DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 22b; Ausgabe 03 / 2014

Darminvagination bei Kindern nach Impfung gegen Rotaviren

Wir haben über Wirksamkeit und Nutzen der Rotavirus-Impfung in Entwicklungs- und Industrieländern berichtet (1, 2). Dazu gehören Verminderung der Diarrhö und möglicherweise Senkung der Letalität. Die meisten (ca. 85%) der > 500.000 Todesfälle/Jahr durch Rotavirus-Infektionen bei Kindern ereignen sich in Afrika und Asien (3). Eine UAW der Impfung, die schon früh diskutiert wurde, ist die Darminvagination (Intussuszeption). Wegen dieses Verdachts wurde 1999 der erste zugelassene Rotavirus-Impfstoff (RotaShield, Wyeth Lederle) von der Firma freiwillig nach einem Jahr vom Markt genommen. Damals wurde geschätzt, dass es nach 10.000 Injektionen des Impfstoffs bei 1-2 Kindern mehr im Vergleich mit ungeimpften zu solchen Darminvaginationen kommt (4). Daher wurde 2006-2008 bei der Prüfung von zwei neuen Rotavirus-Impfstoffen (Merck und GlaxoSmithKline) die Studiengröße so groß gewählt (60.000 Kinder), dass diese UAW bei der zu erwartenden Häufigkeit statistisch verlässlich beurteilt werden konnte. In dieser Studiengröße fiel kein gehäuftes Auftreten dieser UAW auf (vgl. 2). Nachdem aber die Impfstoffe nach der Zulassung häufiger verabreicht worden waren, gab es Hinweise, dass Invaginationen in der Impfgruppe häufiger auftraten als in der nicht-geimpften Gruppe, jedoch deutlich seltener als sie beim RotaShield-Impfstoff geschätzt worden waren (5). Bis vor kurzem hatten die Postzulassungsstudien in den USA keine Hinweise für ein gehäuftes Auftreten dieser UAW ergeben (6). Nun gibt es neue Zahlen aus amerikanischen Sicherheitsprogrammen von sehr großen Populationen geimpfter Kinder. Sie sprechen doch für eine statistisch signifikante, wenn auch sehr geringe Erhöhung des Risikos für eine Darminvagination im Zusammenhang mit der Rotavirusimpfung. Hierzu sind gleich zwei Studien im N. Engl. J. Med. erschienen (7, 8). Diese Studien wurden von der Food and Drug Administration unterstützt.

Die erste Studie (7) beruht auf einem Multi-Sentinel-Programm in den USA. Hier wurden Kinder im Alter von 5-36,9 Wochen eingeschlossen. Darminvaginationen wurden in den Jahren 2004-2011 durch die entsprechenden Kodierungen erfasst. Diese so identifizierten „Fälle“ wurden dann genauer überprüft und mit dem Impfstatus korreliert.

Die Analyse beinhaltete 507.874 erste Impfdosen und 1.277.556 Gesamtdosen des Rotavirus-Impfstoffs RVS (RV5) und 53.638 Erstdosen und 103.098 Gesamtdosen des Rotavirus-Impfstoffs RVI (Rotarix). In der Analyse des 7-Tage-Fensters nach Impfung wurde eine um 1,1 „Fälle“ erhöhtes Risiko für eine Invagination pro 100.000 Impfungen errechnet (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,3-2,7) und für das 21-Tage-Fenster von 1,5 (CI: 0,2-3,2) pro 100.000. Beides war statistisch signifikant. Kein Unterschied wurde nach Verabreichung der zweiten und dritten Dosis gefunden. Um eine UAW in dieser Größenordnung zu finden, war die Gruppe der mit RVI (Rotarix) Geimpften zu klein.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

In die zweite Studie (8) wurden Kinder im Alter zwischen 4 und 34 Wochen eingeschlossen. Die Daten stammen aus einem Programm zur Impfsicherheit (Vaccine Safety Databank). Hier wurde nach allen Invaginationen gesucht, die innerhalb von sieben Tagen nach der Verabreichung des monovalenten Rotavirusimpfstoffs (RVI) zwischen April 2008 und März 2013 aufgetreten waren. Das Risiko der geimpften Kinder wurde mit dem einer historischen Gruppe verglichen, d.h. zu einer Zeit als noch nicht geimpft wurde. Während dieser Zeit wurden 207.955 Dosen dieses Impfstoffs verabreicht (115.908 Erst- und 92.047 Zweitdosen). Insgesamt wurden sechs Darminvaginationen gefunden. Die Inzidenz aus der historischen Gruppe war geringer, so dass sich ein statistisch erhöhtes Risiko ergab. Interessanterweise ergab sich in der zahlenmäßig zu kleinen Gruppe für diesen Impfstoff in der ersten Studie (7) derselbe Trend mit drei Invaginationen pro 100.000.

In der 2. Studie wurde im Gegensatz zur 1. Studie kein erhöhtes Risiko für eine Darminvagination für den pentavalenten Rotavirusimpfstoff (RV5) gefunden mit vier Fällen pro 493.000 Geimpfte.

Die Unterschiede zwischen den methodisch unterschiedlichen Studien sind insgesamt marginal und deuten darauf hin, dass beide Impfstoffe das Risiko einer Invagination nur sehr gering erhöhen. Die Pathomechanismen dieser UAW sind weiterhin nicht geklärt.

Fazit: Bei der Rotavirus-Impfung überwiegt der Nutzen trotz der statistisch höheren Inzidenz einer Darminvagination um ca. 1,5 pro 100.000 Geimpfte.

Literatur

1. AMB 2006, **40**, 52. Link zur Quelle
2. AMB 2010, **44**,87. Link zur Quelle
3. Widdowson,M.A., et al.: J. Infect.Dis. 2009, **200 Suppl. 1**, S1. Link zur Quelle
4. Murphey, T.V., et al.: N.Engl. J. Med. 2001, **344**, 564. Link zur Quelle
5. Buttery, J.P., et al.:Vaccine 2011, **29**, 3061. Link zur Quelle
6. Loughlin, J., et al.:Pediatr. Infect. Dis. J. 2012, **31**, 292. Link zur Quelle
7. Yih, K.W., et al.: N.Engl. J. Med. 2014: Link zur Quelle
8. Weintraub, E.S., et al.: N. Engl.J. Med. 2014: Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.