind, nach der 1. Impfung für 48 bis 72 Stunden grundsätzlich kardiorespiratorisch überwacht werden. Bei Auffälligkeit

ten sollte auch die 2. Impfung unter kardio-respiratorischem Monitoring erfolgen. Dies entspricht auch den Vorgaben in den Fachinformationen der beiden RV-Impfstoffe und entsprechenden Empfehlungen in Deutschland.<sup>52</sup>

#### **Studie zu versäumten RV-Impfungen bei Frühgeborenen**

Eine Studie von Stumpf et al. untersuchte das Impfmanagement hinsichtlich der Inanspruchnahme von RV-Impfungen bei frühgeborenen Säuglingen, die nach der Geburt länger stationär behandelt werden mussten. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie, die über einen Zeitraum von 2 Jahren (Mai 2008 bis April 2010) zur RV-Impfung von Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht durchgeführt wurde, zeigte sich, dass von 213 beobachteten Kindern 135 (63 %) keine RV-Impfung bekamen. Darunter waren Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Entlassung noch zu jung (56/213; 26 %) oder bereits zu alt (48/213; 23 %) waren, um eine RV-Impfung zu bekommen oder eine mögliche Impfung war aus anderen Gründen versäumt worden (35/213; 16 %).<sup>53</sup> Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Empfehlung der ACIP, Säuglinge solange sie auf der Intensivstation behandelt werden, nicht zu impfen, nicht evidenz-basiert ist, und dass Sicherheitsstudien in diesem Kollektiv dringend notwendig sind.

#### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der RV-Impfung von Frühgeborenen aus den Zulassungsstudien bestätigen den beiden RV-Impfstoffen ein gutes Sicherheitsprofil für diese Zielgruppe. Die Datenlage für sehr unreife Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 25 bis 31 SSW ist jedoch eingeschränkt, da die untersuchten Studienkollektive in dieser Altersgruppe klein waren. Die klinische Wirksamkeit zum Schutz vor schweren RVGE bei Frühgeborenen wurde in Zulassungsstudien von RotaTeq<sup>®</sup> dokumentiert, während für Rotarix<sup>®</sup> ausschließlich Immunogenitätsdaten als Surrogat für die Protektion existieren.

Es gibt nur einzelne Studien mit wenigen Probanden, welche die Impfvirusausscheidung bei Frühgeborenen untersucht und auch quantifiziert haben, so dass für die Risikobeurteilung insbesondere Studien bei zum Termin Geborenen herangezogen wurden. Mittels RT-PCR kann, unabhängig vom verwendeten Impfstoff, innerhalb von 28 Tagen nach der 1. Impfstoffdosis und innerhalb von 15 Tagen nach der 2. Rotarix<sup>®</sup>-Impfstoffdosis sowie innerhalb von 14 Tagen nach der 2. und 3. RotaTeq<sup>®</sup>-Impfstoffdosis Impfvirus im Stuhl nachgewiesen werden. Die maximale Ausscheidung wird jeweils zwischen dem 6. bis 8. Tag nach Impfung erreicht. Obwohl die Ausscheidungsraten nicht signifikant unterschiedlich sind, ist die ausgeschiedene Virusmenge nach Rotarix<sup>®</sup> signifikant höher. Da in vielen Studien nur ein EIA zum Nachweis der Impfvirusausscheidung eingesetzt wurde, wird die tatsächliche Virusausscheidung aufgrund der Nachweisgrenze des EIA sehr wahrscheinlich unterschätzt. Die RT-PCR ist 3 bis 4 log-Stufen empfindlicher und kann schon deutlich gerin-

gere Viruskonzentrationen nachweisen.<sup>34</sup> Inwieweit diese geringen Virusmengen zu einer Übertragung auf empfängliche Kontaktpersonen führen, ist fraglich. Die unterschiedliche Virusmenge die nach Rotarix<sup>®</sup>- und RotaTeq<sup>®</sup>-Impfung ausgeschieden wird, lässt sich durch die verschiedene Impfstoffzusammensetzung erklären. Rotarix<sup>®</sup> beruht auf einem humanen Virusstamm, der gut im Darm repliziert. Im Gegensatz dazu beruht RotaTeq<sup>®</sup> auf einer Kombination aus 5 bovinen-humanen-Virus-Reassortanten, die weniger gut im Darm replizieren.

Deutlich seltener als die Ausscheidung von RotaTeq<sup>®</sup>-Impfviren ist die Ausscheidung von Impfstoff-abgeleiteten Viren (vdG1P[8]). Es sind bisher nur Einzelfälle berichtet worden. Die klinische Bedeutung solcher Ereignisse muss weiter untersucht werden. Dazu gehört die Klärung, in welchem Ausmaß übertragene Impfviren bzw. vom Impfstoff abgeleitete Viren auch zu einer Erkrankung der infizierten Kinder führen und ob es hier Unterschiede im Manifestationsindex bei immunkompetenten und immundefizienten Personen gibt.

Trotz der routinemäßigen Verabreichung von RV-Impfstoffen in vielen Ländern weltweit und des regelmäßigen Vorkommens einer Ausscheidung von Impfviren sind jedoch bisher nur wenige, zumeist einzelne Fallberichte von Impfvirus-Übertragungen publiziert worden. Dies unterstützt die auch in den Zulassungsstudien dokumentierte Sicherheit der oralen RV-Impfung. Systematisch wurde die Übertragung von Impfviren in der Studie von Rivera untersucht, wo auf 19 % der ungeimpften Zwillinge (Gestationsalter  $\geq$  32 Wochen) eine Virusübertragung beobachtet wurde.<sup>40</sup> Bei keinem der Fälle, an die Impfviren übertragen wurden, trat in der Folge eine Gastroenteritis-Symptomatik auf. Nach der horizontalen Übertragung von Impfviren konnte bei einem Teil der Fälle eine Serokonversion und damit vermutlich ein durch das Impfvirus induzierter Schutz (ohne eigene Impfung) vor einer Wildtyp-RV-Infektion nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Ausscheidung zeigten Smith et al., dass auch frühgeborene Säuglinge RV-Impfvirus nach Impfung über einen Zeitraum von 2 Wochen ausscheiden, jedoch ohne dass Haushaltkontaktpersonen im Umfeld in der Folge erkrankten.<sup>38</sup> Allerdings wurden die Studienteilnehmer bei Entlassung aus der Klinik geimpft, die Ergebnisse sind deshalb nicht unbedingt auf die Bedingungen in Kliniken einschließlich deren Intensivstationen übertragbar.

Eine Ausscheidung von Rotaviren nach der Impfung ist ein unvermeidbarer Vorgang, da er die Virusreplikation anzeigt. Bei Impfviren handelt es sich um attenuierte Virusstämme, die – wenn überhaupt – eine Symptomatik verursachen, die typischerweise weniger schwer verläuft als bei einer Wildvirusinfektion. Aufgrund des geringen Übertragungs- und anschließend ebenfalls geringen Erkrankungsrisikos soll, wie die US-amerikanische Impfkommision (ACIP) feststellt, eine RV-Impfung von Säuglingen im Umfeld von Immunsupprimierten nicht unterbleiben. In



Analogie dazu sollte auch das Impfen von Säuglingen im Krankenhaus als unkritisch angesehen werden.

Die Ausscheidung von Impfviren kann sogar als Vorteil angesehen werden, da es Ungeimpften im Umfeld die Chance gibt, durch den Kontakt zu nicht-pathogenen Impfviren ebenfalls einen Schutz vor Wildvirus-Infektion zu erwerben. Im Rahmen der Polio-Eradikation war die Fähigkeit der oralen Polio-Vakzine, indirekt suszeptible Personen über die Übertragung von ausgeschiedenen Impfviren zu immunisieren und damit eine breitere Immunität in der Bevölkerung zu vermitteln, ein erklärtes Ziel.<sup>2</sup>

Es soll in diesem Zusammenhang noch einmal explizit darauf hingewiesen werden, dass neben der ausreichenden personellen Ausstattung, insbesondere im Bereich der Pflege, zur Prävention von nosokomialen RV-Infektionen die Einhaltung bestimmter Standardhygienemaßnahmen unerlässlich ist.<sup>54,55</sup> Dazu zählen neben der üblichen hygienischen Händedesinfektion auch Schutzkittel und Handschuhe beim Windelwechsel. Die verwendeten Hände- und Flächendesinfektionsmittel sollten eine Wirksamkeit gegenüber Rotaviren haben. Das sog. „Känguruhen“ ist mit Windel und unter Beachtung der Händehygiene durch die Eltern auch nach Impfung möglich. Eine räumliche Isolierung bzw. Kohortierung kann entsprechend den lokalen räumlichen Gegebenheiten in Absprache mit den zuständigen Hygienikern erwogen werden.

Nach Abwägung von Nutzen und Risiken der RV-Impfung kann die zeitgerechte RV-Impfung auch für hospitalisierte Frühgeborene und andere reifgeborene, aber stationär versorgte Säuglinge entsprechend ihrem chronologischen Alter empfohlen werden.

#### Literatur

- Anderson EJ: Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *The Lancet Infectious Diseases* 2008;8:642–649
- Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al.: Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA* 2004;292:1696–1701
- Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013;56:957–984
- Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM: Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin* 2011;7:523–533
- Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V, et al.: Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Ped Infect Dis J* 2006;25:12–21
- Velazquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Munoz O: Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Ped Infect Dis J* 2004;23:173–178
- Anderson EJ, Weber SG: Rotavirus infection in adults. *Lancet Infectious Diseases* 2004;4:91–99
- Koch J, Wiese-Posselt M: Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age: Germany, 2001–2008. *Ped Infect Dis J* 2011;30:112–117
- Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR: Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207–2222
- Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL: Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999;103:E3
- Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M: Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centers. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:586–593
- Dennehy PHM, Cortese MMM, Begue REM, et al.: A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *Ped Infect Dis J* 2006;25:1123–1131
- Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, et al.: Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Ped Infect Dis J* 2002;21:1099–1105
- Sharma R, Garrison RD, Tepas JJ, 3rd, et al.: Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially preventable disease? *J Pediatr Surg* 2004;39:453–457
- Shim JO, Son DW, Shim SY, Ryou E, Kim W, Jung YC: Clinical characteristics and genotypes of rotaviruses in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics and Neonatology* 2012;53:18–23
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Centers for Disease Control* 2006;55:1–13
- Cortese MM, Parashar UD: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Centers for Disease Control* 2009;58:1–25
- Aidelsburger P, Grabein K, Bohm K, et al.: Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* 2014;32:1964–1974
- Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Wichmann O: Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:1407–1415
- Adlhoc C, Hoehne M, Littmann M, et al.: Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. *Ped Infect Dis J* 2013;32:e82–89
- Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al.: Vaccine-acquired Rotavirus Infection in Two Infants with Severe Combined Immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;123:731
- Werther RL, Crawford NW, Boniface K, Kirkwood CD, Smart JM: Rotavirus vaccine induced diarrhea in a child with severe combined immune deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124:600
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccines. *Pediatrics* 2009;23:1412–1420
- European Medicines Agency, Rotarix – Product information (15 May 2014 (last update): Accessed on 28 May 2014) : [www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000639/WC500054789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf)
- European Medicines Agency, RotaTeq – Product information (15 May 2014 (last update), Accessed on 28 May 2014): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000669/WC500054185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf)
- Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al.: Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Ped Infect Dis J* 2012;31:487–493
- Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al.: Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: Randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine* 2009;27:5936–5941
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al.: Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11–22
- Chevart BP, Friedland LRM, Abu-Elyazeed RM, PhD, Han HHM, Guerra YM, Verstraeten TM: The Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Infants: A Review of Safety and Tolerability. *Ped Infect Dis J* 2009;28:225–232

30. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33
31. Van Der Wielen M, Van Damme P: Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: A review of data from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;27:495–501
32. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al.: Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Ped Infect Dis J* 2007;26:1099–1104
33. Yen C, Jakob K, Esona MD, et al.: Detection of fecal shedding of rotavirus vaccine in infants following their first dose of pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine* 2011;29:4151–4155
34. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Bautista-Marquez A, et al.: Dose Response and Efficacy of a Live, Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Mexican Infants. *Pediatrics* 2007;20:e253–e261
35. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Advisory Committee on Immunization Practices Meeting, Atlanta, GA, October 24–25, 2007. Record of the Proceedings: [http://michigan.gov/documents/mdch/ACIP\\_Min-Oct\\_07\\_219519\\_7.pdf](http://michigan.gov/documents/mdch/ACIP_Min-Oct_07_219519_7.pdf)
36. Dennehy PH, De Vos B, Brady RC, et al.: (2005) Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Ped Infect Dis J* 24:481–488
37. Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al.: Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* 2005;92:6–16
38. Smith CK, McNeal MM, Meyer NR, Haase S, Dekker CL: Rotavirus shedding in premature infants following first immunization. *Vaccine* 2011;29:8141–8146
39. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC: Comparison of virus shedding after live attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014;32:1199–1204
40. Rivera L, Pena LM, Stainier I, et al: Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain – a randomized, placebo-controlled study in twins. *Vaccine* 2011;29:9508–9513
41. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al.: Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010;125:438–441
42. Boom JA, Sahni LC, Payne DC, et al.: Symptomatic infection and detection of vaccine and vaccine-reassortant rotavirus strains in 5 children: a case series. *J Infect Dis* 2012;206:1275–1279
43. Donato CM, Ch'ng LS, Boniface KF, et al.: Identification of strains of RotaTeq rotavirus vaccine in infants with gastroenteritis following routine vaccination. *J Infect Dis* 2012;206:377–383
44. Bowen MD, Payne DC: Rotavirus vaccine-derived shedding and viral reassortants. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:1311–1314
45. Hemming M, Vesikari T: Vaccine-derived human-bovine double reassortant rotavirus in infants with acute gastroenteritis. *Ped Infect Dis J* 2012;31:992–994
46. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC: Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e1555–e1560
47. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Updated Statement on the use of Rotavirus Vaccines. *Canada Communicable Disease Report* 2010;36:1–37
48. National Centre for Immunization Research and Surveillance (NCIRS): Rotavirus vaccines for Australian children: Information for immunization providers (Fact sheet) 2013, <http://www.ncirs.edu.au/immunisation/fact-sheets/rotavirus-fact-sheet-November-2013.pdf>
49. National Health, Medical Research Council (NHMRC): Australian Technical Advisory Group on Immunisation (2013) *The Australian Immunisation Handbook*. 10th ed. Canberra: Australian Government Department of Health 2013
50. Department of Health, National Health Service England: Public health functions to be exercised by NHS England; Service specification No.5 2013; Rotavirus immunisation programme, [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/192981/05\\_Rotavirus\\_service\\_specification\\_VARIATION\\_130422.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/192981/05_Rotavirus_service_specification_VARIATION_130422.pdf)
51. Public Health England: Rotavirus. In: *Green Book; Immunisation against infectious disease* 2013;329–342
52. Heininger U, Bartmann P, Huppertz HI, Kinet M, Klein R, Korenke C: Überwachung von Frühgeborenen im Rahmen der Grundimmunisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:946–949
53. Stumpf KA, Thompson T, Sanchez PJ: Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics* 2013;132:e662–665
54. Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET: Nurse staffing and NICU infection rates. *JAMA Pediatrics* 2013;167:444–450
55. Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut: Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. *Bundesgesundheitsbl* 2007;50:1265–1303

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
 Nordufer 20, 13353 Berlin  
 Tel.: 030.18754-0  
 E-Mail: EpiBull@rki.de

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

### Redaktion

► Dr. med. Jamela Seedat (v. i. S. d. P.)

Tel.: 030.18754-2324

E-Mail: Seedatj@rki.de

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)

E-Mail: MarcusU@rki.de

► Redaktionsassistenten: Francesca Smolinski,

Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)

Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459

E-Mail: SmolinskiF@rki.de

### Vertrieb und Abonentenservice

E.M.D. GmbH

European Magazine Distribution

Birkenstraße 67, 10559 Berlin

Tel.: 030.33099823, Fax: 030.33099825

E-Mail: EpiBull@emd-germany.de

### Das Epidemiologische Bulletin

gewährleistet im Rahmen des infektionsepidemiologischen Netzwerks einen raschen Informationsaustausch zwischen den verschiedenen Akteuren – den Ärzten in Praxen, Kliniken, Laboratorien, Beratungsstellen und Einrichtungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie den medizinischen Fachgesellschaften, Nationalen Referenzzentren und den Stätten der Forschung und Lehre – und dient damit der Optimierung der Prävention. Herausgeber und Redaktion erbitten eine aktive Unterstützung durch die Übermittlung allgemeiner interessierender Mitteilungen, Analysen und Fallberichte. Das Einverständnis mit einer redaktionellen Überarbeitung wird vorausgesetzt.

Das *Epidemiologische Bulletin* erscheint in der Regel wöchentlich (50 Ausgaben pro Jahr). Es kann im Jahresabonnement für einen Unkostenbeitrag von € 55,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 5,- je Bezugsmonat. Ohne Kündigung bis Ende November verlängert sich das Abonnement um ein Jahr.

Die Ausgaben ab 1997 stehen im **Internet** zur Verfügung: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Epidemiologisches Bulletin.

### Druck

Brandenburgische Universitätsdruckerei und Verlagsgesellschaft Potsdam mbH

### Nachdruck

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbitten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)

PVKZ A-14273