

// Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr mit Schwerpunkt Rotavirusimpfstoffe: retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontrolle-Studie //

D. OBERLE

M. HOFFELNER

J. PAVEL

D. MENTZER

I. BARTH

U. DRECHSEL-BÄUERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Beobachtungsstudien stellen einen Zusammenhang zwischen der Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis und Invagination her. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) führte eine retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontroll-Studie durch, um Risikofaktoren für Invagination zu identifizieren, wobei ein spezieller Fokus auf die Rotavirusimpfung gelegt wurde.¹ In dieser Studie wurde das bereits in anderen Beobachtungsstudien gezeigte Risiko für Invagination nach der ersten Impfung bestätigt, wobei das Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Impfserie dieses Risiko nicht modifizierte. Nach der zweiten und dritten Dosis wurde dagegen kein erhöhtes Risiko festgestellt. Als weiterer Risikofaktor für Invagination wurde eine positive Familienanamnese für Invagination identifiziert. Stillen dagegen hatte einen schützenden Effekt. Das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres war gegenüber nicht gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpften Kindern nicht erhöht.

EINLEITUNG

Neben den inkarzierten Hernien ist die Invagination die häufigste Ursache einer Darmobstruktion im Kindesalter. Invagination ist definiert als Einstülpung eines proximalen Darmanteils in den distalen Darmanteil. Die häufigste Lokalisation (80–90%) ist ileozökal. Durch zunehmende Durchblutungsstörung kann es im Bereich des Invaginats infolge von Blutstauung und Ödemen zur Ausbildung der Symptomatik eines Ileus kommen.

In einer bundesweiten Erhebung lag die Inzidenz bei Kindern unter einem Jahr bei 61,7/100.000 Personenjahren.² Dies wurde in einer Untersuchung, die in bayerischen Kliniken durchgeführt worden war, bestätigt: Mit 72/100.000 Personenjahren lag die Inzidenz in einem ähnlichen Bereich.³ Etwa 80 Prozent der Invaginationen treten bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres auf; einen Häufigkeitsgipfel beobachtet man in einem Alter von 6,4 bis 12,5 Monaten. In 90 Prozent der Fälle tritt eine Invagination idiopathisch auf. Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Invagination gehören aber auch Virusinfektionen mit Hyperplasie der Peyer-Plaques, vermehrte Darmmotilität und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, z. B. im Rahmen einer Enteritis.⁴ Andere anatomische Führungspunkte (lead points) sind Meckel-Divertikel⁴, Kolonpolypen⁵, Darmduplikaturen, Appendix oder Adhäsionen.

Zu den Leitsymptomen gehören Blässe, plötzlich einsetzende, krampfartige Bauchschmerzen, wiederkehrende Schreiepisoden sowie eine Schonhaltung mit Anziehen der Beine. Bei der klinischen Untersuchung ist eventuell eine walzenförmige Struktur tastbar, möglicherweise findet sich bei der rektalen Untersuchung Blut am Fingerling. Im Rahmen der Auskultation fallen hochgestellte Darmgeräusche wie beim Ileus auf. Es kommt zur Dehydratation bei rezidivierendem, teilweise auch galligem Erbrechen. Typisch ist auch das Absetzen blutig-schleimigen Stuhls („himbeergeleeartig“).

Der Ultraschall ist die Untersuchungsmethode der Wahl. Bei der Sonografie des Abdomens ist auf das

sog. Kokardenphänomen (Target-Zeichen)^{6,7}, Pendelperistaltik, Zeichen einer Enteritis und freie Flüssigkeit zu achten.

Eine rasche Reposition ist unabdingbar zur Vermeidung schwerer Komplikationen wie Darmischämie oder -perforation. Die konservative Therapie ist indiziert bei typischer Anamnese, fehlendem Peritonismus, ggf. nach Ausschluss freier Luft und bei Fehlen einer ursächlich auslösenden Raumforderung.^{8–10} Sie wird unter Operationsbereitschaft und in Analgosedierung durchgeführt. Es erfolgt eine sonografisch kontrollierte rektale Instillation von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Druck von etwa 100 cm H₂O (sog. hydrostatische Desinvagination oder Reposition). Bei Rezidiven ist auch eine wiederholte Anwendung möglich.⁶ Nach erfolgreicher hydrostatischer Desinvagination sollte der Patient für mindestens 24 Stunden stationär überwacht werden.

Eine operative Therapie ist indiziert bei Peritonismus, freier Luft, bekannter ursächlicher Raumforderung/Fehlbildung, rezidivierenden Invaginationen (hohe Wahrscheinlichkeit einer ursächlichen Raumforderung/Fehlbildung)⁷ sowie bei pneumatisch oder hydrostatisch erfolglosem Repositionsversuch.¹¹ Beim offen chirurgischen Vorgehen wird der invaginierte Darmabschnitt manuell aus dem distalen Darmabschnitt herausgedrückt (Hutchinson-Handgriff). Die Fixation des Darmabschnitts ist optional (Pexie über 3–4 cm). Bei Darmnekrose oder unmöglicher Reposition erfolgen die Resektion des Invaginatum und eine End-zu-End-Anastomose. Die Laparoskopie ist bei guter Erfahrung des Chirurgen eine Alternative,¹² auch hier ist eine Pexie möglich. In manchen Fällen ist der Umstieg auf ein offen chirurgisches Vorgehen erforderlich.

Das Krankheitsbild Darminvagination hat neue Aufmerksamkeit erlangt, als die Assoziation zwischen der Impfung mit dem ersten zugelassenen Impfstoff gegen Rotavirus-Gastroenteritis (Rotashield®, Wyeth Lederle Vaccines, Philadelphia, PA/USA), der im August 1998 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen worden war, kurz nach der Markteinführung in den USA bekannt wurde. Ein erhöhtes Risiko für Invagination in den Tagen 3 bis 14 nach der ersten Dosis wurde im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie beobachtet: adjustiertes Odds Ratio (aOR) 21,7 (95%-Konfidenzintervall [KI] 9,6–48,9).¹³ In einer Fallserienanalyse (case series analysis) war das Inzidenzratenverhältnis (IRR, Incidence Rate Ratio) 29,4 (95%-KI: 16,1–53,6) in den Tagen 3 bis 14 nach der ersten Dosis. Zu beobachten war auch ein erhöhtes Risiko für Invagination nach der zweiten Dosis, dieses war allerdings geringer als das Risiko nach der ersten Dosis.

Daraufhin hat der Zulassungsinhaber das Präparat im Oktober 1999 vom US-Markt genommen. Am 07.05.1999 wurde Rotashield® von der Europäischen Kommission zugelassen. Am 02.11.2000 informierte der Zulassungsinhaber noch vor der Vermarktung in der EU die Europäische Kommission über seine Entscheidung, die Zulassung für Rotashield zurückzuziehen. Am 22.01.2001 akzeptierte die Europäische Kommission die Entscheidung des Zulassungsinhabers.¹⁴ Rotashield® wurde nie in der EU vermarktet.

Rotavirusimpfstoffe der zweiten Generation, RotaTeq® (Merck Vaccines, Whitehouse Station, NJ, USA) und Rotarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium), sind seit 2006 in der EU zugelassen. Beide Impfstoffe werden seitdem in Deutschland eingesetzt. Aus Beobachtungsstudien nach der Zulassung von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation geht hervor, dass auch für sie ein erhöhtes Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung besteht.^{15–19}

Interessanterweise wurden in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie zu viralen Infektionen und Invagination keine Hinweise darauf gefunden, dass eine Wildtyp-Rotavirus-Infektion mit einem erhöhten Risiko für Invagination assoziiert sein könnte.²⁰

Da die Hintergrundinzidenz zwischen Ländern stark schwankt (z. B. Inzidenzrate einer Invagination bei Kindern < 1 Jahr: Australien 81,0/100.000 Personenjahre,²¹ USA 47,0/100.000 Personenjahre,²² Deutschland 61,7/100.000 Personenjahre²³) und damit möglicherweise auch die Suszeptibilität gegenüber Invagination unterschiedlich ist, ist es wichtig, landesspezifische Daten zu erheben und zu analysieren.

Im Juli 2013 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) den routinemäßigen Einsatz von Rotavirusimpfstoffen der zweiten Generation als Standardimpfung empfohlen, wobei im Rahmen eines Hintergrundpapiers auch auf das im Vergleich zu Nichtgeimpften erhöhte Risiko für Invagination hingewiesen wurde.^{23, 24} Zuvor hatten Sachsen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen sowie Schleswig-Holstein die Rotavirusimpfung bereits in die jeweiligen Impfkalender aufgenommen.

Eine Impactanalyse des Robert Koch-Instituts in Kollaboration mit dem Paul-Ehrlich-Institut aus dem Jahr 2012 zeigte, dass die Rotavirusimpfung in Deutschland schon vor der STIKO-Impfempfehlung mit einem signifikanten Rückgang der rotavirusassoziierten Hospitalisationen bei sechs bis 23 Monate alten Kindern assoziiert war. Es wurde geschätzt, dass – unabhängig von der geografischen Region – eine Impfquote von 50 Prozent bei Kindern zu einem um 42-prozentigen Rückgang der Hospitalisationen wegen Rotavirus-Gastroenteritis von sechs bis elf Monate alten Kindern führen würde.²⁵

Vor diesem Hintergrund sollten im Rahmen einer deutschlandweiten epidemiologischen Studie Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr identifiziert und eine Risikoquantifizierung durchgeführt werden, um ggf. geeignete Risikominimierungsmaßnahmen vorschlagen und initiieren zu können. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob der Zeitpunkt des Starts der Impfserie das Risiko für Invagination modifiziert. Auch die Frage, ob das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres gegenüber nicht gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpften Kindern erhöht ist, war Gegenstand der epidemiologischen Studie.

METHODEN

Durchgeführt wurde eine retrospektive gematchte Fall-Kontroll-Studie zu den Risikofaktoren von Darminvagination bei Kindern unter einem Jahr. Die Rekrutierung der Verdachtsfälle von Invagination erfolgte multizentrisch in deutschen Kinderkliniken.

Als Fälle wurden Kinder mit Geburtsort und Wohnort in Deutschland eingeschlossen, die wegen Verdachts auf Invagination in einer deutschen Kinderklinik im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2014 behandelt worden und zum Zeitpunkt der möglichen Invagination jünger als ein Jahr alt waren.

Zudem wurden als populationsbasierte Kontrollen über die Meldeämter identifizierte Kinder mit Geburtsort und Wohnort in Deutschland ohne Diagnose einer Invagination zwischen 01.01.2010 und 31.12.2014 eingeschlossen. Eltern, die einer Teilnahme ihres Kindes an der Studie nicht zustimmten, wurden gebeten, die Gründe für die Absage anzugeben. Alle Fälle wurden gemäß den Kriterien der Brighton Collaboration für Invagination²⁶ durch zwei unabhängige Experten klassifiziert. Nur Fälle, die Level 1 zugeordnet wurden, gingen in die Analyse ein. Pro validiertem Fall sollten zwei gesunde Kinder im gleichen Alter (± 30 Tage) und gleichen Geschlechts aus dem gleichen Bundesland (Matchingverhältnis 1 : 2) und der gleichen Postleitzone (erste Ziffer der Postleitzahl) als Kontrollen eingeschlossen werden. Indexdatum bei den Fällen war das Datum des Symptombeginns, Indexdatum bei den Kontrollen war der Lebenstag, an dem bei dem zugehörigen Fallkind erste Symptome berichtet wurden. Von der Klinik wurden u. a. folgende Kovariablen erhoben: Alter (Geburtsdatum), Geschlecht, Gewicht,

Länge, Infekte im zeitlichen Zusammenhang mit der Invagination, vorausgegangene Invagination(en), das Vorliegen von anatomischen Besonderheiten (z. B. Meckel-Divertikel), Aufnahmebefund, Diagnostik, Therapie und Verlauf. Die Eltern von Patienten und Kontrollen bzw. die gesetzlichen Vertreter wurden im Rahmen eines standardisierten Telefoninterviews zu akuten und chronischen Erkrankungen, Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen sowie regelmäßig eingenommenen Medikamenten während des ersten Lebensjahres befragt. In diesem Zusammenhang wurde um die Zusendung einer Kopie des Impfpasses erbeten. Das standardisierte Interview wurde von den Mitarbeitern des Studiensekretariats durchgeführt. Für alle Studienteilnehmer musste die schriftliche Einwilligungserklärung mindestens eines Elternteils bzw. des gesetzlichen Vertreters vorliegen.

Mithilfe einer logistischen Regression wurden Faktoren analysiert, die mit Invagination assoziiert sind. Dabei war Invagination die abhängige Variable. Um die Stärke der Assoziationen zu quantifizieren, wurden rohe und adjustierte Odds Ratios (cOR und aORs) und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Mithilfe einer ersten logistischen Regression wurde getestet, ob bestimmte Faktoren als Risikofaktoren für Invagination infrage kommen. Dabei wurden nur Faktoren ins multivariate Modell eingeschlossen, die in der univariaten Analyse mit Invagination assoziiert sind ($p < 0,25$). Zur Variablenselektion wurde die Backward-Methode eingesetzt, bei der zu Beginn alle infrage kommenden Variablen ins Modell eingebracht und danach schrittweise automatisiert eliminiert werden, sodass nur Variablen, die mit Invagination assoziiert ($p < 0,05$) und nicht für eine Interaktion oder Confounding verantwortlich waren, im finalen multivariaten Modell verblieben. Im Rahmen einer sog. Capture-Recapture-Untersuchung²⁷, d. h. durch einen Vergleich der Erhebung durch die Kliniken mit einer unabhängigen Zweiterhebung durch einen Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts, wurde die Vollständigkeit der Fallerfassung in zwei großen pädiatrischen Zentren untersucht. Die Capture-Recapture-Untersuchung wurde zur Einschätzung eines potenziellen selection bias durchgeführt. Sensitivitätsanalysen umfassten eine Analyse mit vollständigen Datensätzen (complete case analysis), zwei weitere Methoden der Variablenselektion (forward, stepwise) sowie verschiedenen lange Risikozeitfenster. Die statistische Analyse wurde mit der Software SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) durchgeführt.

Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer Hessen vor (FF 30/2015).

ERGEBNISSE

Insgesamt 43 Kinderkliniken wurden eingeladen, an der deutschlandweiten Invaginationsstudie teilzunehmen, von denen 19 teilnahmen (44,2%). Die teilnehmenden Studienzentren kontaktierten insgesamt 325 Familien mit Kindern, die im ersten Lebensjahr eine Invagination entwickelten, wovon 162 in die Teilnahme ihres Kindes an der Studie einwilligten (49,8%). 46 der 162 Verdachtsfälle wurden aus verschiedenen Gründen von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Abbildung 1, Seite 14).

Die Familien der 116 eingeschlossenen Fälle stammten aus zwölf der 16 deutschen Bundesländer, wobei alle ersten Ziffern der fünfstelligen Postleitzahlen repräsentiert waren (0–9). Für jeden eingeschlossenen Fall wurden zehn Familien mit Kindern, die die Matchingkriterien erfüllten, zu einer Studienteilnahme eingeladen. Eine bis sieben Familien willigten in die Teilnahme ein, sodass 116 eingeschlossene Fälle mit 272 rekrutierten populationsbasierten Kontrollen in einem Matchingverhältnis von 1:1 bis 1:7 gematcht werden konnten (Abbildung 1, Seite 14).

Über 90 Prozent der Studienpopulation bestand aus Kaukasiern und etwa 70 Prozent der Teilnehmer waren männlich; die Variablen Alter, Geschlecht (beide gehörten zu den Matchingkriterien), Geburtsgewicht und -größe waren in beiden Studiengruppen vergleichbar.¹ Während der ersten drei Lebensmonate traten vergleichsweise wenige Invaginationen auf, während die meisten Fälle im siebten,

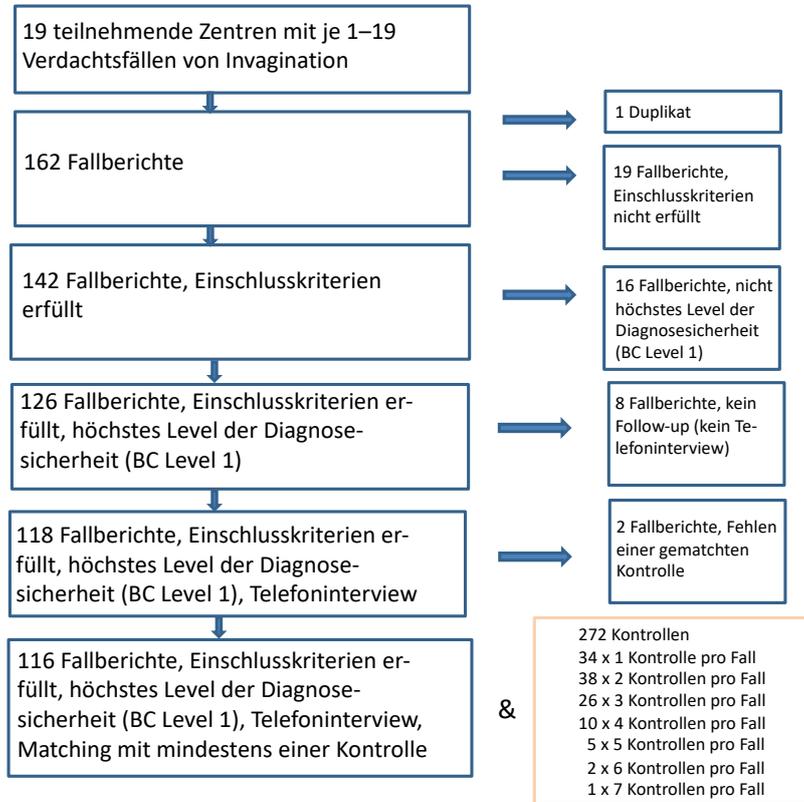


Abbildung 1:
Flussdiagramm Rekrutierung

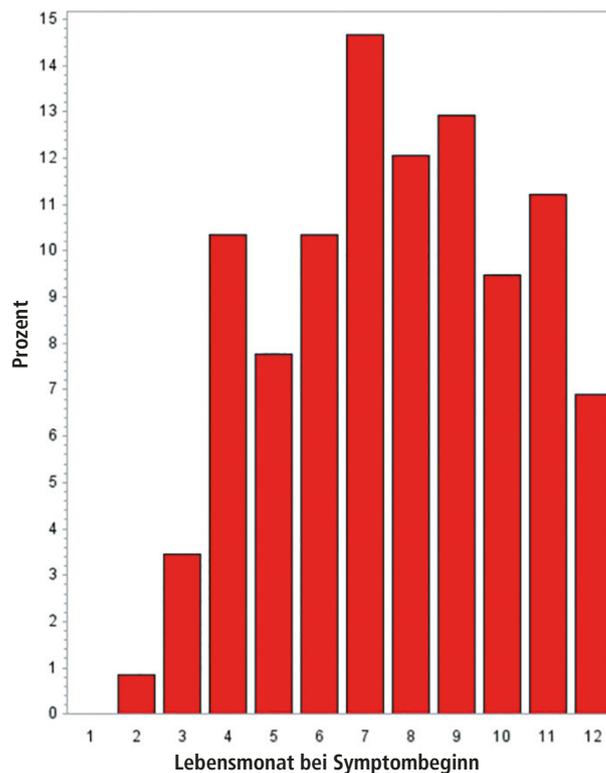


Abbildung 2:
Lebensmonat bei Symptombeginn bei Fällen von Invagination (BC Level 1, n=116)
BC-Kriterien der Brighton Collaboration für Invagination; Level 1 höchstes Level der Diagnosesicherheit

achten und neunten Lebensmonat beobachtet wurden (Abbildung 2). Bei 89 von 116 Fällen (76,7%) wurde eine ileokolische Invagination diagnostiziert, bei drei (2,6%) eine kolokolische, bei fünf (4,3%) eine ileoileale und bei 19 Fällen (16,4%) war die Lokalisation nicht präzise angegeben.¹

Bei insgesamt 110 Fällen (94,8%) wurden konservative Versuche einer Desinvagination berichtet, wobei die ultraschallgestützte Desinvagination mit NaCl (n=75, 64,7%) am häufigsten genannt wurde, gefolgt von Kontrasteinlauf unter Röntgenkontrolle (n=20, 17,2%). 40 der 116 Fälle (34,5%) wurden chirurgisch behandelt, wovon bei 34 Kindern zuvor konser-

vative Behandlungsversuche gescheitert waren (siehe Tabelle). Bei acht Patienten (6,9%), musste eine partielle Darmresektion durchgeführt werden und drei (2,6%) Kinder benötigten eine Revisions-OP. Bei neun Patienten (7,8%) kam es zu mindestens einem Rezidiv. Alle Patienten wurden wiederhergestellt, 108 (93,1%) ohne und acht (6,9%) mit bleibendem Schaden (partielle Darmresektion), kein Kind starb.

Tabelle: Therapie der Fälle von Invagination¹ und Outcome (BC Level 1) (n=116)

Therapie/Outcome	n	%
nicht operative Desinvagination		
ultraschallgesteuert		
mit H ₂ O	7	6,0
mit NaCl	75	64,7
Medium nicht angegeben	7	6,0
unter Röntgenkontrolle		
mit Kontrastmedium	20	6,0
mit Luft	1	0,9
keine nicht operative Desinvagination	6	5,2
chirurgische Desinvagination²		
Laparoskopie	6	5,2
Laparotomie	30	25,9
Methode nicht angegeben	4	3,4
keine chirurgische Desinvagination	76	65,5
Outcome		
wiederhergestellt ohne bleibenden Schaden ³	108	93,1
wiederhergestellt mit bleibendem Schaden ³	8	6,9
Tod	0	0,0

n: Anzahl

BC: Kriterien der Brighton Collaboration criteria für Invagination

Level 1: höchstes Level der Diagnosesicherheit

H₂O: Wasser

NaCl: Natriumchlorid

¹ Mehrfachantworten möglich

² 34 Kinder, die operiert wurden, waren zuvor nicht erfolgreich konservativ behandelt worden

³ partielle Darmresektion wurde als bleibender Schaden gewertet

Kopien der Impfpässe lagen für 114 Fälle (98,3%) und für 266 Kontrollen (97,8%) vor. Im Rahmen der Studie, welche die Jahre 2010 bis 2014 umfasst, erhielten 48,3 Prozent der Fälle und 46,3 Prozent der Kontrollen mindestens eine Dosis Rotavirusimpfstoff, 42,2 Prozent der Fälle und 45,6 Prozent der Kontrollen waren vollständig gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpft. Mit RV1 (Rotarix[®]) waren 35 Fälle (30,2%) geimpft und 21 (18,1%) mit RV5 (RotaTeq[®]). Bei den Kontrollen erhielten 78 (28,7%) RV1 (Rotarix[®]) und 48 (17,6%) RV5 (RotaTeq[®]). Im Vorfeld der Invagination hatten elf Fälle (9,5%) die erste Dosis

Rotavirusimpfstoff erhalten, 30 Fälle (25,9%) die zweite Dosis und 15 Fälle (12,9%) die dritte Dosis. Im Rahmen der logistischen Regression wurden zwei Risikofaktoren für Invagination und ein schützender Faktor identifiziert:

Risikofaktoren

- (1) Rotavirusimpfung Dosis 1 (aOR 5,74, 95 %-KI: 1,51–21,79), $p=0,0102$
- (2) positive Familienanamnese für Invagination (aOR 3,26, 95 %-KI: 1,09–9,77), $p=0,0352$

Schützender Faktor

- (3) Stillen (aOR 0,54, 95 %-KI 0,33–0,88), $p=0,0139$

Das Alter zu Beginn der Impfserie hatte keinen Einfluss auf das Risiko für Invagination. Bei den Fällen lag das mediane Alter bei Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff bei 71 Tagen (Spannweite 36–139 Tage) und bei den Kontrollen bei 68 Tagen (Spannweite 42–148 Tage). Das Alter bei Beginn der Impfserie mit Rotavirusimpfstoff war nicht statistisch unterschiedlich zwischen Fällen und Kontrollen (Zweistichproben-T-Test, T-Wert=0,32, $df=180$, $p=0,7494$).

Die Verteilung des Impfalters bei Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff ist in Abbildung 3 dargestellt.

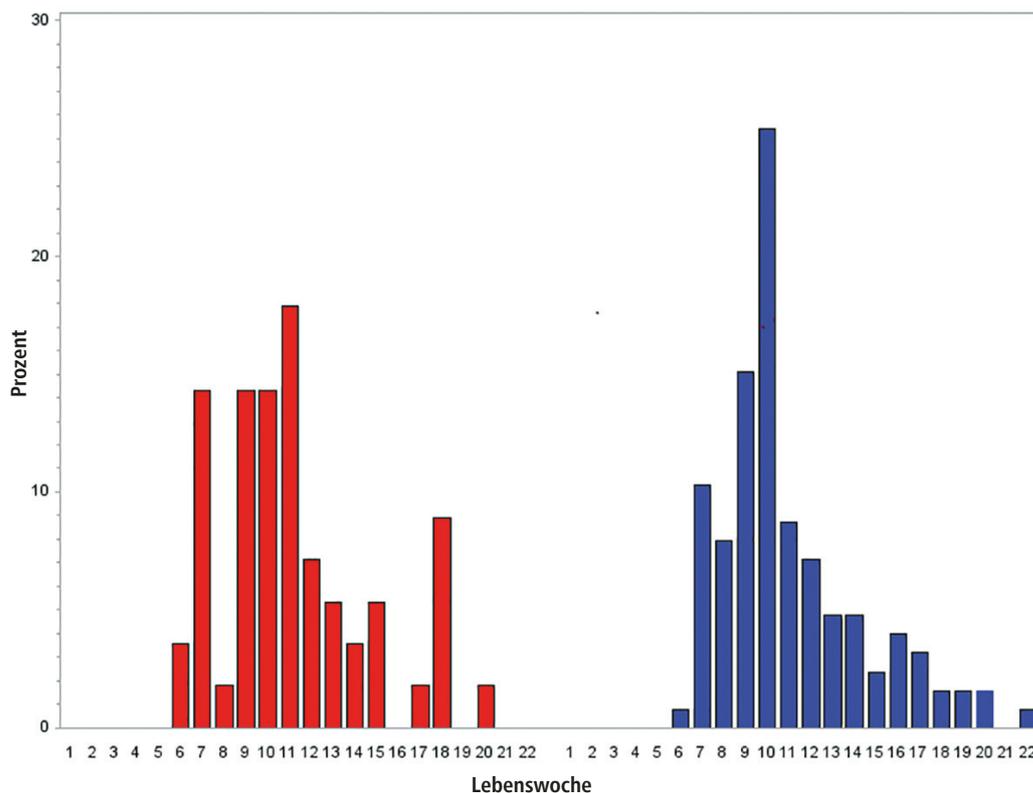


Abbildung 3:
Zeitpunkt der ersten Dosis
der Rotavirusimpfung bei
Fällen von Invagination
(rot, n=56, BC Level 1) und
Kontrollen (blau, n=126)
BC-Kriterien der Brighton
Collaboration für Invagination;
Level 1 höchstes Level der
Diagnosesicherheit

Unabhängig davon, ob Rotavirusimpfstoff vor oder nach dem Indexdatum gegeben wurde, erhielten 15 der 56 mit Rotavirusimpfstoff geimpften Fälle (26,8%) und 31 der 126 mit Rotavirusimpfstoff geimpften gematchten Kontrollen (24,6%) die erste Dosis nach dem 84. Lebenstag (zwölf vollendete Lebenswochen); Chi-Square-Test: $\chi^2=0,0978$, $p=0,7545$; OR 1,26; 95 %-KI: 0,63–2,53. Drei der elf Fälle (27,3%) mit Gabe des Rotavirusimpfstoffs vor Symptombeginn und vier der neun gematchten

Kontrollen (44,4 %) mit Gabe von Rotavirusimpfstoff vor dem Indexdatum (Lebentag, an dem der gematchte Fall erste Symptome zeigte) waren älter als 84 Tage bei Beginn der Impfserie mit Rotavirusimpfstoff. Die Exposition gegenüber Rotavirusimpfstoffen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtrisiko für Invagination im ersten Lebensjahr: 56/116 Fälle (48,3 %) und 119/272 gematchte Kontrollen (43,8 %) waren mit Rotavirusimpfstoffen (jede Dosis) vor dem Indextag geimpft worden (Chi-Square-Test: $\chi^2=0,4121$; OR 1,09; 95 %-KI: 0,66–1,81).

Die Ergebnisse der im Rahmen von Sensitivitätsanalysen durchgeführten Analyse mit vollständigen Datensätzen (complete case analysis) waren mit der Primäranalyse vergleichbar. Die logistische Regression unter Verwendung zweier weiterer Methoden der Variablenselektion (forward, stepwise) lieferte zur Primäranalyse identische Ergebnisse.

Das mediane Zeitintervall zwischen der Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff und Symptombeginn lag bei 17 Tagen (Spannweite 0–272 Tage), wobei alle Werte bis auf einen Ausreißer (272 Tage) innerhalb von 42 Tagen nach Rotavirusimpfung lagen. Der Effekt der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff war trotz weiter Konfidenzintervalle über alle untersuchten Risikofenster stabil:

- 14-Tage-Risikofenster: aOR 6,10 (95 %-KI: 1,08–34,35), $p=0,0404$
- 21-Tage-Risikofenster: aOR 5,66 (95 %-KI: 1,39–23,03), $p=0,0155$
- 28-Tage-Risikofenster: aOR 5,68 (95 %-KI: 1,44–22,43), $p=0,0132$
- 35-Tage-Risikofenster: aOR 5,46 (95 %-KI: 1,37–21,71), $p=0,0159$
- 42-Tage-Risikofenster: aOR 5,89 (95 %-KI: 1,52–22,83), $p=0,0103$

Für die Dosen 2 und 3 konnte kein vergleichbares aOR gezeigt werden, weder insgesamt noch für spezifische Zeitfenster.

Die Capture-Recapture-Analyse zeigte eine hohe Vollständigkeit der Fallerrfassung durch die Studienzentren, allerdings konnten weniger Fälle als verfügbar eingeschlossen werden, weil Eltern nicht in die Teilnahme ihres Kindes an der Studie einwilligten.¹ Die Analyse der Gründe für Nichtteilnahme ergab, dass die Impfung gegen Rotavirus-Gastroenteritis dabei keine Rolle spielte.

DISKUSSION

In dieser Fall-Kontroll-Studie war die Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff mit einem 5,7-fach erhöhten Odds Ratio für Invagination assoziiert. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien zu Rotavirusimpfung und Invagination überein,^{15–19} wobei das Risikofenster nicht auf den Zeitraum 14 Tage nach Impfung beschränkt war. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass die aktuell in der EU zugelassenen Rotavirusimpfstoffe Rotarix[®] und RotaTeq[®] lebende Viren enthalten, die nach Impfung einige Zeit im Darm verbleiben und dann über den Stuhl ausgeschieden werden.^{28, 29} In einer in Malawi durchgeführten Studie wurde die Ausscheidung (Shedding) von Rotarix[®] im Stuhl bei 68 Prozent der geimpften Kinder festgestellt, wobei 43 bzw. 53 Prozent der geimpften Kinder Rotarix[®] bis zehn Tage nach Gabe der ersten bzw. zweiten Dosis ausschieden.³⁰ Eine australische Studie fand RotaTeq[®] im Stuhlproben von 87 Prozent, 57,4 und 47,3 Prozent der Kinder nach Gabe von RotaTeq[®]-Dosen 1, 2 und 3 und ermittelte eine mediane (Interquartilsabstand) Shedding-Dauer von drei (1–8), 1,5 (1–3) und einer (1–2) Woche(n).³¹ Die maximale Shedding-Dauer betrug 13 (Dosis 1), neun (Dosis 2) und 14 (Dosis 3) Wochen.³¹

Das Alter bei Beginn der Impfserie gegen Rotavirus-Gastroenteritis modifizierte die Assoziation zwischen der Gabe der ersten Dosis Rotavirusimpfstoff und Invagination nicht. Für die Dosen 2 und 3

REFERENZEN

1. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for intussusception in infants less than 1 year of age with a special focus on rotavirus vaccines – the German Intussusception Study. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Apr 9;1-14; <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1726679>
2. Weiß S et al.: Incidence of intussusception in early infancy: a capture-recapture estimate for Germany. *Klin Padiatr.* 2011;223(7):419-423
3. Kohl LJ et al.: Intussusception-associated hospitalisations in Southern Germany. *Eur J Pediatr.* 2010;169(12):1487-1493
4. Milbrandt K, Sigalet D: Intussusception associated with a Meckel's diverticulum and a duplication cyst. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):e21-e23
5. Lai WP et al.: Clinico-pathological features of intussusception in children beyond five years old. *Acta Paediatr Taiwan.* 2007;48(5):267-271
6. Bai YZ et al.: Ultrasound-guided hydrostatic reduction of intussusceptions by saline enema: a review of 5218 cases in 17 years. *Am J Surg.* 2006;192(3):273-275
7. Sandler AD et al.: Unsuccessful air-enema reduction of intussusception: is a second attempt worthwhile? *Pediatr Surg Int.* 1999;15(3-4):214-216
8. Mateen MA et al.: Transient small bowel intussusceptions: ultrasound findings and clinical significance. *Abdom Imaging.* 2006;31(4):410-416
9. Munden MM et al.: Sonography of pediatric small-bowel intussusception: differentiating surgical from nonsurgical cases. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):275-279
10. Shapkina AN et al.: Intussusception in children: 11-year experience in Vladivostok. *Pediatr Surg Int.* 2006;11(1):901-904
11. Koh CC et al.: Recurrent ileocolic intussusception after different surgical procedures in children. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(9):725-728
12. Hay SA et al.: Idiopathic intussusception: the role of laparoscopy. *J Pediatr Surg.* 1999;34(4):577-578

fand sich kein erhöhtes Odds Ratio für Invagination, während einige Beobachtungsstudien ein leicht erhöhtes Risiko nach der zweiten Dosis berichteten.³² Des Weiteren war das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres nach jeder Dosis Rotavirusimpfstoff nicht erhöht. Das stützt die These, dass die „überzähligen“ Invaginationsfälle, die der ersten Dosis zugeschrieben werden können, möglicherweise bis zum Ende des ersten Lebensjahres kompensiert werden. Eine Interpretation wäre also, dass Dosis 1 eher das Timing als das Risiko für Invagination bei vulnerablen Kindern beeinflusst.³³ Eine andere Interpretation wäre, dass die Rotavirusimpfung das Langzeitrisko für Invagination erniedrigt, weil sie vor einer Infektion mit der natürlichen Rotavirusinfektion schützt. Das würde voraussetzen, dass die natürliche Rotavirusinfektion Invagination verursachen kann, wie Konno et al. schon im Jahr 1978 vermuteten,³⁴ eine These, die von anderen Wissenschaftlern nicht unterstützt wird.^{35–38} Ein nicht erhöhtes Langzeitrisko steht im Einklang mit neueren Untersuchungen: Auf Basis von Versichertendaten fanden die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) einen nicht signifikanten Rückgang des Risikos für Invagination (Hazard Ratio, 0,79; 95 %-KI: 0,57–1,09) bei vollständig geimpften Kindern in den USA, die bis zum Alter von zwei Jahren nachbeobachtet wurden.³⁹

In Rahmen der Studie wurde eine für Invagination positive Familienanamnese als weiterer unabhängiger Risikofaktor für Invagination identifiziert. Angesichts von Berichten über familiäre Invagination^{40–42} könnte es durchaus Patienten geben, die zu Invagination neigen. Obgleich eine positive Familienanamnese nicht als Kontraindikation für eine Rotavirusimpfung in die Fachinformation der beiden aktuell zugelassenen Impfstoffe aufgenommen wurde, könnte es ratsam sein, im Vorfeld der Impfung routinemäßig zu erfragen, ob es bei Familienangehörigen schon einmal zu einer Invagination gekommen ist. Des Weiteren sollte man dazu raten, sich unverzüglich an den Kinderarzt bzw. die nächste Kinderklinik zu wenden, wenn Symptome auftreten, die auf eine Invagination hinweisen.

Stillen könnte vor Invagination schützen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer in Italien durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, in denen vollgestillte Kinder ein deutlich geringeres Risiko für Invagination hatten.⁴³

Die Stärken der Arbeit liegen in der Methodik: Das Fall-Kontroll-Design ist sehr gut geeignet für seltene Erkrankungen, jeder Fall wurde unabhängig von zwei Fachärzten für Kinderheilkunde nach den Kriterien der Brighton Collaboration validiert. Die Kontrollen entstammten der gleichen Population und durch das Matching wurde ein sehr präziser Vergleich mit gleich alten gesunden Kindern ermöglicht. Die Exposition gegenüber Impfungen wurde nicht über die Studienärzte erfragt, sondern direkt dem Impfpass entnommen, einem in Deutschland sehr zuverlässigen Dokument, das dem Studiensekretariat von den Eltern zur Verfügung gestellt wurde. Auf diese Weise wurden gleichzeitig Informations- und Selektionsbias effizient reduziert.

Als Schwächen sind zu nennen, dass epidemiologische gegenüber randomisierten klinischen Studien generell einen deutlich geringeren Evidenzlevel haben, allerdings konnten randomisierte kontrollierte klinische Studien vor der Zulassung mit Stichprobengrößen von mehr als 60.000 Kindern ein Risiko für Invagination von weniger als einem zusätzlichen Fall pro 10.000 Dosen nicht ausschließen.^{28, 29} Aufgrund der limitierten Stichprobengröße konnten keine impfstoffspezifischen Analysen (Rotarix® und RotaTeq®) durchgeführt werden.

Danksagung

13. Murphy TV et al.: Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001;344(8):564-572

14. Wathion N: Withdrawal of the marketing authorisation for the medicinal product „Rotashield-rotavirus vaccine“. EMA; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018332.pdf 2001

15. Patel MM et al.: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2283-2292

16. Buttery JP et al.: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011;29(16):3061-3066

17. Carlin JB et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57(10):1427-1434

18. Weintraub ES et al.: Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2014;370(6):513-519

19. Yih WK et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014;370(6):503-512

20. Mansour AM et al.: Enteric viral infections as potential risk factors for intussusception. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(1):28-35

21. Justice F et al.: Changing epidemiology of intussusception in Australia. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(9-10):475-478

22. Shui IM et al.: Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA.* 2012;307(6):598-604

23. Mitteilungen der Ständigen Impfkommission. Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von Säuglingen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Bundesgesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2013;56:955-956

24. Koch J et al.: Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Bundesgesundheitsbl – Bundesgesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2013;56(7):957-984

FAZIT

- In der deutschlandweiten Invaginationstudie war die Gabe der ersten Dosis eines Rotaviruslebendimpfstoffs mit einem 5,7-fach erhöhten Odds Ratio für Invagination bei Kindern unter einem Jahr assoziiert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der einschlägigen Literatur.
- Das Alter zu Beginn der Impferie modifizierte dieses Risiko nicht.
- Rotavirusimpfstoffe beeinflussten das Gesamtrisiko für Invagination bis zum Ende des ersten Lebensjahres nicht.
- Als weiterer Risikofaktor für Invagination wurde eine positive Familienanamnese für Invagination identifiziert.
- Als schützender Faktor wurde Stillen identifiziert.

Wir danken allen teilnehmenden Familien und Studienzentren ganz herzlich.

25. Dudareva-Vizule S et al.: Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1407-1415

26. Bines JE et al.: Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: Case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* 2004;22(5-6):569-574

27. Petersen CGJ: The yearly immigration of young plaice into the Limfjord from the German Sea. *Rep Dan Biol Stn.* 1896;6:5-84

28. Ruiz-Palacios GM et al.: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):11-22

29. Vesikari T et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354(1):23-33

30. Bennett A et al.: Infrequent Transmission of Monovalent Human Rotavirus Vaccine Virus to Household Contacts of Vaccinated Infants in Malawi. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1730-1734

31. Ye S et al.: Multivalent Rotavirus Vaccine and Wild-type Rotavirus Strain Shedding in Australian Infants: A Birth Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1411-1418

32. Rosillon D et al.: Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):763-768

33. Simonsen L et al.: Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *The Lancet.* 2001;358(9289):1224-1229

34. Konno T et al.: Human rotavirus infection in infants and young children with intussusception. *J Med Virol.* 1978;2(3):265-269

35. Bines JE et al.: Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr.* 2006;149(4):452-460

36. Velázquez FR et al.: Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(10):S173-178

37. El-Hodhod MA et al.: Rotavirus fecal antigen retrieval in infantile intussusception. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(9):879-881

38. Chang EJ et al.: Lack of association between rotavirus infection and intussusception: Implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(2):97-102

39. Burke RM et al.: Does Rotavirus Vaccination Affect Longer-Term Intussusception Risk in US Infants? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Apr 30;9(2):257-260

40. Kurzbart E et al.: Familial idiopathic intussusception: A report of two families. *J Pediatr Surg.* 1999;34(3):493-494

41. Papadopoulou F, Efremidis SC: Familial intussusception. *J Pediatr Surg.* 2002;37(11):1549-1551

42. Oshio T et al.: Familial intussusception. *J Pediatr Surg.* 2007;42(9):1509-1514

43. Restivo V et al.: Case-control study on intestinal intussusception: implications for anti-rotavirus vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(12):1135-1141