



# Epidemiologisches Bulletin

2. September 2013 / Nr. 35

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2013

Die STIKO hat im *Epidemiologischen Bulletin (Epid. Bull.)* 34/2013 die aktualisierten Impfempfehlungen (Stand: August 2013) veröffentlicht.

Die wissenschaftlichen Begründungen zu den aktualisierten Empfehlungen werden aufgrund des großen Umfangs in dieser und der nachfolgenden Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletins* 35/2013 und 36/2013 publiziert. Im Folgenden sind Erläuterungen zu den wichtigsten Änderungen in den STIKO-Empfehlungen des Jahres 2013 zusammengefasst. Zudem werden spezielle Hinweise zu ihrer Anwendung gegeben.

### Neuerungen in den Impfempfehlungen der STIKO 2013

Die aktuellen Empfehlungen der STIKO enthalten folgende Neuerungen:

- ▶ Aufnahme der Schluckimpfung gegen Rotavirus als Standardimpfung für Säuglinge in den Impfkalender (Tab. 1)
- ▶ Änderungen bei den Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen saisonale Influenza (Tab. 2): Berücksichtigung des Influenza-Lebendimpfstoffs für Kinder und Jugendliche mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens sowie Modifikation der Impfempfehlung für Personen, die Risikopersonen betreuen
- ▶ Überarbeitung der Empfehlungen zur Hepatitis-B-Indikationsimpfung (Tab. 2) und zur Postexpositionsprophylaxe gegen Hepatitis B (Tab. 5)

Die Angaben von Tabellen 1, 2 und 5 beziehen sich hier auf die entsprechenden Tabellen in den Impfempfehlungen im *Epidemiologischen Bulletin* 34/2013.

Literaturreferenzen zu den Neuerungen bzw. Änderungen der Impfempfehlungen sowie zu den im Text genannten Daten sind in den jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen im *Epidemiologisches Bulletin* 35/2013 und 36/2013 aufgeführt.

Die STIKO hat bei der Erarbeitung der neuen Empfehlungen bzw. Empfehlungsänderungen erstmals die von der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* Arbeitsgruppe empfohlene Methode der Evidenzbewertung angewendet (weitere Informationen unter [www.stiko.de](http://www.stiko.de) > Aufgaben und Methodik). Um die Ergebnisse dieses aufwändigen Prozesses auch einem internationalen Leserkreis zugänglich zu machen, erfolgt neben den gewohnten deutschsprachigen Begründungen im *Epidemiologischen Bulletin* auch die Publikation von englischsprachigen Hintergrundpapieren im *Bundesgesundheitsblatt*.

### Zur Impfung gegen Rotaviren (RV)

Die STIKO empfiehlt die allgemeine Rotavirus(RV)-Schluckimpfung für Säuglinge. Die Impfserie sollte im Alter von 6 bis 12 Wochen begonnen und möglichst bis zum Alter von 16 Wochen (Rotarix®) bzw. von 22 Wochen (RotaTeq®) beendet werden. Sie muss spätestens bis zum Alter von 24 Wochen (Rotarix®) bzw. bis zum Alter von 32 Wochen (RotaTeq®) abgeschlossen sein.

Diese Woche 35/2013

**Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI**  
Hinweise zu den Neuerungen in den Impfempfehlungen 2013

**Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI**  
Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen

**Meldepflichtige Infektionskrankheiten**  
Aktuelle Statistik  
32. Woche 2013

**Legionärskrankheit**  
Ausbruch in Warstein

**Cyclosporiase**  
Ausbruch in den USA



In Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff sind 2 (Rota-rix®) bzw. 3 (RotaTeq®) orale Impfstoffdosen notwendig, die jeweils in einem 4-wöchigen Mindestabstand verabreicht werden. Auch Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von mindestens 25 Wochen (RotaTeq®) bzw. mindestens 27 Wochen (Rotarix®) geboren wurden, können gegen RV geimpft werden. Die Impfsreihe kann bei ihnen auch ab dem Alter von 6 Wochen begonnen werden. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie zu Risikofaktoren für Impfdurchbrüche nach RV-Impfung in Mecklenburg-Vorpommern war ein möglicher Zusammenhang von Impfdurchbrüchen mit Stillen identifiziert worden, der mit in der Muttermilch vorhandenen neutralisierenden Antikörpern und einer möglichen Interferenz mit den im oralen Lebendimpfstoff befindlichen Impfviren erklärt werden könnte. Deswegen sollte möglichst kurz vor und nach der Impfung auf das Stillen verzichtet werden. Die gleichzeitige Gabe der RV-Impfung mit anderen Standardimpfungen des Säuglingsalters ist möglich.

Infektionen mit RV sind die häufigste Ursache von Gastroenteritiden (Magen-Darm-Infektionen) bei Kindern unter 5 Jahren weltweit. Labordiagnostisch und klinisch-epidemiologisch bestätigte RV-Infektionen sind nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Deutschland meldepflichtig. Auf Basis dieser Meldungen kann davon ausgegangen werden, dass jährlich mindestens 20.000 Kinder unter 5 Jahren in Deutschland aufgrund einer RV-Infektion zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution stationär aufgenommen werden, von denen ca. 50 intensivmedizinisch betreut werden müssen. Todesfälle in Folge von RV-Infektionen sind in Deutschland äußerst selten. Durch andere Präventionsstrategien, wie z. B. gesteigerte Hygienemaßnahmen oder Kohortierung, können RV-Erkrankungen nicht effektiv reduziert werden.

Primäres Ziel der RV-Impfempfehlung ist es, schwere RV-Erkrankungen – und insbesondere die dadurch bedingten Krankenhausbehandlungen – bei Säuglingen und Kleinkindern zu verhindern. Es wird erwartet, dass auch bei nichtgeimpften Personen weniger RV-Infektionen auftreten (Herdenschutz), wie es Erfahrungen aus Ländern zeigen, in denen die RV-Impfung schon länger allgemein empfohlen ist (wie in Österreich, Belgien und in den USA).

In umfangreichen klinischen Studien sowie in Postmarketing-Beobachtungsstudien konnte eine hohe Wirksamkeit und Effektivität beider RV-Impfstoffe nachgewiesen werden. Zum Beispiel konnte für die Verhinderung von Krankenhausaufenthalten aufgrund einer RV-Erkrankung eine Wirksamkeit von 92 % (95% Konfidenzintervall [KI] 82–96 %) bei einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren festgestellt werden. Beide RV-Impfstoffe sind allgemein gut verträglich. Jedoch zeigte sich in Beobachtungsstudien ein möglicherweise, geringfügig erhöhtes Risiko für Darminvasionen (ca. 1 bis 2 zusätzliche Fälle pro 100.000 geimpfte Kinder) innerhalb der ersten Woche nach der ersten

RV-Impfung, das mit dem Alter der Impflinge zunimmt. Deshalb empfiehlt die STIKO dringend wie oben angegeben, die Impfsreihe frühzeitig zu beginnen und rechtzeitig – nach den Angaben in den Fachinformationen – abzuschließen. Jedes Kind, das innerhalb einer Woche nach der Impfung Symptome entwickelt, die auf eine Invagination hindeuten könnten (wie z. B. starke Bauchschmerzen, anhaltendes Erbrechen, blutige Stühle), sollte umgehend einem Arzt vorgestellt werden.

Die wissenschaftliche Begründung der RV-Impfempfehlung in deutscher Sprache ist nachfolgend in dieser Ausgabe des *Epidemiologischen Bulletinns* zu finden. Das englischsprachige Hintergrundpapier, das die Evidenz zusammenfasst, die die STIKO für ihre Entscheidung berücksichtigt hat, wurde im *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 957–984 veröffentlicht ([www.stiko.de/en](http://www.stiko.de/en) > STIKO-Recommendations).

#### **Zur Impfung gegen saisonale Influenza**

Die STIKO hat die bestehende Empfehlung zur saisonalen Influenza-Impfung in 2 Punkten geändert:

- ▶ Hinsichtlich der zu verwendenden Impfstoffe wurde die bisherige Empfehlung zur Indikationsimpfung durch folgenden Satz ergänzt: „Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.“
- ▶ In der Indikationskategorie B/I wurde bei der Indikation „Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können“ das bisher vor dem Wort „Risikopersonen“ stehende Wort „ungeimpfte“ gestrichen, da die Influenza-Impfung insbesondere bei älteren oder immungeschwächten Personen keinen 100%igen Schutz vor einer Influenza-Erkrankung bietet und es somit sinnvoll ist, die betreuenden Personen unabhängig vom Impfstatus der betreuten Person gegen Influenza zu impfen.

Bislang empfahl die STIKO zur Impfung gegen Influenza einen „Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination“ ohne Differenzierung nach Impfstofftypen. Seit September 2012 ist in Deutschland neben den trivalenten Influenza-Totimpfstoffen (*trivalent inactivated influenza vaccines*, TIV) erstmalig auch ein trivalenter attenuierter Influenza-Lebendimpfstoff (*live attenuated influenza vaccine*, LAIV) unter dem Präparatenamen **Fluenz®** verfügbar, der für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2–17 Jahren zugelassen ist. Gegenüber den Totimpfstoffen, die injiziert werden müssen, bietet LAIV den Vorteil der nasalen Applikation, was dazu beitragen könnte, die Akzeptanz bei Kindern und Eltern zu steigern, die Influenza-Impfung jährlich zu wiederholen. Eine Impfstoffdosis von 0,2 ml wird mit je 0,1 ml in jedes

Nasenloch appliziert. Laut Fachinformation sollen Kinder, die zuvor noch nicht gegen saisonale Influenza geimpft wurden, eine 2. Impfstoffdosis erhalten (frühestens 4 Wochen nach der ersten).

Die STIKO hat in einer systematischen Literaturrecherche die vorliegenden Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von LAIV im Vergleich zu TIV für Kinder und Jugendliche im Alter von 2–17 Jahren gesichtet und bewertet. Demnach ist LAIV im Vergleich zu TIV bei Kindern und Jugendlichen wirksamer, jedoch ist der Effektivitätsunterschied bei Kindern bis einschließlich 6 Jahre größer als bei älteren Kindern und Jugendlichen und beruht auf Studien mit einer größeren Probandenzahl. Die STIKO empfiehlt deshalb für Kinder im Alter von 2–6 Jahren bevorzugt die Impfung mit LAIV, sofern keine Kontraindikation vorliegt. Für Kinder und Jugendliche von 6–17 Jahren lässt die vorhandene Evidenz keine präferenzielle Empfehlung zu, so dass LAIV oder TIV unter Berücksichtigung der Wünsche des Impflings bzw. der Eltern alternativ verwendet werden können.

Laut Fachinformation (s. a. dort) gelten für Fluenz<sup>®</sup> folgende Kontraindikationen: Immundefizienz oder -suppression (allerdings kann LAIV bei niedrig dosierter systemischer oder topischer/inhalativer Kortikosteroid-Therapie oder auch bei einer asymptomatischen HIV-Infektion gegeben werden), Hühnereiweißallergie, schweres Asthma oder akutes Giemen, Behandlung mit Salicylaten wegen des theoretischen Risikos eines Reye-Syndroms.

In klinischen Studien zeigte sich, dass Kinder und Jugendliche, die mit LAIV geimpft wurden, häufiger als nach Impfung mit TIV vorübergehend über eine verstopfte Nase und Kopfschmerzen klagten.

Die Indikationsgruppen für die Influenza-Impfung (siehe Tab. 2, *Epid. Bull.* 34/2013) bleiben unverändert – es handelt sich daher NICHT um eine Empfehlung zur generellen Impfung auch gesunder Kinder! Ziel der saisonalen Influenza-Impfung ist es, bei Personen, die zu einer der von der STIKO definierten Indikationsgruppen zählen, schwer oder tödlich verlaufende Influenza-Erkrankungen zu verhindern.

Die wissenschaftliche Begründung der geänderten Empfehlung zur saisonalen Influenzaimpfung wird im *Epidemiologischen Bulletin* 36/2013 veröffentlicht.

### Zur Impfung gegen Hepatitis B

Die Überarbeitung der Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung betrifft die Empfehlung zu Indikations- und Auffrischimpfungen sowie die Postexpositionsprophylaxe (PEP). Die Empfehlung zur Standardimpfung gegen Hepatitis B im Säuglingsalter ist von der Überarbeitung nicht berührt. Ziel der Überarbeitung war es, die Praktikabilität der Empfehlung zu erhöhen und sie dem aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen. Zudem wurde die Frage untersucht, ob eine Auffrischimpfung nach in der Kindheit

oder im Erwachsenenalter erfolgter Grundimmunisierung notwendig ist.

Die akute Hepatitis B ist bei Verdacht, Erkrankung, Tod oder wenn sie labordiagnostisch bestätigt wird nach IfSG meldepflichtig. Die Meldedaten zeigen, dass Deutschland zu den Niedrigendemiegebieten gehört mit einer Inzidenz von 0,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012 (679 übermittelte Fälle, die die Referenzdefinition erfüllten). Vorwiegend sind Personen zwischen 30–39 Jahren betroffen. Bei Kindern unter 15 Jahren treten nur Einzelfälle auf. Dies ist vermutlich auf die Einführung der Hepatitis-B-Impfempfehlung für alle Neugeborenen 1995 zurückzuführen.

Für Personen, die beispielsweise aufgrund ihres Berufes, ihres Verhaltens oder aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko tragen, an einer Hepatitis B zu erkranken, oder im Falle einer Erkrankung eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren bzw. chronischen Krankheitsverlauf haben, empfiehlt die STIKO die Hepatitis-B-Impfung unabhängig vom Alter als Indikationsimpfung.

Die STIKO hat die bisherige Auflistung spezifischer Personengruppen durch 4 Indikationsgruppen ersetzt:

**Indikationsgruppe 1:** Personen, bei denen eine Immundefizienz bzw. Immunsuppression vorliegt oder zu erwarten ist oder bei denen wegen einer vorbestehenden Erkrankung ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist.

Exemplarische Personengruppen hierfür sind HIV-Positive, Hepatitis-C-Positive, Dialysepatienten.

**Indikationsgruppe 2:** Personen mit einem erhöhten nicht-beruflichen Expositionsrisiko.

Exemplarische Personengruppen sind Personen mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, Personen mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i. v.-Drogenkonsumenten, Gefängnisinsassen, gegebenenfalls Patienten psychiatrischer Einrichtungen.

**Indikationsgruppe 3:** Personen mit einem erhöhten beruflichen Expositionsrisiko.

Exemplarische Personengruppen sind expositionsfährdetes Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Auszubildende, Labor- und Reinigungspersonal), Ersthelfer, Polizisten, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Behinderteneinrichtungen).

**Indikationsgruppe 4:** Reiseindikation – individuelle Gefährdungsbeurteilung erforderlich.

Die STIKO weist darauf hin, dass die aufgeführten Personengruppen exemplarischen Charakter haben und keine abschließende Indikationsliste darstellen. In jedem Fall ist

eine individuelle Risikobeurteilung erforderlich. Im Bereich der beruflichen Indikationen der Hepatitis-B-Impfung sind die Empfehlungen der Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) zu beachten.

Ziel der Impfung gegen Hepatitis B ist die Verhinderung der akuten klinischen Hepatitis und der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus. Darüber hinaus ist eine Verhinderung sämtlicher Infektionsformen mit HBV (einschließlich okkulten Infektionen) erstrebenswert.

Bezüglich der Frage, ob Personen, die bei der Grundimmunisierung älter als 1 Jahr waren, Auffrischimpfungen erhalten sollten, hat das RKI im Auftrag der STIKO eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Aus den hierbei erhobenen Daten wird vor dem Hintergrund der epidemiologischen Situation in Deutschland durch die STIKO die Schlussfolgerung abgeleitet, dass nach einer in der Kindheit oder im Erwachsenenalter erfolgreich durchgeführten Grundimmunisierung im Allgemeinen keine Auffrischimpfungen notwendig sind. Die STIKO definiert eine erfolgreiche Grundimmunisierung gegen Hepatitis B als Erreichen eines Anti-HBs-Wertes von  $> 100$  IE/l. Eine routinemäßige serologische Testung zum Ausschluss einer vorbestehenden Hepatitis-B-Infektion vor Impfung ist nicht notwendig. Für alle Personen, die eine Hepatitis-B-Impfung als

Indikationsimpfung erhalten haben, wird aber die serologische Kontrolle des Impferfolgs 4–8 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis empfohlen. Bei der Reiseindikation ist individuell abzuwägen, ob eine Impferfolgskontrolle erforderlich erscheint. Nach erfolgreicher Grundimmunisierung sind weitere Anti-HBs-Bestimmungen und Auffrischimpfungen im Allgemeinen nicht erforderlich. Ausnahmen hiervon stellen Personen mit humoraler Immundefizienz dar, bei denen jährliche Kontrollen des Anti-HBs-Wertes (Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l) empfohlen werden, sowie Personen mit besonders hohem individuellem Expositionsrisiko, bei denen nach 10 Jahren Anti-HBs bestimmt werden sollte (Auffrischimpfung, wenn Anti-HBs  $< 100$  IE/l).

Bei der postexpositionellen Hepatitis-B-Immunprophylaxe wird, wie auch im Falle des besonders hohen individuellen Expositionsrisikos, von einer Schutzdauer von 10 Jahren nach erfolgreicher Grundimmunisierung ausgegangen. Die Empfehlung zur PEP wurde dementsprechend angepasst und erstmals in einem übersichtlichen Algorithmus dargestellt (*Epid. Bull.* 34/2013, S. 341/342).

Die wissenschaftliche Begründung der überarbeiteten Empfehlung zur Hepatitis-B-Impfung wird im *Epidemiologischen Bulletin* 36/2013 veröffentlicht.

## Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI Empfehlung und wissenschaftliche Begründung der Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat auf ihrer 75. Sitzung am 19./20. März 2013 die Aufnahme der Rotavirus-Schluckimpfung als Standardimpfung für Säuglinge in den Impfkalender beschlossen. Nach Abstimmung mit den Bundesländern und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des Gemeinsamen Bundesausschusses und weiterer

betroffener Fachkreise wurde die Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland im Bundesgesundheitsblatt im Juli 2013 veröffentlicht.<sup>1</sup> Hier folgt die ausführliche Begründung der Empfehlung auf Basis der vorliegenden Evidenz, die in einem gesonderten Hintergrundpapier wissenschaftlich aufgearbeitet und publiziert wurde.<sup>2</sup>

### Hinweis zur Veröffentlichung der Dokumente

Im Rahmen der Implementierung der neuen Methodik für die systematische Entwicklung von evidenzbasierten Impfeempfehlungen hat die STIKO 2012 beschlossen, die wissenschaftlichen Hintergrunddaten für die **Empfehlung neuer Impfungen** ab sofort in englischer Sprache zu verfassen. Dieses sogenannte Hintergrundpapier wird zeitnah zu den Impfeempfehlungen der STIKO im *Bundesgesundheitsblatt* publiziert. Damit sollen der wissenschaftliche Austausch mit anderen internationalen Impfgremien erleichtert und Synergien in der Zusammenarbeit mit diesen geschaffen werden; auch die kritische Begutachtung durch internationale Experten soll damit ermöglicht werden. Zu dem englischsprachigen Hintergrundpapier gehört ein umfangreicher Appendix, der

detaillierte Informationen zu den durchgeführten Literaturrecherchen, den eingeschlossenen Studien und den durchgeführten Datenanalysen enthält. Wie gewohnt werden die wissenschaftlichen Begründungen in deutscher Sprache im *Epidemiologischen Bulletin* publiziert. Das Hintergrundpapier zur Rotavirus-Impfeempfehlung<sup>2</sup> ist in der Juli-Ausgabe des *Bundesgesundheitsblattes* erschienen und ist unter folgendem Link online verfügbar: [http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/BP\\_Rotavirus\\_recommendation.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/BP_Rotavirus_recommendation.pdf?__blob=publicationFile). Der dazugehörige Appendix mit weiteren Zusatzinformationen ist ebenfalls online verfügbar und kann unter folgendem Link von der Homepage der STIKO heruntergeladen werden: [http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/Rota\\_Appendix\\_IV.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/Rota_Appendix_IV.pdf?__blob=publicationFile).

## Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland

### Empfehlung und Begründung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die allgemeine Rotavirus(RV)-Schluckimpfung von Säuglingen. Die Impfsreihe soll im Alter von 6–12 Wochen begonnen werden und muss je nach Impfstoff spätestens bis zur vollendeten 24. bzw. 32. Lebenswoche abgeschlossen sein. In Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff sind 2 bzw. 3 orale Impfstoffdosen notwendig, die jeweils in einem 4-wöchigen Mindestabstand verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe der RV-Impfung mit anderen Standardimpfungen des Säuglingsalters ist möglich. Aufgrund eines möglicherweise geringfügig erhöhten Risikos für Darminvaginationen (ca. 1–2 zusätzliche Fälle pro 100.000 geimpfte Kinder) innerhalb der 1. Woche nach der 1. RV-Impfung, das mit dem Alter der Impflinge zunimmt, empfiehlt die STIKO dringend, die Impfsreihe frühzeitig zu beginnen und rechtzeitig abzuschließen. Jedes Kind, das innerhalb einer Woche nach der Impfung Symptome entwickelt, die auf eine Invagination hindeuten könnten (wie z. B. starke Bauchschmerzen, anhaltendes Erbrechen, blutige Stühle), sollte umgehend einem Arzt vorgestellt werden.

RV sind die häufigste Ursache von Gastroenteritiden (Magen-Darm-Infektionen) bei Kindern unter 5 Jahren. Jährlich werden etwa 20.000 Kinder in Deutschland aufgrund einer RV-Infektion stationär zur Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution aufgenommen, von denen ca. 50 Kinder intensivmedizinisch betreut werden müssen. Todesfälle in Folge von RV-Infektionen sind in Deutschland äußerst selten.

Primäres Ziel der RV-Impfeempfehlung ist es daher, in Deutschland schwere RV-Infektionen bei Säuglingen und Kindern zu verhindern, die zu einer Behandlung im Kran-

kenhaus führen. Aufgrund von in anderen Ländern (Österreich, Australien, Belgien, USA) beobachteten „Herdeneffekten“ ist davon auszugehen, dass auch nichtgeimpfte Personen von der Empfehlung profitieren werden.

Da andere Präventionsstrategien, wie z. B. Hygienemaßnahmen, RV-Infektionen nicht effektiv verhindern können, stellt die RV-Impfung die geeignetste Maßnahme zur Vorbeugung einer RV-Gastroenteritis (RVGE) dar. Die gute Effektivität der RV-Impfstoffe zur Verhütung von schweren RV-Erkrankungen und RV-bedingten Krankenhausaufnahmen wurde in mehreren klinischen Studien belegt. Eine herstellerunabhängige gesundheitsökonomische Evaluation zeigt allerdings, dass die RV-Impfung bei den aktuellen Impfstoffpreisen in Deutschland gegenwärtig keine kostensparende Präventionsmaßnahme ist. Angesichts der großen Zahl an RV-bedingten Durchfällen und der dadurch notwendigen Krankenhausbehandlungen bei Kleinkindern ist die STIKO jedoch zu der Überzeugung gelangt, dass die erwartete deutliche Reduktion der Krankheitslast durch die RV-Impfung ein öffentliches Interesse an der Impfung begründet. Allen Eltern sollte die Möglichkeit gegeben werden, ihr Kind gegen RV-Infektionen impfen zu lassen.

### 1. Einleitung

Rotaviren (RV) sind weltweit die häufigsten Erreger von Durchfällen im Säuglings- und Kleinkindalter.<sup>3</sup> Aufgrund einer RV-Gastroenteritis (RVGE) sterben jährlich etwa 453.000 Kinder im Alter unter 5 Jahren, und es müssen geschätzte 2,4 Millionen Kinder pro Jahr stationär behandelt werden.<sup>4</sup> Todesfälle treten allerdings hauptsächlich in Entwicklungsländern auf und sind in Deutschland äußerst

selten. In Industrieländern ist die RV-bedingte medizinische und ökonomische Krankheitslast insbesondere durch die große Zahl der Erkrankungen und die nicht selten notwendigen Krankenhausaufenthalte hoch.<sup>5</sup> Seit Einführung der IfSG-Meldepflicht für RV-Infektionen im Jahr 2001 war die RVGE bei unter 5-jährigen Kindern und Säuglingen die häufigste meldepflichtige Erkrankung.<sup>6</sup> Bemerkenswert ist der hohe Anteil an notwendigen Hospitalisierungen. Von den durchschnittlich 40.000 Kindern, die jährlich mit RVGE gemeldet wurden, war etwa die Hälfte im Krankenhaus behandelt worden.<sup>6</sup> Seit 2006 sind auf dem deutschen Markt zwei RV-Impfstoffe (Rotarix® [RX] und RotaTeq® [RQ]) zur Impfung von Säuglingen im Alter unter 6 Monaten zugelassen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die RV-Impfung im Jahr 2009 weltweit empfohlen.<sup>7</sup> Auf der Basis der Standardvorgehensweise (SOP)<sup>8</sup> der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfempfehlungen und dem darin integrierten Fragenkatalog wurde die folgende wissenschaftliche Begründung für die Entscheidung der STIKO über eine RV-Impfempfehlung in deutscher Sprache erstellt sowie ein englischsprachiges Hintergrundpapier angefertigt. Neben einem Einblick in die verwendete Methodik geben die Dokumente eine Übersicht zu den Ergebnissen der systematischen Reviews über die Wirksamkeit und Sicherheit der RV-Impfstoffe, zum Krankheitsbild der RVGE, zur Epidemiologie und Krankheitslast der RV-Infektionen in Deutschland, zu den verfügbaren Impfstoffen und zum Impfziel sowie der dazugehörigen Impfstrategie.

## 2. Impfziel

Primäres Ziel der Impfempfehlung ist es, schwere RV-Infektionen und insbesondere die dadurch erforderlichen Krankenhausbehandlungen bei Säuglingen und Kleinkindern zu reduzieren.

## 3. Erreger

Rotaviren sind unbehüllte doppelsträngige RNA-Viren, die zur Familie der *Reoviridae* gehören. Ihren Namen erhielten sie aufgrund des radähnlichen Erscheinungsbildes der Viruspartikel (lateinisch: *rota* = Rad).<sup>9</sup> RV sind sehr heterogen und lassen sich in verschiedene Genogruppen (Gruppe A–Gruppe G) unterteilen, wobei die Gruppe A relevant für humane Infektionen ist. Innerhalb der Gruppe A werden bezüglich der Antigene VP4 und VP7 verschiedene Serotypen unterschieden.<sup>10</sup> VP4 und VP7 bilden die äußere Kapsidschicht des RV und besitzen jeweils Epitope, an die neutralisierende Antikörper binden. Es ist daher davon auszugehen, dass VP4 und VP7 zur natürlichen und Impfstoff-induzierten Immunität beitragen.<sup>11</sup> RV-Stämme werden anhand von VP4 und VP7 in P-Typen (VP4: Protease-sensitives Protein) und G-Typen (VP7: Glykoprotein) unterteilt. Die häufigsten RV-Stämme bei humanen Infektionen gehören zu den Genotypen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] und G9P[8]. Diese Genotypen sind weltweit verbreitet. Es zirkulieren ferner diverse seltenere oder regional gehäuft vorkommende Genotypen bei Menschen sowie eine Vielzahl animaler RV-Stämme. Insgesamt gibt es mindestens 33 verschiedene P-Typen und 24 verschiedene G-Typen.<sup>10</sup>

Die viralen Proteine sind auf separaten Genomsegmenten kodiert, und bei Mischinfektionen können Genomsegmente zwischen verschiedenen RV-Stämmen ausgetauscht werden (Reassortment). G9-Stämme und aktuell G12-Stämme sind Beispiele für erfolgreiche Reassortanten, die sich als Derivate humaner und zoonotischer RV innerhalb weniger Jahre weltweit verbreitet haben.<sup>12</sup>

RV sind durch eine hohe Infektiosität und Umweltstabilität gekennzeichnet. Sie werden primär fäkal-oral als Schmierinfektion von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Oberflächen übertragen.<sup>13</sup> Die infektiöse Dosis ist gering; es reichen bereits 10 Viruspartikel für eine Infektion aus, und bei akut Infizierten werden  $10^8$ – $10^{10}$  Viren pro Gramm Stuhl ausgeschieden.<sup>14</sup> Aufgrund dieser charakteristischen Erregereigenschaften verfügen RV über ein ausgeprägtes Ausbruchspotenzial und verursachen zum Teil große und langdauernde Ausbrüche in Gemeinschaftseinrichtungen. In Krankenhäusern sind RV eine wesentliche Ursache von nosokomialen Infektionen.<sup>15</sup>

## 4. Krankheitsbild

Die RV-Erkrankung beginnt plötzlich nach einer kurzen Inkubationsphase von 1–3 Tagen. Die Symptomatik wird durch eine wässrige, nichtblutige Diarrhö sowie Erbrechen und Fieber mit einer Dauer von 4–7 Tagen bestimmt.<sup>16</sup> Unbehandelt kann es bei Säuglingen und Kleinkindern aufgrund schnell einsetzender Dehydratation zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch durch orale Flüssigkeitssubstitution. Sollte die orale Substitution aufgrund schwerer Diarrhö oder Erbrechens nicht mehr ausreichend oder nicht mehr möglich sein, ist die intravenöse Gabe von Elektrolytlösungen indiziert.<sup>17</sup> Der Verlauf der RV-Erkrankung ist im Vergleich zu anderen infektiösen Gastroenteritiden schwerer.<sup>18</sup> Die RV-assoziierte Diarrhö und der RV-bedingte Krankenhausaufenthalt dauern in der Regel länger, und die Häufigkeit des Erbrechens ist höher. Als Konsequenz ist eine Dehydratation bei RV-bedingter Gastroenteritis im Durchschnitt 5-mal häufiger als bei einer Gastroenteritis anderer infektiöser Genese.<sup>19</sup> Die Immunität gegen RV entwickelt sich in den ersten Lebensjahren.<sup>20</sup> Erstinfektionen treten überwiegend im Alter zwischen 6 Monaten bis 2 Jahren auf. Bis zum Alter von 3 Jahren haben 90% aller Kinder eine RV-Infektion durchgemacht.<sup>21</sup> Man geht davon aus, dass Säuglinge teilweise über maternale Antikörper, die sie transplazentar oder über die Muttermilch erworben haben, geschützt sind.<sup>22,23</sup> Menschen können sich in ihrem Leben wiederholt mit RV infizieren. Bei Säuglingen und Kleinkindern verleiht jede RV-Infektion einen Schutz vor nachfolgenden Infektionen. Dieser Schutz wird mit jeder durchgemachten Infektion höher, und gleichzeitig wird die Schwere der Erkrankung geringer.<sup>21</sup> Mit einer zeitlichen Latenz zur vorangegangenen Infektion nehmen der Schutz ab und die Symptomatik der RV-Infektion im hohen Alter wieder zu.

## 5. Epidemiologie

Labordiagnostisch und klinisch-epidemiologisch bestätigte RV-Infektionen sind seit Einführung des Infektionsschutz-

gesetzes (IfSG) im Jahr 2001 meldepflichtig.<sup>24</sup> Nach einer standardisierten Falldefinition werden Daten zu akuten RVGE systematisch erfasst.<sup>25</sup> RV-Infektionen treten im gesamten Jahr auf und zeigen eine eindrucksvolle, jedes Jahr wiederkehrende Saisonalität mit einem Gipfel zwischen Januar und Mai.

Bei unter 5-jährigen Kindern und Säuglingen war die RVGE im Zeitraum von 2001 bis 2008 die häufigste meldepflichtige Erkrankung.<sup>6</sup> Zwischen 2001 und 2011 wurden insgesamt 612.495 RV-Infektionen an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. Die jährliche Fallzahl variierte in dieser Altersgruppe zwischen 28.100–47.600 Fällen (Inzidenz: 820–1.380 Erkr./100.000). Die höchsten Inzidenzen wurden im frühen Kindesalter bei den unter 2-jährigen Kindern gemessen (s. Abb. 1). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass eine erhebliche Untererfassung besteht und somit die tatsächliche Krankheitslast deutlich unterschätzt wird. Zum einen werden Erkrankte mit milden Infektionen, die nur zu Hause behandelt werden, nicht beim Arzt vorstellig und zum anderen wird bei Arztkonsultationen wegen Diarrhö oder Erbrechen aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz nur selten eine Labordiagnose veranlasst.

Von den unter 5-jährigen Kindern mit übermittelter RV-Infektion wurde etwa die Hälfte (48%) stationär im Krankenhaus behandelt, wodurch RV in dieser Altersgruppe jährlich etwa 17.700 Krankenhausaufenthalte verursachen (Inzidenz: 520 Erkr./100.000; s. Abb. 2, S. 352). Unter den hospitalisierten RV-Fällen bei Kindern unter 5 Jahren haben nosokomiale RV-Infektionen einen Anteil von 7,5%. Mehr als 70% der RV-assoziierten Hospitalisierungen bei den unter 5-jährigen betreffen Kinder bis zum Alter von 2 Jahren. RVGE haben an allen meldepflichtigen Erregern akuter Gastroenteritiden (AGE) (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Giardia lamblia*, Norovirus, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli*) den höchsten Anteil und sind für 70% der Krankenhausbehandlungen, die aufgrund

einer meldepflichtigen AGE notwendig sind, verantwortlich. Todesfälle mit einem kausalen Zusammenhang zu einer RV-Infektion sind in Deutschland bei Kindern unter 5 Jahren sehr selten. Im Zeitraum von 2004–2008 sind 8 RV-assoziierte Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren an das RKI übermittelt worden (Letalität: < 0,001%). Die Inzidenz der schwer verlaufenden intensivpflichtigen RVGE bei Kindern unter 5 Jahren wird auf der Basis einer 2-jährigen prospektiven Studie auf 1,2/100.000 geschätzt.<sup>26</sup>

## 6. Verfügbare RV-Impfstoffe

Im Jahr 1998 wurde der erste Rotavirus-Impfstoff (RotaShield®) in den USA zugelassen.<sup>27</sup> Allerdings wurde RotaShield® bereits innerhalb des ersten Jahres nach Zulassung aufgrund einer Assoziation mit dem Auftreten von Invaginationen bei geimpften Säuglingen wieder vom Markt zurückgezogen.<sup>28</sup> Im Juni 2006 wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zwei RV-Impfstoffe der 2. Generation, Rotarix® und RotaTeq®, zugelassen, die in Deutschland verfügbar sind.

### 6.1. Monovalente humane RV-Vakzine – Rotarix® (RX)

Rotarix® (RX) [GlaxoSmithKline Biologicals] ist ein oraler, monovalenter Lebendimpfstoff, der einen lebend-attenuierten humanen G1P[8]-Stamm<sup>89–12</sup> enthält, der 1988 aus dem Stuhl eines 15 Monate alten Säuglings mit RVGE isoliert wurde.<sup>29</sup> Das Stammvirus erhielt nach Passage in Affen-Nierenzellen den Namen RIX 4414.<sup>30</sup> Eine Impfstoffdosis (1,5 ml) enthält 10<sup>6</sup> ZKID50 (Zellkultur infektiöse Dosis von 50%) des Stammvirus. Die Impfserie besteht aus 2 Impfstoffdosen. Die 1. Impfstoffdosis kann ab einem 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. RX kann in der gleichen Dosierung an Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von mindestens 27 Wochen geboren wurden, verabreicht werden.<sup>31</sup>

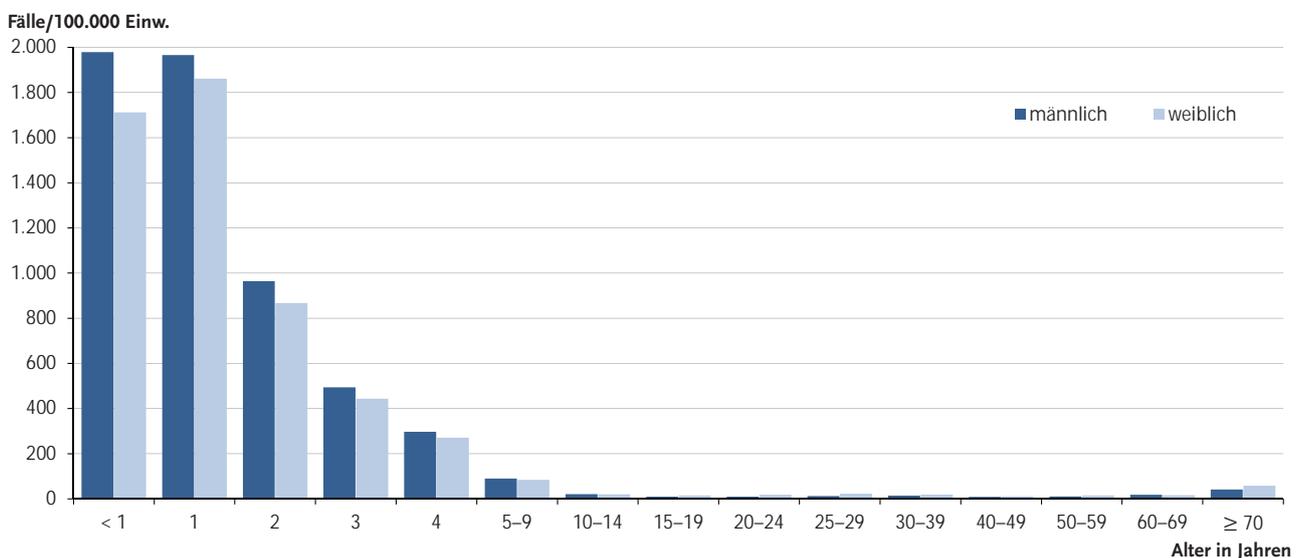


Abb. 1: Mittlere jährliche Inzidenz (Fälle/100.000 Einwohner) der übermittelten RV-Gastroenteritiden nach Alter und Geschlecht; Deutschland, 2002–2011; Meldezahlen auf Grundlage der nach IfSG übermittelten RV-Infektionen

## 6.2. Pentavalente human-bovine-Reassortanten RV-Vakzine – RotaTeq® (RQ)

RotaTeq® (RQ) [Sanofi Pasteur MSD] ist ein oraler, 5-valenter Lebendimpfstoff, der RV-Reassortanten humaner und boviner Herkunft enthält. Vier Reassortanten exprimieren eines der äußeren Kapsidproteine (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>) humaner Stammviren und das Bindungsprotein des bovinen Stammvirus. Die 5. Reassortante exprimiert das Bindungsprotein (P1[8]) eines humanen Stammvirus und das äußere Kapsidprotein (G<sub>6</sub>) des bovinen Stammvirus. Der bovine Stamm WC<sub>3</sub> (G<sub>6</sub>P7[5]) wurde 1981 von einem Kalb isoliert und in Affenzellen (Verozellen) passagiert,<sup>32</sup> wo die anschließende Züchtung erfolgte.<sup>33</sup> Die fertige Impfstoffdosis (2 ml) enthält je nach Reassortante  $\geq 2,0-2,8 \times 10^6$  infektiöse Einheiten (IU). Die vollständige Immunisierung besteht 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. RQ kann Frühgeborenen, die mit einem Gestationsalter von mindestens 25 Wochen geboren wurden, verabreicht werden. Die 1. Impfstoffdosis RQ können diese Säuglinge ebenfalls 6 Wochen nach der Geburt erhalten.<sup>34</sup>

## 7. Methodik der Suche und Beurteilung der Qualität der Evidenz

Auf der Basis der Standardvorgehensweise (SOP)<sup>8</sup> der STIKO für die systematische Entwicklung von Impfpfehlungen wurde die vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der beiden zugelassenen RV-Impfstoffe aufgearbeitet und ihre Qualität beurteilt. Nachdem das primäre Impfziel der RV-Impfung formuliert war, wurden der Methodik der *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* folgende Patienten-relevante Endpunkte einer RV-Impfung definiert und nach

ihrer Wichtigkeit für die Entscheidungsfindung bewertet. Unter Berücksichtigung der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ bewerteten Endpunkte wurden in systematischen Literaturrecherchen (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, SciSearch, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) relevante und definierten Kriterien genügende klinische Studien zur Impfstoff-Sicherheit und -Wirksamkeit identifiziert. Details zu den Suchstrategien und zu den Ein- und Ausschlusskriterien sind im Appendix des englischsprachigen Hintergrundpapiers aufgeführt ([http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/Rota\\_AppendixI\\_IV.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/Rota_AppendixI_IV.pdf?__blob=publicationFile)). Mithilfe eines standardisierten Extraktionsbogens wurden studienrelevante Daten systematisch erfasst und die interne und externe Validität der eingeschlossenen Studien abschließend bewertet. Daten zu Patienten-relevanten Endpunkten wurden aus den Studien extrahiert und in die Review Management-Software RevMan (Version 5.1) eingegeben. Die Literaturrecherchen und die Datenextraktionen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Für jede Studie wurden die beobachteten Effekte, also das relative Risiko (RR) oder das Odds Ratio (OR) und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) der Vakzine-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe für den entsprechenden Endpunkt in Tabellen aufgelistet. Nach Meta-Analyse der Daten aus den Einzelstudien erhielt man die gepoolten RR und OR, die nach der folgenden Formel  $(1-RR \text{ bzw. } OR) \times 100$  zu Werten für die Impfstoff-Wirksamkeit (Daten aus randomisierten klinischen Studien [RCT]), die Impfstoff-Effektivität (Daten aus Beobachtungsstudien) oder das Risiko einer unerwünschten Impfnebenwirkung umgerechnet wurden. Die *number-needed-to-vaccinate* (NNV) wurde über den Kehrwert der absoluten Risikoreduktion ( $1/EER-CER$ ) (EER = Ereignisrate in der Interventionsgruppe; CER = Ereignisrate in der Kontrollgruppe) berechnet und beschreibt die Anzahl der notwendigen Impfstoffdosen für einen Impferfolg. Die gepoolten Daten der als „kritisch“ bzw. „wichtig“ eingeschätzten Endpunkte wurden zur Erstellung eines GRADE-Evidenzprofils in die Computer-Software GRADEprofiler

Anzahl d. Fälle

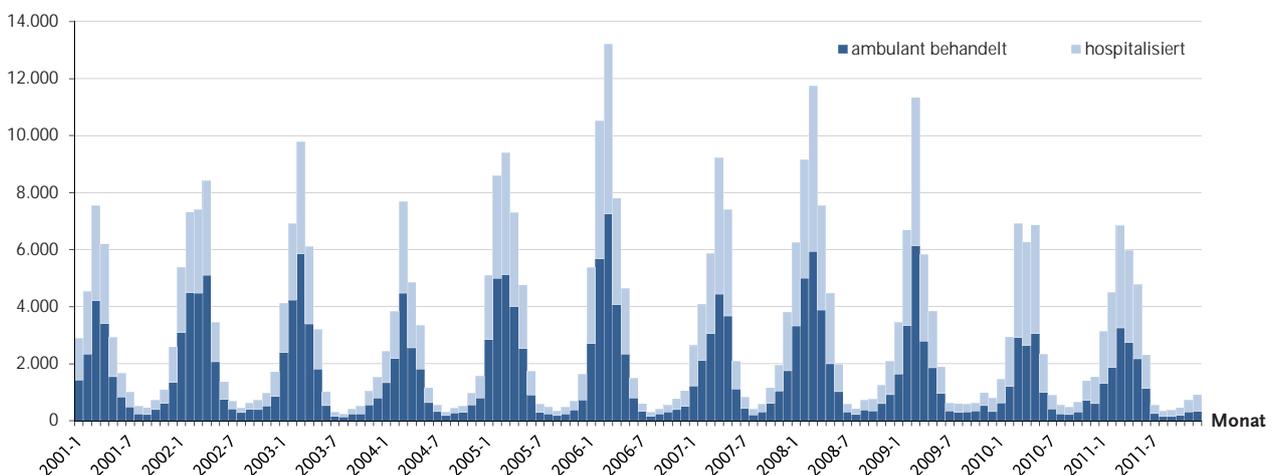


Abb. 2: Anzahl der im Krankenhaus bzw. ambulant behandelten unter 5-jährigen Kinder mit RV-Gastroenteritis nach Monaten; Deutschland, 2001–2011; Meldezahlen auf Grundlage der nach IfSG übermittelten RV-Infektionen

(Version 3.6) eingelesen. Die Qualität der Evidenz aller einbezogenen Studien wurde für jeden Endpunkt nach den folgenden Kriterien bewertet: Studiendesign, Heterogenität und Präzision, indirekte Evidenz, Effektstärke und Publikationsbias. Die Einschätzung der gesamten Qualität der Evidenz aller Endpunkte erfolgt auf der Grundlage der niedrigsten Evidenzqualität der kritischen Endpunkte.

Unter Impfstoff-Wirksamkeit (im Englischen *efficacy*) versteht man die Wirksamkeit eines Impfstoffs im Hinblick auf die Reduktion der Inzidenz einer Erkrankung (bzw. verschiedener durch sie verursachter klinischer Endpunkte wie Hospitalisierung oder Tod) in einem Kollektiv geimpfter Personen. Die Impfstoff-Wirksamkeit wird üblicherweise in randomisierten kontrollierten Studien gemessen, wo „optimale Bedingungen“ bestehen, z.B. hinsichtlich der nach bestimmten Kriterien stattfindenden Auswahl von (üblicherweise gesunden) Probanden oder der genau überprüften zeitgerechten Gabe und Kühlkette des jeweiligen Impfstoffs. Im Vergleich dazu wird die Impfstoff-Effektivität (im Englischen *effectiveness*) unter Alltagsbedingungen nach breiter Anwendung in der Bevölkerung gemessen, z. B. durch Beobachtungsstudien.

## 8. Impfstoff-Wirksamkeit

Die Impfstoff-Wirksamkeit wird als relative Reduktion des Risikos definiert, an einer RVGE nach einer RV-Impfung zu erkranken im Vergleich zu Nichtgeimpften. Die zugrunde liegenden Daten wurden in RCTs erhoben. Eingeschlossen wurden RCTs, die zwischen Januar 2004 und September 2011 publiziert worden waren, die Impfstoff-Wirksamkeit eines der beiden Impfstoffe untersuchten, mindestens einen der definierten Patienten-relevanten Endpunkte bei unter 5-jährigen Kindern betrachteten und in einem Industrie- oder Schwellenland (Europa, Australien, Kanada, USA, Lateinamerika und Asien) durchgeführt worden waren. Folgende Patienten-relevante Endpunkte wurden in Hinblick auf die Impfstoff-Wirksamkeit berücksichtigt und ihre Bedeutung für die Entscheidung wie folgt bewertet: a) die Verhinderung RV-bedingter Hospitalisierung (kritisch), b) die Verhinderung schwerer RVGE (kritisch), c) die Verhinderung RVGE jeglicher Schwere (wichtig) und d) die Verhinderung schwerer AGE (wichtig). Die e) Verhinderung nosokomialer RVGE (wichtig) und f) der Schutz vor Tod aufgrund RVGE (wichtig) wurden in den RCTs nicht

untersucht. Für diese Endpunkte liegen jedoch Ergebnisse aus Post-Marketing-Studien vor, die im Abschnitt Impfstoff-Effektivität präsentiert werden. Eine schwere RVGE lag vor, wenn in RX-Studien der Vesikari-Score mehr als 11 Punkte betrug und in RQ-Studien die Clark-Skala mehr als 16 Punkte betrug.<sup>35,36</sup> Sofern vorhanden, wurden die Impfstoff-Wirksamkeitsdaten für jeden Endpunkt und jeden Impfstoff und verschiedene Beobachtungszeitpunkte, z. B. für einzelne Jahre (nach dem 1., 2. oder 3. Jahr) oder über Follow-up-Perioden (1. + 2. Jahr bzw. 1.–3. Jahr) extrahiert. Die Daten zu den beiden Impfstoffen wurden für identische Zeiträume und identische Endpunkte gepoolt. In dieser Arbeit wurden für die gepoolte Analyse der Impfstoff-Wirksamkeit nur die Daten des 2-Jahres-Follow-up für beide Impfstoffe berücksichtigt. Diese Daten sind auch im GRADE-Evidenzprofil berücksichtigt worden.

In die abschließende Bewertung der Impfstoff-Wirksamkeit wurden 6 RCTs eingeschlossen, dabei handelt es sich um 4 RCTs zu RX und 2 RCTs zu RQ.<sup>37–42</sup> Alle Studien waren placebokontrolliert und im Parallelgruppen-Design durchgeführt worden. In insgesamt 6 Studien wurden 107.249 Teilnehmer untersucht, davon wurden 35.636 Teilnehmer in den 4 RX-Studien berücksichtigt und 71.613 Teilnehmer in den 2 RQ-Studien. Eingeschlossen wurden 6–14 Wochen alte gesunde Säuglinge. Die Kinder erhielten die 1. Impfstoffdosis im Alter zwischen 6–14 Wochen und die folgenden Dosen im Abstand von 4–8 Wochen zur vorangegangenen Dosis. Die Standardroutine-Impfungen des Säuglingsalters wurden gleichzeitig verabreicht. Die Finanzierung der RX-Studien erfolgte durch GlaxoSmithKline Biologicals und die der RQ-Studien durch Merck & Co., Inc.

In der Meta-Analyse wurden die zusammengefassten Effektschätzer für die einzelnen Endpunkte studienübergreifend nach dem „Random-Effects“-Modell berechnet. Die Impfstoff-Wirksamkeiten in Bezug auf die verschiedenen Endpunkte in den 2 Jahren nach Impfung sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Wirksamkeit zum Schutz vor einer RV-bedingten Hospitalisierung betrug 92 %. Nach den entsprechenden NNV müssen 80 Säuglinge geimpft werden, um eine RV-bedingte Hospitalisierung zu verhindern und 42 Kinder geimpft werden, um eine schwere RVGE zu verhindern. Die identifizierten Studien demonstrieren übereinstimmend

Patientenrelevanter Endpunkt	Impfstoff-Gruppe	Plazebo-Gruppe	RR [95% KI]	ARR [95% KI]	Vakzine-Effektivität [95% KI]	NNV
RV-bedingte Hospitalisierung	48/44.184	575/42.377	0,08 [0,04–0,18]	0,0125 [0,0114–0,0137]	92% [82–96]	80
Schwere RVGE	61/16.626	412/15.044	0,09 [0,05–0,18]	0,0237 [0,0210–0,0266]	91% [82–95]	42
RVGE, jeglicher Schwere	211/4.170	576/2.725	0,26 [0,17–0,39]	0,160 [0,1435–0,1776]	74% [61–83]	6
Schwere AGE	739/15.040	1.010/13.639	0,59 [0,50–0,70]	0,0249 [0,0193–0,0305]	41% [30–50]	40

**Tab. 1:** Daten zur Impfstoff-Wirksamkeit der beiden RV-Impfstoffe zu verschiedenen Endpunkten über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren  
RR = Relatives Risiko (mittels Maentel-Haenzel „Random-Effects“-Modell); ARR = Absolute Risikoreduktion, NNV = Number needed to vaccinate

eine hohe Impfstoff-Wirksamkeit gegenüber den als „kritisch“ bzw. „wichtig“ bewerteten Endpunkten. Generell ist die Qualität der eingeschlossenen Studien gut. Die beobachtete Heterogenität nach Zusammenfassung der Daten kann vernachlässigt werden, da alle Ergebnisse in die gleiche Richtung weisen und sich die KI überlappen.

### 9. Effektivität und Impact der Impfung

Im Unterschied zur Impfstoff-Wirksamkeit wird die Impfstoff-Effektivität in Postmarketing-Studien unter Alltagsbedingungen in der Normalbevölkerung bestimmt. Die Effektivität wird zum Beispiel in Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien gemessen und stellt den Nutzen der Impfung im Alltag dar. Auf Bevölkerungsebene kann auch der sogenannte „Impact“ einer Impfung gemessen werden. Dabei wird der Gesamteffekt (bestehend aus direkten und indirekten Effekten) der Impfung z. B. durch den Datenvergleich der Prä- und Postimpfära in Abhängigkeit von den erzielten Impfquoten bestimmt. Im Unterschied zu Zulassungsstudien ist es – je nach Studiendesign und -größe – in Postmarketing-Studien oder -Datenanalysen möglich, auch den Nutzen oder Schaden der Impfung hinsichtlich sehr seltener Endpunkte (z. B. Effektivität in der Verhinderung von RV-bedingten Todesfällen oder dem Risiko einer Invagination nach RV-Impfung) zu schätzen oder auch Populationseffekte wie z. B. Herdenprotektion oder Altersverschiebung der Erkrankung in höhere Altersgruppen abzubilden.

Die Daten zur Impfstoff-Effektivität aus identifizierten Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zur Verhinderung von RV-assoziierten Hospitalisierungen wurden extrahiert und statistisch in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Aus den Impact-Studien konnten nur die Daten zur Verhinderung nosokomialer RVGE in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, da für die anderen Endpunkte kein einheitlicher Effektschätzer berichtet wurde. In den letztgenannten Fällen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt.

#### 9.1. RV-assoziierte Hospitalisierungen und RV-Krankheitslast

Die Daten aus den Postmarketing-Effektivitätsstudien zur Verhinderung RV-assoziiierter Hospitalisierungen bestätigen die Ergebnisse zur Impfstoff-Wirksamkeit aus den RCTs. Nach den Ergebnissen der Fall-Kontroll-Studien beträgt die Impfstoff-Effektivität zur Prävention RV-assoziiierter Hospitalisierungen nach einer Impfstoffdosis 81% (95% KI 56–92%) und nach mindestens 2 Impfungen 84% (95% KI 78–88%).<sup>43–50</sup> Nach den Ergebnissen der Kohortenstudien beträgt die Effektivität nach vollständiger Impfung 94% (95% KI 81–98%) zur Verhinderung RV-assoziiierter Hospitalisierungen.<sup>50–54</sup> Alle eingeschlossenen Impact-Studien berichteten einheitlich über einen deutlichen Rückgang der RVGE in der 1. und 2. Saison nach Einführung der RV-Impfung. Darunter waren 12 Studien, die den signifikanten Rückgang der RV-assoziierten Hospitalisierungen beschrieben.<sup>36,51,54–62</sup> Die Studien zeigten zusätzlich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf Bevölkerungsniveau, demzufolge der Rückgang der RVGE-Inzidenz mit den erreichten Impfquoten korrelierte.

#### 9.2. Herdenprotektion und nosokomiale RV-Erkrankungen

Hinweise auf Herdenprotektion, das heißt auf den indirekten Schutz nicht geimpfter Personen durch den Rückgang möglicher Infektionsquellen, wurden in 18 Impact-Studien untersucht und in 11 davon nachgewiesen.<sup>36,51,54,56,59–65</sup> Zusätzlich konnte eine Herdenprotektion gegenüber AGE jeglicher Ursache in 6 der 11 Studien nachgewiesen werden, während dieser Effekt in den übrigen 5 Studien nicht beobachtet werden konnte. Die eingeschlossenen Studien berücksichtigten hauptsächlich Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Gleichzeitig berichteten einige Studien über eine relative, jedoch nicht absolute Zunahme der RVGE oder AGE jeglicher Ursache in älteren Altersgruppen sowie über ein höheres medianes Alter bei Kindern, die aufgrund einer RVGE hospitalisiert worden waren. Da die Herdenprotektion von der erzielten Impfquote bei den geimpften Kindern abhängt und diese Impfquote in den verschiedenen Studien variierte, wurde auf eine gepoolte Analyse der Daten verzichtet und kein gepoolter Effektschätzer ermittelt. Der gemessene Rückgang der RVGE variierte altersabhängig zwischen 17–76%. Einen positiven Effekt der Impfung auf die Rate nosokomialer Fälle wurde in 4 Studien gezeigt.<sup>56,57,59,64</sup> Die Meta-Analyse ergab, dass die RV-Impfung die Rate nosokomialer Fälle um 76% (95% KI 40–91%) reduzieren kann.

#### 9.3. RV-bedingte Todesfälle

Als ein wichtiger (aufgrund der Seltenheit aber nicht kritischer) Endpunkt für die Evaluation der Impfstoff-Effektivität wurde die Prävention von RV-bedingten Todesfällen ausgewählt. Dieser Endpunkt ist in Industrieländern aufgrund der sehr geringen Todesfallrate schwierig zu evaluieren. Zwei Impact-Studien berichteten über einen signifikanten Rückgang der RV-bedingten Letalität in Mexiko.<sup>66,67</sup> Todesfälle aufgrund von RV-Infektionen bei unter 5-jährigen Kindern sind demnach bis zur 3. Saison nach Einführung der Impfung um 35% zurückgegangen und bis zur 4. Saison um 56%.

#### 9.4. Genotyp-Replacement

Infolge des kurzen Zeitraums seit Einführung der RV-Impfung sind bisher nur wenige Studien veröffentlicht worden, die ein mögliches Genotyp-Replacement (Veränderung der Genotyp-Verteilung) untersuchen.<sup>55,58,62,64</sup> Eine Studie weist darauf hin, dass der Genotyp G2 seit Einführung der Impfung zugenommen hat. Aufgrund der hohen regionalen und zeitlichen Variabilität der RV sind allerdings für die sichere Beurteilung von Replacement-Phänomenen längere Beobachtungszeiträume notwendig, um eindeutig zwischen natürlicher Fluktuation und Impfstoff-induziertem Replacement unterscheiden zu können.

#### 9.5. Resümee und Studien zur Impfstoff-Effektivität und Impact aus Deutschland

Die Daten aus den Beobachtungsstudien und den Impact-Studien unterstützen die Ergebnisse aus den RCTs und zeigen, dass die RV-Krankheitslast durch die RV-Impfung deutlich gesenkt werden kann und dass auch nichtgeimpfte

Altersgruppen von der Impfung profitieren. Nach der Erstellung dieser Datenbasis wurden 2012 noch 2 Studien veröffentlicht, die den Impact der RV-Impfung und die RV-Impfstoff-Effektivität in Deutschland untersucht haben.<sup>68,69</sup> Im Rahmen der Impact-Studie wurde die Inzidenz der RV-assoziierten Hospitalisierung im Zeitraum vor der Impfstoffzulassung (2004–2006) mit den Daten aus dem Zeitraum nach der RV-Impfstoffzulassung (2008–2011) verglichen. In den östlichen Bundesländern war die Inzidenz in der Altersgruppe der unter 2-jährigen Kinder signifikant um 36 % zurückgegangen, in den westlichen Bundesländern um 25 %.<sup>68</sup> Die Unterschiede waren durch verschieden hohe Impfquoten bedingt. In dieser Studie konnte auch ein Rückgang nosokomialer RV-Fälle nach Einführung der Impfung nachgewiesen werden. Die Abnahme war jedoch nur bei den unter 1-jährigen Kindern statistisch signifikant. In der 2. Studie wurde die Impfstoffeffektivität in Mecklenburg-Vorpommern mithilfe der Screening-Methode nach Farrington geschätzt,<sup>70</sup> und es wurden in einer integrierten Fall-Kontroll-Studie Risikofaktoren für Durchbruchserkrankungen bei geimpften Kindern ermittelt. Die Effektivität zum Schutz vor einer RV-assoziierten Hospitalisierung wurde auf 80 % (95 % KI 77–83 %) geschätzt und die Effektivität zum Schutz vor einer RVGE, die eine ärztliche Behandlung erforderlich macht, auf 68 % (95 % KI 61–71 %).<sup>69</sup> In der Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass die Krankheitsschwere bei geimpften Kindern mit Impfversagen im Vergleich zu nichtgeimpften Kindern signifikant reduziert ist und dass geimpfte Kinder, die an einer RVGE erkranken, signifikant seltener hospitalisiert werden müssen als nichtgeimpfte Kinder. Als Risikofaktoren für Durchbruchserkrankungen wurde in der multivariablen Analyse der Fall-Kontroll-Studie ausschließliches Stillen zum Zeitpunkt der Impfung (Odds ratio [OR]: 3,99; 95 % KI 1,92–8,27 %) und die Pflege in der Kindertagesbetreuung (OR: 3,42; 95 % KI 1,64–7,12 %) identifiziert. Die genauen Ursachen für eine Interferenz zwischen dem Stillen und dem Impferfolg sind nicht eindeutig geklärt, aber möglicherweise neutralisieren Antikörper in der Muttermilch die Viruspartikel im Impfstoff, wenn das Kind kurz vor oder nach Gabe des Impfstoffes gefüttert wird. Es erscheint daher ratsam, den Müttern zu empfehlen, im Zeitraum kurz vor und kurz nach der Schluckimpfung nicht zu stillen oder eventuell auf die Gabe anderer Flüssigkeiten auszuweichen.

## 10. Impfstoff-Sicherheit

Ein systematischer Review zu den RV-Impfstoffen RX und RQ, den die *Cochrane Collaboration* im Jahr 2010 veröffentlicht hatte und in dem alle relevanten Sicherheitsaspekte der beiden Impfstoffe berücksichtigt worden waren, bildete die Grundlage für die Evaluation der Impfstoff-Sicherheit.<sup>71</sup> In diesem Review wurden Daten von RCTs berücksichtigt, die zwischen Februar 1998 und Mai 2010 publiziert worden waren. Zusätzlich wurden noch Daten von RCTs berücksichtigt, die zwischen Mai 2010 und Dezember 2011 publiziert und in der Literaturrecherche zur RV-Impfstoff-Effektivität (s. o.) identifiziert worden waren. Relevante Daten

wurden extrahiert und wie oben beschrieben in der Meta-Analyse ausgewertet. Hinsichtlich sehr seltener unerwünschter Ereignisse (z. B. Invagination und Kawasaki-Syndrom) wurden in einer systematischen Literaturrecherche Postmarketing-Studien identifiziert und ausgewertet. Folgende Patienten-relevante Endpunkte waren für die Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe als „kritisch“ bzw. „wichtig“ eingestuft worden: a) durch Vakzine ausgelöste Invagination, b) Kawasaki-Syndrom und c) Zeichen für die Reaktogenität des Impfstoffes wie Durchfall, Erbrechen und Fieber. Die betreffenden Daten der RCTs wurden extrahiert und in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Die Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien ließen sich aufgrund verschiedener Studiendesigns und verschiedener Basisrisiken nicht statistisch zusammenfassen, sondern wurden deskriptiv ausgewertet.

### 10.1. Invaginationen

Bei der Erst-Generations-RV-Vakzine Rotashield®, die 1998 in den USA zugelassen worden war, traten im Zeitraum von 3–7 Tagen nach der 1. Impfung vermehrt Invaginationen bei den geimpften Kindern auf. Das Risiko, eine Invagination zu erleiden, war damals um das 37-fache erhöht, und das attributable Risiko betrug 1:5.000–1:10.000. Der Impfstoff wurde aufgrund des bestehenden Sicherheitsrisikos bereits 9 Monate nach Zulassung wieder vom Markt genommen.<sup>72,73</sup> Bei der Beurteilung der Sicherheit der Zweit-Generations-RV-Impfstoffe RX und RQ wurde deswegen ein möglicherweise erhöhtes Invagnationsrisiko besonders genau untersucht.

In Deutschland beträgt das (in Capture-Recapture-Studien gemessene) Baseline-Risiko für eine Invagination bei unter 1-jährigen Kindern 61,7/100.000. Es ist altersabhängig unterschiedlich und nimmt von 19,2/100.000 bei den unter 3-Monate alten Kindern bis auf 98,5/100.000 (Maximum) bei 6–9 Monate alten Kindern zu.<sup>74</sup>

Insgesamt wurden 15 Studien in der Meta-Analyse zum Invagnationsrisiko berücksichtigt. Bei 87.765 geimpften Säuglingen traten 30 Fälle auf und 19 Fälle bei 79.418 ungeimpften Säuglingen (RR: 1,21; 95 % KI 0,68–2,14). Unter den 15 Studien waren 2 große Studien mit mehr als 60.000 Teilnehmern, die jeweils einen der Impfstoffe untersuchten. In der RX-Studie ereigneten sich 6 Invaginationen bei 31.673 Geimpften und 7 Invaginationen bei 31.522 Ungeimpften im Zeitraum von 31 Tagen nach Impfstoffgabe (RR = 0,85; 95 % KI 0,30–2,42). In der RQ-Studie ereigneten sich 6 Invaginationen bei 34.837 Geimpften und 5 Invaginationen bei 34.788 Ungeimpften innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung (RR = 1,2; 95 % KI 0,37–3,93).<sup>37,38</sup> Es konnte somit in diesen Studien keine Assoziation zwischen einem der beiden Impfstoffe und dem Auftreten einer Invagination nachgewiesen werden.

Obwohl in den Zulassungsstudien mehr als 130.000 Teilnehmer eingeschlossen worden waren, ist die Power (Verhältnis aus Studiengröße und Fallzahl) nicht groß genug, um Risiken, die mit einer Wahrscheinlichkeit von

< 1:50.000 zu erwarten sind, sicher auszuschließen. Um das Invaginationrisiko noch genauer abschätzen zu können, wurden alle bisher veröffentlichten Postmarketing-Studien systematisch untersucht. Es wurden 9 Beobachtungsstudien identifiziert: 5 Studien zu RQ<sup>75–79</sup>, 2 Studien zu RX<sup>80,106</sup> und 2 Studien<sup>81,82</sup>, die beide Impfstoffe untersuchten. Nach Sichtung der Ergebnisse kann man festhalten, dass ein gering erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Invagination im Zeitraum von 1–7 Tagen nach Verabreichen der 1. Impfstoffdosis besteht. Das Risiko, nach RX- bzw. RQ-Impfung eine Invagination zu erleiden, ist deutlich geringer als nach Rotashield®-Impfung. Etwa 1–2 zusätzliche Invaginationen pro 100.000 geimpfte Säuglinge können jedoch auftreten.

Basierend auf den Erfahrungen mit Rotashield®, dem RV-Impfstoff, der wegen der Assoziation mit Invaginationen wieder vom US-amerikanischen Markt genommen wurde, vermutete die WHO, dass ein erhöhtes Risiko für Invaginationen möglicherweise auch für RX und RQ besteht, wenn die 1. Impfstoffdosis Säuglingen im Alter > 12 Wochen verabreicht würde.<sup>83</sup> Für Rotashield® war die Assoziation zwischen Impfung und Invagination vom Alter bei der 1. Impfstoffdosis abhängig. Kinder, die zu diesem Zeitpunkt älter als 90 Tage waren, hatten ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen.<sup>84</sup> Nach der Zulassung von RX und RQ auf dem europäischen Markt hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das deutsche Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, eine *observed versus expected*-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob das Invaginationrisiko nach RX- oder RQ-Impfung erhöht ist. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Kinder, die zum Zeitpunkt der 1. Impfung > 3 Monate alt sind, ein erhöhtes Risiko haben, in den ersten 7 Tagen nach der 1. Impfung eine Invagination zu erleiden, als Kinder, die zum Zeitpunkt der 1. Impfung jünger waren.<sup>85</sup> Es wird daher dringend empfohlen, die Impfserie rechtzeitig zu beginnen.

### 10.2. Kawasaki-Syndrom

Das Kawasaki-Syndrom ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung unklarer Ätiologie, das durch Fieber und Vasculitiden, insbesondere der Koronararterien, charakterisiert ist. Das Kawasaki-Syndrom kommt weltweit vor, zeigt jedoch starke regionale Unterschiede mit den höchsten Inzidenzen im asiatischen Raum (138/100.000). In Europa beträgt die Inzidenz bei Kindern  $\leq 15/100.000$  Personenjahre.<sup>86,87</sup> In dem o.g. Cochrane-Review wurden zwei RCTs identifiziert, die über das Auftreten des Kawasaki-Syndroms berichteten. Zwei weitere RCTs, die nach Abschluss des Cochrane-Reviews veröffentlicht wurden,<sup>37–39,88</sup> konnten in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert werden. In den klinischen Studien war das Kawasaki-Syndrom nicht als spezifischer Endpunkt definiert, sondern unter den schweren unerwünschten Nebenwirkungen berichtet worden. In der gepoolten Analyse der berücksichtigten RCTs fanden sich 23 Kawasaki-Fälle bei den geimpften 53.082 Kindern und 11 Fälle bei 49.807 ungeimpften Kindern. Ein erhöhtes Risiko konnte nicht nachgewiesen werden (RR = 1,58; 95% KI 0,78–3,18). Dem PEI wurden im

Rahmen des Monitorings zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach der Zulassung der RV-Impfstoffe im Zeitraum von 2006–2010 4 Kawasaki-Fälle nach der Verabreichung von RQ berichtet und kein Fall nach Impfung mit RX.<sup>89</sup> Das PEI stellte fest, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Kawasaki-Syndroms und der RQ-Impfung bestand, sondern dass es sich vermutlich um ein rein zufälliges Zusammentreffen handelte.<sup>90</sup>

### 10.3. Reaktogenität (Durchfall, Fieber, Erbrechen)

Das Auftreten von Durchfall, Fieber oder Erbrechen wurde in den meisten RCTs zu mehreren Zeitpunkten nach Impfstoff-Applikation und im Nachbeobachtungszeitraum evaluiert. Es wurden keine Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe mit RX oder RQ und der Placebogruppe bzgl. des Auftretens von Durchfall (RR = 1,01; 95% KI 0,87–1,18), Fieber (RR = 1,12; 95% KI 1,02–1,24) oder Erbrechen (RR = 1,11; 95% KI 0,97–1,26) gemessen.

## 11. Impfstrategie

Das primäre Ziel der durch die STIKO ausgesprochenen RV-Impfempfehlung ist die Verhütung von RV-assoziierten Hospitalisierungen bei unter 5-jährigen Kindern in Deutschland. Da das Virus extrem umweltresistent und die minimale infektiöse Dosis gering ist, haben intensivierete Hygienemaßnahmen nur einen geringen Einfluss auf Übertragungsraten und Krankheitslast. In Europa sind zwei effektive und sichere RV-Impfstoffe zugelassen und in Deutschland verfügbar, die in großen randomisierten klinischen Studien eine hohe Wirksamkeit zum Schutz vor RV-bedingten Hospitalisierungen und zur Verhinderung schwerer RVGE demonstriert haben. Die Beurteilung der Sicherheit der Impfstoffe auf der Basis der Ergebnisse der RCTs ist hinsichtlich sehr seltener Ereignisse (z. B. Invaginationen, Kawasaki-Syndrom) eingeschränkt, da die Studienpopulation dafür zu gering war. Nach der Synopse der Ergebnisse aus Postmarketing-Beobachtungsstudien und den RCTs kann davon ausgegangen werden, dass ein leicht erhöhtes Invaginationrisiko im Zeitraum von 7 Tagen nach der 1. Impfung in der Größenordnung von 1–2 zusätzlichen Invaginationen pro 100.000 geimpfte Kinder besteht.

Um die RV-Krankheitslast in Deutschland nachdrücklich zu senken, stellt die RV-Impfung aktuell die effektivste Maßnahme dar. Die Anzahl der notwendigen Impfstoffdosen für einen Impferfolg (NNV) ist bei der RV-Impfung niedrig. Es müssen 80 Kinder geimpft werden, um eine RV-assoziierte Hospitalisierung zu verhindern, 42 müssen geimpft werden, um eine schwere RVGE zu verhindern, und 6, um eine RVGE jeglicher Schwere zu verhindern. Ergebnisse aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass nichtgeimpfte Kinder indirekt über eine Herdenprotektion von der Impfung profitieren und dass die Rate nosokomialer RV-Infektionen gesenkt wird.

Auf der Basis dieser Ergebnisse empfiehlt die STIKO die allgemeine RV-Impfung für Säuglinge entsprechend der Zulassung bis zum Alter von 6 Monaten. Obwohl das Risiko,

nach einer RV-Impfung eine Invagination zu erleiden, gering ist, sollte das diesbezügliche Monitoring weiter fortgesetzt werden. Eltern und Ärzte sollten über diese mögliche unerwünschte Impfnebenwirkung informiert sein, um bei entsprechender Symptomatik schnell notwendige Schritte einleiten zu können. Es wird darauf hingewiesen, dass ein rechtzeitiger Abschluss der Impfserie (je nach Impfstoff bis spätestens zur vollendeten 24. [Rotarix®] bzw. 32. [RotaTeq®] Lebenswoche) besonders wichtig ist.

## 12. Implementierung/Umsetzbarkeit der Impfung

### 12.1. Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung

Bei beiden RV-Impfstoffen handelt es sich um orale Lebendimpfstoffe, die wie folgt verabreicht werden (s. Tab. 2). RotaTeq® wird in 3 Dosen verabreicht. Die 1. Dosis sollte zwischen der 6.–12. Lebenswoche gegeben werden, die Impfserie sollte möglichst bis zur Vollendung der 20.–22. Lebenswoche abgeschlossen sein. Falls nötig, kann die letzte Dosis bis zur Vollendung der 32. Lebenswoche gegeben werden. Zwischen den Impfstoffdosen sollte ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden.<sup>34</sup> Die Impfserie für Rotarix® besteht aus 2 Impfstoffdosen. Die 1. Dosis sollte ab dem Alter von 6 Wochen gegeben werden, die Impfserie sollte möglichst bis zur Vollendung der 16. Lebenswoche abgeschlossen sein, aber auf jeden Fall bis zum Alter von 24 Wochen. Zwischen den Impfstoffdosen sollte ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden.<sup>31</sup>

Empfehlung	RotaTeq® (RQ)	Rotarix® (RX)
Dosisanzahl	3	2
Empfohlenes Impfalter	6–20 (22) Wochen	6–16 Wochen
Mindestalter bei 1. Dosis	6 Wochen	6 Wochen
Höchstalter bei 1. Dosis	12 Wochen	keine Angaben des Herstellers
Minimaler Impf-abstand	4 Wochen	4 Wochen
Höchstalter bei letzter Dosis	32 Wochen (≤ 8 Monate)	24 Wochen (≤ 6 Monate)

Tab. 2: Empfohlenes Impfschema zur Verabreichung des RV-Impfstoffs \*

\* entsprechend den Fachinformationen der Hersteller empfohlene Schemata (Stand: Januar 2013)

### 12.2. Koadministration mit anderen Impfstoffen

Die orale RV-Impfung kann problemlos in den Standard-Impfkalender der Säuglinge übernommen werden, da beide Impfstoffe ohne weiteres gleichzeitig mit anderen in diesem Alter empfohlenen Impfungen verabreicht werden können. Die gleichzeitige Gabe der RV-Impfstoffe zusammen mit Diphtherie-Tetanus-azellulärem-Pertussis-Impfstoff (DTPa), *Haemophilus-influenzae*-Typ-b-Impfstoff (Hib), inaktiviertem Polio-Impfstoff (IPV), Hepatitis-B-Impfstoff (HBV) und Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff (PCV) wurde in klinischen Studien evaluiert, wobei sich zeigte, dass die Immunantwort und das Sicherheitsprofil der verabreichten Impfstoffe nicht verändert werden.<sup>31,34</sup>

### 12.3. Frühere RV-Infektion

Kinder, die eine RV-Infektion durchgemacht haben, bevor die RV-Impfserie begonnen oder vollständig abgeschlossen wurde, sollen die Impfserie wie empfohlen verabreicht bekommen, da eine erste RV-Infektion nur einen teilweisen Schutz vor einer weiteren RV-Infektion bietet.<sup>21</sup>

### 12.4. Impfung Frühgeborener

Studiendaten deuten darauf hin, dass frühgeborene Säuglinge in den ersten beiden Lebensjahren ein erhöhtes Risiko haben, aufgrund einer RVGE hospitalisiert zu werden. RQ und RX können in gleicher Dosierung an Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von mindestens 25 Wochen (RQ) bzw. 27 Wochen (RX) geboren wurden, verabreicht werden.<sup>91,92</sup> Die 1. Impfstoffdosis sollten auch frühgeborene Säuglinge 6 Wochen nach Geburt erhalten.

### 12.5. Kontraindikationen

Bei Säuglingen mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID) sind orale RV-Lebendimpfstoffe kontraindiziert. SCID ist ein Überbegriff für sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankungen, bei denen die Funktion des erworbenen und unter Umständen auch des angeborenen Immunsystems, bestehend aus T- und B-Lymphozyten und ggf. NK-Zellen (natürliche Killerzellen), völlig fehlt oder stark reduziert ist. Die jährliche Inzidenz wird auf 1:50.000 bis 1:100.000 Lebendgeborene geschätzt.<sup>93</sup> Säuglinge mit SCID erkranken in der Regel in den ersten Lebensmonaten an chronischen Durchfällen, sehr ernsten und bedrohlichen Infektionen und zeigen deutliche Gedeihstörungen. Bei Säuglingen mit anderen bekannten Immundefekten sollte vor der Impfung ein Immunologe zu Rate gezogen werden. Zusätzlich ist die RV-Impfung bei Säuglingen mit einer Invagination in der Anamnese kontraindiziert. Kinder, die eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Impfstoff gezeigt haben oder eine anaphylaktische Reaktion nach einer früheren Verabreichung eines RV-Lebendimpfstoffs hatten, sollten keine weiteren Impfstoffdosen erhalten.<sup>31,34</sup>

### 12.6. Virusausscheidung und Virusübertragung nach Impfung

In mehreren RX-Zulassungsstudien wurde gezeigt, dass Impfvirus über den Stuhl ausgeschieden wird, wobei das Maximum am 7. Tag nach Impfung erreicht wird. Nach der 1. Dosis werden in 50 % der Stühle und nach der 2. Dosis in 4 % der Stühle virale Antigene gefunden. Virusstämme aus dem Impfstoff wurden in 17 % dieser Stühle nachgewiesen. Fälle von Übertragungen dieses ausgeschiedenen Impfvirus auf seronegative Kontaktpersonen wurden beobachtet, jedoch ohne klinische Symptome zu verursachen.<sup>31,94,95</sup> In RQ-Studien wurde bei 0–13 % der geimpften Säuglinge nach der 1. Impfstoffdosis Virus mit dem Stuhl ausgeschieden, bei 0–7 % nach der 2. Impfstoffdosis und bei 0–0,4 % nach der 3. Impfstoffdosis. RV-Impfstoffe sollten Säuglingen mit engem Kontakt zu immungeschwächten Personen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.<sup>34,95,96</sup> Insbesondere in den ersten 14 Tagen nach der 1. Impfung sollten immu-

geschwächte Kontaktpersonen den Kontakt mit dem Stuhl von geimpften Kindern vermeiden.

### 13. Gesundheitsökonomische Analyse der RV-Impfung in Deutschland

Eine gesundheitsökonomische Evaluation der RV-Impfung in Deutschland wurde 2011/2012 durch ein unabhängiges Forschungsinstitut (CAREM GmbH) in Kooperation mit dem RKI durchgeführt. Dabei wurde die Kosteneffektivität der RV-Impfung mit Rotarix® oder RotaTeq® im Vergleich zu keiner Impfung sowohl aus Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als auch aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive evaluiert, indem eine Geburtskohorte über einen Zeithorizont von 5 Jahren untersucht wird. Im Ergebnis liefert die Modellierung die Anzahl der vermiedenen RV-assoziierten Hospitalisierungen, die Anzahl der vermiedenen RV-Erkrankungen und die gewonnenen qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) sowie die Kosten, die pro vermiedene RV-Erkrankung und RV-assoziierte Hospitalisierung aufgewendet werden müssen. Im Folgenden werden die Methodik und die wichtigsten Ergebnisse kurz beschrieben. Der vollständige Bericht ist auf der Homepage des RKI verfügbar: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Impfen > Forschungsprojekte > Kosteneffektivität der Rotavirus-Impfung > Abschlussbericht.

Es wurde ein Markov-Modell mit 3 Gesundheitszuständen (gesund, Tod aufgrund RV-Infektion, Tod aufgrund anderer Ursachen [Hintergrundmortalität]) entwickelt, in dem in monatlichen Zyklen eine RV-Infektion auftreten kann, die entweder im Krankenhaus behandelt wird oder zur Konsultation eines niedergelassenen Arztes führt oder ausschließlich in häuslicher Pflege ohne Arztkontakt betreut wird.<sup>97</sup> Es werden in dem Modell 3 Interventionsarme verglichen: 1) keine Impfung, 2) RX-Impfung und 3) RQ-Impfung. Es wurden, wenn verfügbar, Inputdaten aus Deutschland verwendet.

Neben der Basisfallanalyse aus GKV-Perspektive wurden zahlreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um Auswirkungen von Unsicherheiten der Inputdaten abbilden zu können. In der Basisfallanalyse resultiert eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Relation (ICER) für RX von € 184 pro vermiedene RV-Erkrankung, € 2.457 pro vermiedene Hospitalisierung und € 116.973 pro gewonnenes QALY. Für RQ belaufen sich die Ergebnisse auf € 234 pro vermiedene RV-Erkrankung, € 2.622 pro vermiedene Hospitalisierung und € 142.732 pro gewonnenes QALY. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Kosten im Modell zur Unterscheidung zwischen der Analyse ohne Impfung im Vergleich zur Analyse mit Impfung maßgeblich durch den Impfstoffpreis beeinflusst werden. In der gesamtgesellschaftlichen Perspektive werden die indirekten Kosten durch Arbeitsausfall der Eltern statt des Krankengeldes bei Erkrankung des Kindes (Transferleistung) und die direkten nichtmedizinischen Kosten als Pauschale pro RV-Erkrankung im Modell eingesetzt. Unter einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive zeigte sich aufgrund des

höheren Einsparpotenzials auf der Kostenseite bei einer RV-Impfung eine Verringerung der ICER. Es resultiert eine ICER für RX von € 102 pro vermiedene RV-Erkrankung, € 1.365 pro vermiedene Hospitalisierung und € 64.985 pro gewonnenes QALY. Für RQ belaufen sich die Ergebnisse auf € 153 pro vermiedene RV-Erkrankung, € 1.715 pro vermiedene Hospitalisierung und € 93.355 pro gewonnenes QALY. Die Veränderungen anderer Variablen haben ebenfalls Einflüsse auf die ICER, ohne jedoch den Trend der Resultate deutlich zu verändern. Bezieht man die Ergebnisse aus der Basisfallanalyse auf die Geburtskohorte von 2012 (geschätzte 659.000 Kinder) würden ohne Impfung über einen Zeithorizont von 5 Jahren ca. 457.400 RV-Erkrankungen auftreten; davon müssten etwa 72.000 Kinder ambulant und etwa 29.000 stationär behandelt werden. Nimmt man an, dass 80% dieser Neugeborenen gegen RV geimpft werden, dann fallen nach der durchgeführten Analyse ca. 78 bis 82 Millionen Euro zusätzlich für die Impfung im Vergleich zur Option „keine Impfung“ an. Über einen Zeithorizont von 5 Jahren könnten in dieser Kohorte 206.000 bis 242.000 RV-Erkrankungen verhindert werden, davon 27.000–35.000 Erkrankungen mit ambulanter Behandlung und ca. 18.000 Hospitalisierungen. Die Mehrkosten für die Impfung werden zumindest teilweise durch die Kosteneinsparungen aufgrund vermiedener RV-Erkrankungen ausgeglichen. Allerdings verbleiben dennoch über einen Zeithorizont von 5 Jahren Mehrkosten von ca. 45 bis 48 Millionen Euro.

Zusammenfassend zeigt sich, dass durch die routinemäßige RV-Impfung im deutschen Gesundheitssystem eine beträchtliche Anzahl von RV-Erkrankungen und RV-bedingten Krankenhausaufenthalten vermieden werden können. Würden die Impfstoffpreise um ~62–66% reduziert, könnte die RV-Impfung eine kostensparende Präventionsmaßnahme werden. Da im deutschen Gesundheitswesen kein Grenzwert zur Beurteilung der Kosteneffektivität existiert und es sich bei den im Modell berücksichtigten Nutzwerten nicht um deutsche Daten handelt, müssen die QALY-Daten mit Zurückhaltung und Vorsicht interpretiert werden.

### 14. Evaluation der RV-Impfempfehlung

Für die kontinuierliche Evaluation einer Impfempfehlung ist es unerlässlich, dass verschiedene Surveillance- und Monitoring-Systeme implementiert sind, über die Daten zur RV-Epidemiologie, zur molekularen Epidemiologie, zum Auftreten von unerwünschten Impfnebenwirkungen und zu den RV-Impfquoten fortlaufend erfasst werden. Es ist besonders wichtig, dass die Datenerhebungen über diese Systeme bereits vor Einführung der Impfung begonnen haben, da nur durch den Vergleich der Daten zwischen der Prä- und Post-Vakzinierungsphase eine sichere Evaluation der Impfempfehlung möglich ist.

#### 14.1. Monitoring der RV-Epidemiologie

Zeitlich aktuelle Daten zur RV-Epidemiologie sind über die Meldedaten des IfSG verfügbar. Seit 2001 sind laborbestätigte RV-Erkrankungen nach dem IfSG meldepflichtig. Auf

der Basis einer standardisierten Falldefinition werden Daten zu RV-Epidemiologie systematisch erfasst.<sup>25</sup> Fallbasiert werden Alter, Stadt- bzw. Landkreis des Patienten, Erkrankungsbeginn, stationäre Aufnahme, Tod, Labordiagnose und Impfstatus übermittelt. Diese Daten werden wöchentlich über das elektronische Meldesystem vom Gesundheitsamt über die zuständige Landesstelle an das RKI gesendet und ermöglichen eine altersstratifizierte Zeitreihenanalyse.<sup>24</sup> Gleichzeitig können RV-Durchbruchserkrankungen bei geimpften Kindern identifiziert werden. Da sich das Meldesystem seit 2001 nicht verändert hat, ist es möglich, den Impact der Impfung zu prüfen, indem die RV-Inzidenz und die Hospitalisierungs-Inzidenz vor und nach Impfeinführung verglichen werden. Eine mögliche Herdenprotektion der Impfung kann durch einen Inzidenz-Rückgang in nicht geimpften Altersgruppen im Zeitraum nach Einführung der Impfung nachgewiesen werden. Ebenso kann ein Vergleich der Altersverteilung vor und nach Einführung der Impfung Hinweise auf das Vorliegen bzw. Ausbleiben einer Verschiebung der Krankheitslast in höhere Altersgruppen geben. Zusätzlich ist das Monitoring der RV-Krankheitslast in der stationären Versorgung über die Analyse der RV-Krankenhaus-Entlassungsdiagnosen (ICD-10: A08.0 [Enteritis durch RV]) des Statistischen Bundesamtes möglich. Diese Daten liegen jedoch mit einer Zeitverzögerung von etwa einem Jahr vor.

#### 14.2. Molekulare Surveillance der RV

Eine Änderung der RV-Genotypenverteilung durch Replacement-Phänomene und Reassortantenbildung nach Einführung der RV-Vakzine ist prinzipiell möglich und muss weiter durch bereits etablierte Surveillancesysteme überwacht werden. Seit 2005 ist die molekulargenetische Überwachung von RV am Konsiliarlabor im RKI etabliert. Dort werden Genotyp-spezifische Daten zu den zirkulierenden RV-Genotypen in Deutschland erfasst.<sup>98</sup> Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung und phylogenetische Analyse erlauben es, Aussagen zur Antigendrift (Mutationen) oder -shift (Reassortment) zu machen. Die Daten zur regionalen und zeitlichen Verteilung der RV sind eine wichtige Grundlage für die Identifizierung von überregionalen Trends und tragen zum besseren Verständnis der RV-Dynamik bei. Durch das Monitoring der zirkulierenden Gruppe A RV können Veränderungen der Genotyp-Verteilungen (Replacement), die einen Bezug zur Impfprävention haben, untersucht werden. Das Konsiliarlabor ist Mitglied im EuroRotaNet, einem Netzwerk, das sich seit 2005 mit der fortlaufenden RV-Genotyp-Surveillance in Europa beschäftigt.<sup>99,100</sup>

#### 14.3. Monitoring unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Deutschland sind am PEI Surveillance-Systeme zur Spontanerfassung von Verdachtsfällen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) etabliert. Mögliche Nebenwirkungen von Impfstoffen müssen zum einen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) durch den Zulassungsinhaber und/oder das pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden. Zum anderen sind Ärzte nach dem IfSG zur Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplica-

tionen verpflichtet.<sup>101,102</sup> Diese Daten können z. B. genutzt werden, um *observed versus expected*-Analysen durchzuführen und zu prüfen, ob bestimmte Ereignisse bei kürzlich Geimpften häufiger auftraten als im Vergleich zur Hintergrund-Inzidenz für die Altersgruppe zu erwarten war, oder es werden quantitative Methoden wie die Disproportionalitätsanalyse (*Proportional Reporting Ratio*, PRR) eingesetzt. Mit diesen Methoden ist es möglich, auch seltene unerwünschte Impfnebenwirkungen, wie z. B. die Inagination nach einer RV-Impfung, zu überwachen.<sup>103</sup>

#### 14.4. Impfquoten-Monitoring

Impfquoten der Standardimpfungen werden in Deutschland routinemäßig bei den Schuleingangsuntersuchungen im Alter zwischen 5–6 Jahren erhoben.<sup>104</sup> Ein Impfregister, das es ermöglicht, zeitnah Impfquoten anderer Altersklassen zu bestimmen, existiert in Deutschland nicht. Für die RV-Impfung, die bis zum Alter von 6 Monaten abgeschlossen sein sollte, wird es eine Latenzperiode von mehreren Jahren geben, bis über die Auswertung der Schuleingangsdaten eine überregionale Bewertung der Umsetzung der Impfpflicht möglich ist. Als mögliche Alternative bietet sich das KV-Impfsurveillance-Projekt an, bei dem Abrechnungsdaten zu Impfungen von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden können, bundesweite Impfquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (~85% der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen.<sup>105</sup> Diese Daten sind mit einem einjährigen Verzug verfügbar.

Die Evaluation der Umsetzung der RV-Impfpflicht kann mit Hilfe der beschriebenen Surveillance-Systeme durchgeführt werden.

#### Literatur

1. Ständige Impfkommission (STIKO): Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch–Gesundheitsschutz 2013; 56: 955–956
2. Koch J, Wiese-Posselt M, Remschmidt C, Wichmann O, Bertelsmann H, Garbe E, Hengel H, Meerpohl JJ, Mas Marques A, Oppermann H, Hummers-Pradier E, von Kries R, Mertens T: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch–Gesundheitsschutz 2013; 56: 957–984
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis 2006; 12: 304–306
4. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al.: 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012 12: 136–141
5. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T: Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: S7–S11
6. Koch J, Wiese-Posselt M: Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age: Germany, 2001–2008. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 112–117
7. WHO: Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 220–236
8. Ständige Impfkommission (STIKO) (10 November 2011. Accessed on 28 March 2012.) Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfpflichtungen [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben\\_Methoden/SOP.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?__blob=publicationFile)
9. Estes MK, Cohen J: Rotavirus gene structure and function. Microbiol Rev 1989; 53: 410–449

10. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, et al.: Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol* 2011; 156: 1397–1413
11. Desselberger U, Huppertz HI: Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J Infect Dis* 2011; 203: 188–195
12. Matthijnssens J, Heylen E, Zeller M, Rahman M, Lemey P, Van Ranst M: Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Mol Biol and Evol* 2010; 27: 2431–2436
13. Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W: Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1513–1518
14. Flewett TH: Rotavirus in the home and hospital nursery. *BrMedJ (Clin-ResEd)* 1983; 287: 568–569
15. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK: Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006; 149: 441–447
16. Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI: Rotavirus disease and its prevention. *Current Opinion in Gastroenterology* 2005; 21: 26–31
17. Desselberger U: Rotavirus infections: guidelines for treatment and prevention. *Drugs* 1999; 58: 447–452
18. Gimenez-Sanchez F, Delgado-Rubio A, Martinon-Torres F, Bernaola-Iturbe E, Rotascore Research G: Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr* 2010; 99: 738–742
19. Giaquinto C, Van DP, Huet F, et al.: Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195 Suppl 1: S26–S35
20. Bilcke J, Van Damme P, Van Ranst M, Hens N, Aerts M, Beutels P: Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2009; 4: e6060
21. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al.: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022–1028
22. Ray PG, Kelkar SD, Walimbe AM, Biniwale V, Mehendale S: Rotavirus immunoglobulin levels among Indian mothers of two socio-economic groups and occurrence of rotavirus infections among their infants up to six months. *J MedVirol* 2007; 79: 341–349
23. Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL: The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986; 76: 259–263
24. Krause G, Altmann D, Faensen D, et al.: SurvNet electronic surveillance system for infectious disease outbreaks, Germany. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1548–1555
25. Poggensee G, Benzler J, Eckmanns T, Krause G: Falldefinitionen für die Surveillance meldepflichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland, Ausgabe 2007. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2006; 49: 1189–1194
26. Shai S, Perez-Becker R, Wirsing von Koenig CH, et al.: Rotavirus Disease in Germany – A Prospective Survey of Very Severe Cases. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 32: e62–e67 In press
27. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I: Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1: S65–72
28. CDC: Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 1999; 48: 1007
29. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al.: Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998; 16: 381–387
30. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al.: A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 179–182
31. European Medicines Agency (11 September 2006. Accessed on 30 March 2012) Rotarix. Scientific discussion. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000639/WC500054589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000639/WC500054589.pdf)
32. Clark HF, Furukawa T, Bell LM, Offit PA, Perrella PA, Plotkin SA: Immune response of infants and children to low-passage bovine rotavirus (strain WC3). *Am J DisChild* 1986; 140: 350–356
33. Heaton PM, Ciarlet M: The pentavalent rotavirus vaccine: Discovery to licensure and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1618–1624
34. European Medicines Agency (21 September 2006) Rotateq: Scientific discussion. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000669/WC500054183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000669/WC500054183.pdf)
35. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea V, Plotkin SA: Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158: 570–587
36. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS: Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalisations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. *Vaccine* 2011; 29: 4663–4667
37. 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
38. 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
39. Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 2011; 29: 6335–6341
40. 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
41. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al.: Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370: 1757–1763
42. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, et al.: Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007; 119: 11–18
43. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, et al.: Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1133–1135
44. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, et al.: Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine* 2012; 30: 539–543
45. Cortese MM, LeBlanc J, White KE, et al.: Leveraging state immunization information systems to measure the effectiveness of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2011; 128: 1474–1481
46. SN, Esposito DB, Shapiro ED, Dennehy PH, Vázquez M: Effectiveness of rotavirus vaccine in preventing hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in young children in Connecticut, USA. *Vaccine* 2010; 28: 7501–7506
47. Guh AY, Hadler JL: Use of the state immunization information system to assess rotavirus vaccine effectiveness in Connecticut, 2006-2008. *Vaccine* 2011; 29: 6155–6158
48. Martínón-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L, et al.: Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin* 2011; 7: 757–761
49. Staat MA, Payne DC, Donauer S, et al.: Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics* 2011; 128: 267–275
50. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, et al.: Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study. *Hum Vaccin* 2010; 6: 450–454
51. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB: Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics* 2010; 126: 506–512
52. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al.: Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine* 2011; 29: 3753–3759
53. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD: Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010; 125: 208–213
54. Begue RE, Perrin K: Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics* 2010; 126: e40–45
55. Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al.: Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 2010; 28: 7507–7513
56. BATTERY JP, Lambert SB, Grimwood K, et al.: Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S25–29
57. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H: Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 319–323
58. Trimis G, Koutsoumbari I, Kottaridi C, et al.: Hospital-based surveillance of rotavirus gastroenteritis in the era of limited vaccine uptake through the private sector. *Vaccine* 2011; 29: 7292–7295

59. Anderson EJ, Rupp A, Shulman ST, Wang D, Zheng X, Noskin GA: Impact of rotavirus vaccination on hospital-acquired rotavirus gastroenteritis in children. *Pediatrics* 2011; 127: 264–270
60. Chang HG, Smith PF, Tserenpuntsag B, Markey K, Parashar U, Morse DL: Reduction in hospitalizations for diarrhea and rotavirus infections in New York state following introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine* 2010; 28: 754–758
61. Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM 2nd, Parashar UD: Diarrhea-associated hospitalizations among US Children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics* 2011; 127: 9–15
62. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. (2011) Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006–2009. *Clin Infect Dis* 53: 245–253
63. Lambert SB, Faux CE, Hall L, et al. (2009) Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust* 191: 157–160
64. Clark HF, Lawley D, Mallette LA, DiNubile MJ, Hodinka RL (2009) Decline in cases of rotavirus gastroenteritis presenting to The Children's Hospital of Philadelphia after introduction of a pentavalent rotavirus vaccine. *Clinical and vaccine immunology: Clin Vaccine Immunol* 16: 382–386
65. CDC (2008) Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity—United States, November 2007–May 2008. *MMWR* 57: 697–700
66. Richardson V, Parashar U, Patel M (2011) Childhood diarrhea deaths after rotavirus vaccination in Mexico. *N Engl J Med* 365: 772–773
67. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. (2010) Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 362: 299–305
68. Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Wichmann O (2012) Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 8 (10): 1407–1415
69. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. (2012) Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough-infections in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 32: e82–e89
70. Farrington CP (1993) Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 22: 742–746
71. Soares-Weiser K, Macle hose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N (2010) Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *The Cochrane Library* 2012, Issue 11. <http://www.thecochranelibrary.com>
72. CDC: Intussusception among recipients of rotavirus vaccine – United States, 1998–1999. *MMWR* 1999; 48: 577–581
73. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al.: Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 410–416
74. Weiß S, Streng A, Kries RV, Liese J, Wirth S, Jenke AC: Inzidenz der Invagination bei Säuglingen in Deutschland. Eine Schätzung anhand der Capture-Recapture-Methode. *Klinische Pädiatrie* 2011; 223: 419–423
75. Belongia EA, Irving SA, Shui IM, et al.: Real-time surveillance to assess risk of intussusception and other adverse events after pentavalent, bovine-derived rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1–5
76. Shui IM, Baggs J, Patel M, et al.: Risk of Intussusception Following Administration of a Pentavalent Rotavirus Vaccine in US Infants. *JAMA* 2012; 307: 598–604
77. Belongia E, Izurieta H, Braun MM, et al.: Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq (TM) vaccination – United States, February 1, 2006–February 15, 2007. *MMWR* 2007; 56: 218–222
78. Loughlin J, Mast C, Doherty M, Wang FT, Wong J, Seeger JD: Post Marketing Evaluation of the Short-term Safety of the Pentavalent Rotavirus Vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2011; 31: 292–296
79. Haber P, Patel M, Izurieta HS, et al.: Postlicensure monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination in the United States, February 1, 2006, to September 25, 2007. *Pediatrics* 2008; 121: 1206–1212
80. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364: 2283–2292
81. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 2011; 29: 3061–3066
82. Carlin JKL (2011) Rotavirus vaccination and risk of intussusception. Australian Government; Department of Health and Ageing; Therapeutic Goods Administration. <http://www.tga.gov.au/safety/alerts/medicine-rotavirus-110225.htm>
83. WHO: Rotavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 285–296
84. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ: More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192 Suppl 1: 36–43
85. Oberle D, Weisser K, Keller-Stanislawski B: Aktuelle Erkenntnisse zum Risiko für Invagination und Kawasaki-Syndrom nach Rotavirusimpfung. *Arzneimittel im Blick* 2010; 8–13
86. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K: Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999–2002. *Pediatr Int* 2006; 48: 356–361
87. Baig A, Abuhammour W, Baig A, Abuhammour W: Kawasaki disease. *J Ped Infect Dis* 2008; 3: 5–12
88. 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
89. Seyberth HW, Ludwig WD, Gundert-Remy U, Seyberth HW, Ludwig WD, Gundert-Remy U: Kawasaki Syndrom nach RotaTeq®-Impfung: Bereits Verdachtsfälle melden; Kawasaki syndrome following RotaTeq® vaccination: Suspected cases also to be reported. *Monatsschrift Kinderheilkund* 2010; 158: 1252
90. Oberle D, Ponisch C, Weier K, et al.: Schutzimpfung gegen Rotavirus-gastroenteritis: Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom? Vaccination against gastroenteritis caused by rotavirus: Association with Kawasaki disease? *Monatsschrift Kinderheilkund* 2010; 158: 1253–1260
91. 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. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 487–493
92. Goveia MGM, Rodriguez ZMM, Dallas MJP, et al.: Safety and Efficacy of the Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1099–1104
93. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D: Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010; 28: 6609–6612
94. European Medicines Agency (20 October 2011 (last update). Accessed on 30 March 2012) Rotarix. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000639/WC500054789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf)
95. Anderson EJ: Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 642–649
96. European Medicines Agency (23 March 2012 (last update). Accessed on 30 March 2012.) RotaTeq. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000669/WC500054185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf)
97. Briggs A, Sculpher M: An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397–409
98. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, et al.: Rotavirus surveillance in Europe, 2005–2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis* 2009; 200 Suppl 1: S215–221
99. Mas Marqués A, Diedrich S, Huth C, Schreier E: Group A rotavirus genotypes in Germany during 2005/2006. *Arch Virol* 2007; 152: 1743–1749
100. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, et al.: Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 895–909
101. Weisser K, Meyer C, Petzold D, Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Adverse drug reactions following immunization in Germany pursuant to the German Infection Protection Act and the German Medicinal Products Act from January 1, 2004 to December 31, 2005. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2007; 50: 1404–1417
102. Keller-Stanislawski B, Heuss N, Meyer C: Adverse events following immunisation in Germany from 1.1.2001 to 31.12.2003. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2004; 47: 1151–1164
103. Evans SJ, Waller PC, Davis S: Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483–486
104. Reiter S, Poethko-Müller C: Current vaccination coverage and immunization gaps of children and adolescents in Germany. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2009; 52: 1037–1044
105. Reuss A, Feig M, Kappelmayer L, Eckmanns T, Poggensee G: Determination of vaccination coverage and disease incidence using statutory health insurance data. *Gesundheitswesen* 2009; 72: 340–346
106. Escolano S, Farrington CP, Hill C, Tubert-Bitter P: Intussusception after rotavirus vaccination-spontaneous reports. *N Engl J Med* 2011; 365: 2139

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

32. Woche 2013 (Datenstand: 28.8.2013)

Land	Darmkrankheiten														
	Campylobacter-Enteritis			EHEC-Erkrankung (außer HUS)			Erkr. durch sonstige darpmpathogene E. coli			Salmonellose			Shigellose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	175	3.440	3.792	3	74	56	22	135	183	35	760	896	2	28	32
Bayern	168	4.079	4.216	9	155	156	30	412	440	44	1.368	1.317	0	58	53
Berlin	79	1.599	1.769	2	48	36	9	320	214	15	339	388	0	39	55
Brandenburg	83	1.199	1.203	0	18	20	9	210	145	14	376	430	0	8	5
Bremen	17	227	254	0	6	4	0	5	10	2	57	62	0	1	2
Hamburg	55	1.072	1.012	1	29	46	13	118	47	7	270	230	4	25	23
Hessen	97	2.111	2.192	0	21	37	1	67	80	25	662	773	5	31	20
Mecklenburg-Vorpommern	77	1.063	1.073	1	22	16	31	260	319	9	275	315	0	1	1
Niedersachsen	204	2.737	2.764	6	100	94	10	298	342	31	1.145	1.166	0	11	10
Nordrhein-Westfalen	400	8.997	9.518	5	166	187	25	565	651	78	2.228	2.633	0	29	39
Rheinland-Pfalz	82	1.886	2.157	2	60	67	8	127	135	19	468	645	1	36	14
Saarland	46	696	639	0	6	6	3	22	21	3	97	108	0	2	1
Sachsen	150	2.714	3.115	3	90	66	27	450	528	48	972	1.044	3	19	14
Sachsen-Anhalt	52	936	1.003	2	42	22	12	391	315	16	809	643	0	4	4
Schleswig-Holstein	89	1.320	1.258	4	30	45	2	42	57	13	398	294	1	8	5
Thüringen	65	1.008	1.141	3	22	36	10	189	238	44	757	963	3	9	9
<b>Deutschland</b>	<b>1.839</b>	<b>35.084</b>	<b>37.106</b>	<b>41</b>	<b>889</b>	<b>894</b>	<b>212</b>	<b>3.611</b>	<b>3.725</b>	<b>403</b>	<b>10.981</b>	<b>11.907</b>	<b>19</b>	<b>309</b>	<b>287</b>

Land	Darmkrankheiten														
	Yersiniose			Norovirus-Erkrankung <sup>+</sup>			Rotavirus-Erkrankung			Giardiasis			Kryptosporidiose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	3	85	100	43	4.679	6.034	13	2.213	3.195	11	305	335	1	30	17
Bayern	4	186	242	86	6.358	11.263	27	4.487	4.010	14	499	457	5	55	52
Berlin	0	49	46	25	1.587	2.602	6	1.820	1.695	6	249	251	1	43	62
Brandenburg	1	57	58	19	2.163	3.402	7	3.439	1.619	2	58	57	4	40	18
Bremen	0	10	7	3	305	553	0	239	88	0	11	14	0	2	1
Hamburg	0	41	50	18	1.711	2.338	7	1.623	1.121	5	96	97	0	9	14
Hessen	7	102	99	16	4.144	4.531	10	1.436	1.619	2	165	163	4	32	42
Mecklenburg-Vorpommern	1	26	30	15	3.047	2.630	15	1.528	1.293	2	68	79	1	36	35
Niedersachsen	2	119	120	41	5.557	7.699	25	3.962	2.562	6	121	127	4	35	47
Nordrhein-Westfalen	9	266	315	73	13.208	14.529	49	8.696	5.607	15	433	503	7	88	127
Rheinland-Pfalz	3	88	104	24	3.152	3.898	5	1.637	2.095	1	104	98	1	18	16
Saarland	0	6	16	5	1.109	1.349	3	377	524	0	12	14	0	4	1
Sachsen	4	200	187	69	5.829	7.999	16	4.525	2.575	10	176	187	5	80	53
Sachsen-Anhalt	1	93	105	39	3.141	4.442	10	1.854	1.960	1	54	62	5	54	25
Schleswig-Holstein	2	65	40	10	1.645	2.146	0	1.228	1.018	0	36	43	0	10	6
Thüringen	4	156	164	43	2.747	4.476	45	3.187	1.818	4	50	44	2	12	28
<b>Deutschland</b>	<b>41</b>	<b>1.549</b>	<b>1.683</b>	<b>529</b>	<b>60.382</b>	<b>79.891</b>	<b>238</b>	<b>42.251</b>	<b>32.799</b>	<b>79</b>	<b>2.437</b>	<b>2.531</b>	<b>40</b>	<b>548</b>	<b>544</b>

In der wöchentlich veröffentlichten **aktuellen Statistik** wird auf der Basis des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) aus dem RKI zeitnah zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten berichtet. Drei Spalten enthalten jeweils **1. Meldungen**, die in der ausgewiesenen Woche im Gesundheitsamt eingegangen sind und bis zum 3. Tag vor Erscheinen dieser Ausgabe als klinisch-labor diagnostisch bestätigt (für Masern, CJK, HUS, Tuberkulose und Polio zusätzlich auch klinisch bestätigt) und als klinisch-epidemiologisch bestätigt dem RKI übermittelt wurden, **2. Kumulativwerte im laufenden Jahr**, **3. Kumulativwerte des entsprechenden Vorjahreszeitraumes**. Die Kumulativwerte ergeben sich aus der Summe übermittelter Fälle aus den ausgewiesenen Meldewochen, jedoch ergänzt um nachträglich erfolgte Übermittlungen, Korrekturen und Löschungen. – Für das **Jahr** werden detailliertere statistische Angaben heraus-

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

32. Woche 2013 (Datenstand: 28.8.2013)

Land	Virushepatitis								
	Hepatitis A			Hepatitis B <sup>++</sup>			Hepatitis C <sup>++</sup>		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	0	50	35	1	42	39	11	552	519
Bayern	0	51	51	2	69	72	24	630	638
Berlin	3	30	26	3	40	36	12	321	349
Brandenburg	0	15	12	0	6	7	5	39	48
Bremen	1	23	3	1	11	5	3	17	17
Hamburg	0	14	16	0	20	21	1	79	96
Hessen	0	29	24	2	41	32	9	250	223
Mecklenburg-Vorpommern	0	17	5	0	7	13	0	33	43
Niedersachsen	1	35	39	1	24	19	10	179	193
Nordrhein-Westfalen	3	86	92	2	85	87	5	424	425
Rheinland-Pfalz	2	37	22	1	37	33	3	152	131
Saarland	0	5	1	0	7	14	0	36	54
Sachsen	0	12	8	0	25	22	3	189	189
Sachsen-Anhalt	0	15	12	2	18	12	3	83	68
Schleswig-Holstein	0	11	6	0	8	8	3	84	102
Thüringen	0	11	8	0	10	6	1	42	80
<b>Deutschland</b>	<b>10</b>	<b>441</b>	<b>360</b>	<b>15</b>	<b>450</b>	<b>426</b>	<b>93</b>	<b>3.110</b>	<b>3.175</b>

Land	Weitere Krankheiten								
	Meningokokken-Erkrankung, invasiv			Masern			Tuberkulose		
	2013		2012	2013		2012	2013		2012
	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.	32.	1.–32.	1.–32.
Baden-Württemberg	0	26	28	3	44	17	8	375	309
Bayern	1	34	33	33	661	63	9	352	427
Berlin	0	18	13	8	482	17	9	232	203
Brandenburg	0	3	3	0	57	0	0	65	57
Bremen	0	3	3	0	2	2	1	29	29
Hamburg	0	5	5	0	10	3	6	115	93
Hessen	2	16	14	0	9	15	11	274	252
Mecklenburg-Vorpommern	0	4	2	0	1	0	0	49	55
Niedersachsen	0	18	24	0	11	5	9	202	177
Nordrhein-Westfalen	2	50	44	0	101	15	14	635	671
Rheinland-Pfalz	1	17	17	0	7	3	2	93	99
Saarland	0	6	3	0	0	0	1	24	18
Sachsen	0	11	8	0	45	0	2	93	101
Sachsen-Anhalt	0	2	11	0	11	0	0	68	69
Schleswig-Holstein	0	19	8	0	8	2	4	54	61
Thüringen	0	8	5	0	1	0	1	39	54
<b>Deutschland</b>	<b>6</b>	<b>240</b>	<b>221</b>	<b>44</b>	<b>1.450</b>	<b>142</b>	<b>77</b>	<b>2.699</b>	<b>2.675</b>

gegeben. Ausführliche Erläuterungen zur Entstehung und Interpretation der Daten finden sich im *Epidemiologischen Bulletin* 18/01 vom 4.5.2001.

+ Beginnend mit der Ausgabe 5/2011 werden ausschließlich laborbestätigte Fälle von Norovirus-Erkrankungen in der Statistik ausgewiesen. Dies gilt auch rückwirkend.

++ Dargestellt werden Fälle, die vom Gesundheitsamt nicht als chronisch (Hepatitis B) bzw. nicht als bereits erfasst (Hepatitis C) eingestuft wurden (s. *Epid. Bull.* 46/05, S. 422). Zusätzlich werden für Hepatitis C auch labordiagnostisch nachgewiesene Fälle bei nicht erfülltem oder unbekanntem klinischen Bild dargestellt (s. *Epid. Bull.* 11/03).

## Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland

32. Woche 2013 (Datenstand: 28.8.2013)

Krankheit	2013	2013	2012	2012
	32. Woche	1.–32. Woche	1.–32. Woche	1.–52. Woche
Adenovirus-Konjunktivitis	45	1.420	946	2.146
Brucellose	0	14	17	28
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit *	2	60	82	123
Dengue-Fieber	13	513	276	615
FSME	14	219	132	195
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	3	34	35	69
Hantavirus-Erkrankung	5	86	2.342	2.825
Hepatitis D	1	19	6	18
Hepatitis E	8	269	231	388
Influenza	5	69.844	10.612	11.564
Invasive Erkrankung durch <i>Haemophilus influenzae</i>	1	228	194	323
Legionellose	14	406	366	654
Leptospirose	0	36	27	85
Listeriose	5	265	230	429
Ornithose	0	8	7	16
Paratyphus	2	36	27	43
Q-Fieber	4	66	134	200
Trichinellose	0	10	1	2
Tularämie	0	10	7	21
Typhus abdominalis	3	51	36	58

\* Meldepflichtige Erkrankungsfälle insgesamt, bisher kein Fall einer vCJK.

### Infektionsgeschehen von besonderer Bedeutung

#### Ausbruch von Legionärskrankheit in Warstein, Landkreis Soest

Das Gesundheitsamt in Soest meldete einen Ausbruch an Erkrankungen von Legionärskrankheit, inzwischen werden über 100 erwachsene Fälle (Altersspanne 17–93 Jahre) dem Ausbruch zugeordnet, mindestens 2 davon sind verstorben. Die Fälle kennen sich nicht untereinander und wohnen in verschiedenen Gebäuden, jedoch hatten die meisten Fälle eine Exposition zum Stadtzentrum von Warstein. Ärzte, die Fälle von im privaten Umfeld erworbenen (*community-acquired*) Lungenentzündungen behandeln, werden gebeten, auf Legionellen zu testen (am einfachsten durch einen Nachweis des *Legionella*-Antigens im Urin), insbesondere dann, wenn eine (Reise-)Anamnese mit Exposition zu Warstein vorliegt. Der Nachweis von Legionellen muss vom Labor umgehend an das örtliche Gesundheitsamt gemeldet werden.

#### Gastroenteritis-Ausbruch durch *Cyclospora cayetanensis* in den USA

*C. cayetanensis*, ein einzelliger Darmparasit, der mit kontaminierter Nahrung oder Wasser aufgenommen wird, verursacht 2–11 Tage nach Infektion Symptome einer Gastroenteritis. Beschwerden wie wässriger Durchfall, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Bauchkrämpfe, Blähbauch können mehrere Wochen anhalten.

Im Juni und Juli 2013 wurden in 20 Staaten der USA, jedoch mehrheitlich in Texas, Iowa und Nebraska, über 600 Fälle von Cyclosporiase diagnostiziert. Untersuchungen in Iowa und Nebraska ergaben in zwei Restaurantketten servierten Salat als wahrscheinliche Infektionsquelle. Ob dieser Salat – ursprünglich aus Mexiko – auch Fälle in anderen Staaten erklärt, ist bislang unklar. Bei Personen, die im genannten Zeitraum in den USA insbesondere in den erwähnten Staaten waren und unter ungeklärten gastrointestinalen Symptomen leiden, sollte deswegen differentialdiagnostisch eine Cyclosporiase bedacht werden.

Cyclosporiase ist in Deutschland nicht meldepflichtig – daher gibt es auch keine belastbaren Daten über die Inzidenz dieser Parasitose in Deutschland. Das sorgfältige Waschen von Obst und für den Rohverzehr gedachtem Gemüse/Salat verringert das Risiko einer Infektion mit *C. cayetanensis*.

Informationen zum Ausbruch in den USA: <http://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/outbreaks/investigation-2013.html>.

An dieser Stelle steht im Rahmen der aktuellen Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Raum für kurze Angaben zu bestimmten neu erfassten Erkrankungsfällen oder Ausbrüchen von besonderer Bedeutung zur Verfügung („Seuchentelegramm“). Hier wird ggf. über das Auftreten folgender Krankheiten berichtet: Botulismus, vCJK, Cholera, Diphtherie, Fleckfieber, Gelbfieber, konnatale Röteln, Lepra, Milzbrand, Pest, Poliomyelitis, Rückfallfieber, Tollwut, virusbedingte hämorrhagische Fieber. Hier aufgeführte Fälle von vCJK sind im Tabellenteil als Teil der meldepflichtigen Fälle der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit enthalten.

## Impressum

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20, 13353 Berlin  
Tel.: 030.18754-0  
Fax: 030.18754-2328  
E-Mail: [EpiBull@rki.de](mailto: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](mailto:Seedatj@rki.de)

► Dr. med. Ulrich Marcus (Vertretung)  
E-Mail: [MarcusU@rki.de](mailto:MarcusU@rki.de)

► Redaktionsassistent: Sylvia Fehrmann  
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)  
Tel.: 030.18754-2455, Fax: -2459  
E-Mail: [FehrmannS@rki.de](mailto:FehrmannS@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](mailto: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 allgemein 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 € 49,- ab Beginn des Kalenderjahres bezogen werden; bei Bestellung nach Jahresbeginn errechnet sich der Beitrag mit € 4,- 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 erbeten. Die Weitergabe in elektronischer Form bedarf der Zustimmung der Redaktion.

ISSN 1430-0265 (Druck)  
PVKZ A-14273