

Schutzimpfung gegen Rotavirusgastroenteritis

Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom?

Kawasaki-Syndrom (KS)

Es handelt sich um eine akute, selbst limitierende systemische Vaskulitis im Kindesalter. Im Jahre 1967 berichtete Kawasaki [19] über die Krankheitsverläufe von 50 Patienten mit einer zum damaligen Zeitpunkt in Japan unbekanntem exanthematischen Erkrankung, die charakterisiert war durch anhaltendes, therapieresistentes, hohes Fieber, Hyperämie der Schleimhäute, zervikale Lymphknotenschwellung und periunguale Hautschuppung. Kawasaki beschrieb als erster die diagnostischen Kriterien des *mukokutanen Lymphknotensyndroms* (MCLS, **Infobox 1**), das später nach ihm *Kawasaki-Syndrom* benannt wurde. Die ersten Erkrankungsfälle in Deutschland wurden 1979 publiziert [7].

Fälle, deren Krankheitsbild nicht den in **Infobox 1** beschriebenen Kriterien entspricht, die aber durch Fieber und Abnormitäten der Koronararterien imponieren, werden als atypisches oder inkomplettes KS klassifiziert.

Ätiologie des KS

Sie ist trotz jahrzehntelanger Forschung nach wie vor ungeklärt. Viele Ursachen wurden diskutiert.

Für eine genetische Disposition sprechen die weltweit stark unterschiedlichen Inzidenzen, wobei das KS in Japan mit 137,7/100.000 Personenjahre bei Kindern unter 5 Jahren am häufigsten ist [34]. Dagegen liegt die Inzidenz (pro 100.000 Personenjahre) bei Kindern kaukasischer Abstammung deutlich niedriger [30], wobei

große Schwankungen zwischen einzelnen Ländern beobachtet werden (z. B. 1,6 in der Tschechischen Republik [9], 4,9 in Dänemark [12], 8,1 in England [13] und 15,2 in Irland [22]). In den USA liegt die Inzidenz bei 17,1/100.000 Personenjahre [15].

Ein Polymorphismus im CC-Chemokinrezeptor 5 (CCR5) und/oder seinem Liganden CCL3L1 scheint die Suszeptibilität für KS zu beeinflussen, so gibt es Hinweise darauf, dass die Rekrutierung von Entzündungszellen beim KS durch CCR5 vermittelt werden könnte [4, 5, 17]. Abgesehen vom hohen Vorkommen der CCR5- δ 32-Deletion in vielen nordeuropäischen Ländern und besonders in Dänemark [5, 26] gibt es keine plausiblen Erklärungen für die Inzidenzunterschiede innerhalb der europäischen Länder sowie zwischen Europa und den USA.

Für Deutschland sind zurzeit keine validen Daten zur KS-Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren und praktisch keine Informationen zur Inzidenz bei Kindern unter 12 Monaten vorhanden.

Für ein erregurbedingtes Geschehen sprechen ein leichter saisonaler Anstieg der Inzidenz im Winter/Frühjahr, KS-Epidemien in Japan (1979, 1982 und 1986; [25]), das klinische Bild und die Laborbefunde [Anstieg des C-reaktiven Proteins, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozytose mit Linksverschiebung, Vorhandensein von zirkulierenden Immunkomplexen, Erniedrigung der zirkulierenden CD8-Suppressorzellen sowie eine Erhöhung der IgG (Immunglobulin G) und IgM (Immunglobulin M) produzierenden aktivierten B-Zellen, [7]].

Eine Assoziation zwischen dem KS und verschiedensten sowohl viralen als auch bakteriellen Erregern (bzw. von diesen produzierten Stoffen) wurde diskutiert, darunter

- Retroviren [21],
- Epstein-Barr-Virus [24],
- humanpathogene Koronaviren [14],
- *Propionibacterium acnes* [18],
- Streptokokken [33] sowie
- Bakterientoxine [1].

Vor kurzem wurden RNA („ribonucleic acid“) enthaltende zytoplasmatische Einschlusskörperchen in zilienbesetztem Bronchialepithel bei Patienten nachge-

Infobox 1

Diagnostische Kriterien des Kawasaki-Syndroms (Adaptiert nach [6, 23])

Die Diagnose KS kann gestellt werden bei Fieber über mindestens 5 Tage [s. Punkt 1 bzw. Fieber bis zur Gabe von i.v. Immunglobulinen (IVIG), wenn diese vor dem 5. Tag stattfindet, an dem der Patient Fieber hat] und Vorhandensein von 4 der unter den Punkten 2–6 beschriebenen Kriterien sowie unter Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen.

1. Fieber \geq 5 Tage
2. bilaterale konjunktivale Injektion
3. Veränderungen der Schleimhäute des oberen Respirationstrakts: geröteter Pharynx, gerötete, eingerissene Lippen, Erdbeerzunge
4. Veränderungen an den Extremitäten: periphere Ödeme, periphere Erytheme, Hautschuppungen an den Fingerkuppen
5. polymorphes Exanthem
6. zervikale Adenopathie

wiesen, die vor Monaten oder Jahren an einem KS gelitten hatten [32]. Möglicherweise kann diese Entdeckung die Wissenschaft bei der Erforschung der Ätiologie dieser Erkrankung voranbringen [31]. Zurzeit vermutet man, dass es sich bei dem Erreger um ein ubiquitär vorkommendes, bisher nicht beschriebenes RNA-Virus handeln könnte [32].

Gefürchtet sind v. a. die kardiovaskulären Manifestationen des KS, wie Koronararterienaneurysmen (KAA), Myokarditis, Perikarditis, valvuläre Regurgitation oder kongestives Herzversagen, die für die Langzeitmorbidity und -mortalität verantwortlich sind. Eine meist zusätzlich vorliegende Thrombozytose prädisponiert zur Stenosierung der Koronarien und Myokardinfarkt.

Elektro- (EKG) und Echokardiographie gehören zu den Standarduntersuchungen. Oft finden sich in der Anfangsphase der Erkrankung PR- und QT-Strecken-Verlängerungen sowie ST-Strecken-Erhöhungen. Normalbefunde schließen allerdings eine Aneurysmenbildung nicht aus.

Entscheidend sind eine frühzeitige Diagnose und ein sofortiger Beginn der Therapie mit i.v. Immunglobulinen (IVIG) und Azetylsalicylsäure (ASS), [28], die darauf abzielt, die Entzündung einzudämmen und die Entwicklung von KAA zu vermeiden.

Impfung gegen Rotaviren

Eine Infektion mit Rotaviren ist die Hauptursache schwerer Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern. Nahezu jedes Kind infiziert sich bis zum Alter von 5 Jahren mit diesen Erregern. Rotavirusinfektionen können asymptomatisch verlaufen, aber auch mit heftigem Brechdurchfall und nicht zu unterschätzender Dehydratation sowie Elektrolytentgleisung einhergehen [27]. Dazu kommen grünliche, übel riechende Stühle bei leicht erhöhten Temperaturen. Eventuell sind auch unspezifische respiratorische Symptome zu beobachten. Therapeutisch ist eine orale Rehydratation oft ausreichend, in schweren Fällen ist eine parenterale Rehydratation indiziert.

Seit 2006 sind 2 Impfstoffe durch die Europäische Kommission (EU) auf Emp-

fehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA: European Medicines Agency) zur aktiven Immunisierung von Säuglingen zur Prävention der Rotavirengastroenteritis zugelassen (Rotarix® von GlaxoSmithKline und RotaTeq® von Sanofi Pasteur MSD). Gemäß den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) zählt die Rotavirusimpfung zurzeit nicht zu den Standardimpfungen.

Rotarix® enthält ein lebendes attenuiertes humanes Rotavirus. Der Impfstoff ist zur aktiven Immunisierung von Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen indiziert, um einer Rotavirusgastroenteritis vorzubeugen. In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen eine Gastroenteritis, die durch die Rotavirustypen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] und G9P[8] verursacht wird, gezeigt. Die Impfserie besteht aus 2 Dosen. Die 1. Dosis kann ab einem Alter von 6 Wochen gegeben werden. Zwischen den einzelnen Dosen 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.

RotaTeq® enthält lebende human-bovine Rotavirusreassortanten der Serotypen G1, G2, G3, G4 und P1[8] zur aktiven Immunisierung von Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen zur Prävention einer Rotavirengastroenteritis. Um den vollen Impfschutz zu erwerben, sind 3 Impfdosen notwendig: Alle sollten spätestens bis zur Vollendung der 26. Lebenswoche verimpft werden (empfohlen: bis zur Vollendung der 20.–22. Lebenswoche).

Beide Impfstoffe sind oral zu verabreichen.

Kawasaki-Syndrom und mögliche Assoziation mit der Rotavirusimpfung

Im Jahr 2009 machte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) auf eine mögliche Assoziation zwischen KS und RotaTeq®-Impfung aufmerksam [2]. Bereits in der Zulassungsstudie REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial, [10]), war bei 5 von 36.150 geimpften Säuglingen

(0,0138%) und bei 1 von 35.536 mit Placebo behandelten Kindern (0,0028%) ein KS beobachtet worden. Das rohe („crude“) relative Risiko (cRR) betrug 4,9 [95%-KI (95%-Konfidenzintervall): 0,6–239,1]. Alle Fälle traten in einem Zeitfenster von 30 Tagen nach der Impfung auf. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant war und es kein „clustering“ hinsichtlich Alter, Geschlecht, Intervall bis zum Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW), Anzahl verimpfter Dosen oder gleichzeitiger Impfungen gab, änderte der Hersteller die Fachinformation im September 2007 insoweit, dass jetzt darin über die Ergebnisse der REST-Studie hinsichtlich des Auftretens von KS-Fällen berichtet wird.

In der vorliegenden Untersuchung werden die dem Paul Ehrlich-Institut (PEI) gemeldeten KS-Fälle nach Impfung mit RotaTeq® bzw. Rotarix® in Deutschland genauer analysiert und die wissenschaftliche Datenlage diskutiert.

Material und Methoden

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind Verdachtsfälle einer das übliche Ausmaß einer Impfreaktion überschreitenden gesundheitlichen Schädigung durch eine(n) Arzt/Ärztin bzw. Heilpraktiker/-in nach § 6 Abs. 1, Nr. 3 IfSG an das örtliche Gesundheitsamt zu melden. Die Gesundheitsämter ihrerseits sind nach § 11 Abs. 2 IfSG verpflichtet, die gemeldeten Verdachtsfälle dem PEI in pseudonymisierter Form zu übermitteln. Zudem sind Ärzte/-innen nach dem Landesrecht verpflichtet, der AkdÄ in Berlin Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden, u. a. auch im Falle von Impfreaktionen. Die AkdÄ übermittelt diese anschließend ebenfalls dem PEI in pseudonymisierter Form. Daneben können Ärzte dem pharmazeutischen Hersteller Verdachtsfälle freiwillig melden. Die Hersteller ihrerseits sind gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet, Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen innerhalb von 15 Tagen ans PEI zu übermitteln. Das PEI ist seinerseits verpflichtet, Daten an die EMA weiterzuleiten.

Die Meldungen werden am PEI in eine relationale Datenbank (Oracle Database 10 g Enterprise Edition Release 10.2.0.3.0,

Oracle Corporation, Redwood Shores, CA, USA) zur Erfassung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen bzw. Nebenwirkungen eingegeben, mittels international verbindlicher Terminologie (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, Version 13.0) kodiert und nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von ärztlichen Mitarbeitern/-innen nach einem standardisierten Algorithmus wissenschaftlich bewertet [20]. Sind die erhaltenen Informationen zu einem Fall für eine Bewertung unzureichend, bittet das PEI den Sender, weitere Unterlagen, z. B. Krankenhausentlassungsberichte, Untersuchungsbeefunde, zur Verfügung zu stellen. Bei späterem Eintreffen weiterer Daten zu einem Fall wird die Bewertung entsprechend aktualisiert. Seit Mai 2007 sind die in der Nebenwirkungsdatenbank gespeicherten Verdachtsfälle auch für die Öffentlichkeit zugänglich [28]. Zur Signaldetektion werden routinemäßig datenbankgestützte, statistische Methoden wie die Berechnung von PRR („proportional reporting ratio“, [3, 11]) oder ROR („reporting odds ratio“, [3]) angewendet (zur Berechnung s. **Tab. 1**, [11]). Bei erhöhtem PRR (PRR > 2, $\chi^2 > 4$, Mindestfallzahl ≥ 3) werden die einzelnen Meldungen hinsichtlich Konsistenz sowie möglichen alternativen Ursachen und Störgrößen (Confounder) bewertet.

Es wurde eine SQL-Datenabfrage (SQL: „structured query language“) zum PT („preferred term“) MedDRA-Term Kawasaki-Syndrom (MedDRA-Kode: 10023320) und Impfung mit RotaTeq® bzw. Rotarix® durchgeführt und alle seit Inkrafttreten des IfSG (2001) in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle bis zum 30.06.2010 rekapituliert. Zur Überprüfung der Diagnose wurden Daten zu den gemeldeten Verdachtsfällen international anerkannten Spezialisten für diese Erkrankung zur Fallklassifikation übermietet.

Um zu untersuchen, ob das KS in zeitlichem Zusammenhang mit einer RotaTeq®- bzw. Rotarix®-Impfung vergleichsweise häufiger berichtet wird als nach anderen Kinderimpfstoffen, wurde eine altersstratifizierte PRR- und ROR-Analyse (für Kinder unter 1 Jahr) der Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen

Monatsschr Kinderheilkd 2010 DOI 10.1007/s00112-010-2309-y
© Springer-Verlag 2010

D. Oberle · C. Pönisch · K. Weißer · B. Keller-Stanislawski · D. Mentzer
Schutzimpfung gegen Rotavirusgastroenteritis. Assoziation mit dem Kawasaki-Syndrom?

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Ätiologie des Kawasaki-Syndroms (KS) ist ungeklärt, zuletzt wurde die Impfung zur Prävention einer Rotavirusgastroenteritis mit ihm in Zusammenhang gebracht.

Material, Methoden und Ergebnisse. Es wurden eine Datenabfrage zum *Kawasaki-Syndrom* nach Impfung mit RotaTeq® bzw. Rotarix® durchgeführt und alle seit Inkrafttreten (2001) des Infektionsschutzgesetz (IfSG) in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle bis zum 30.06.2010 – insgesamt 4 Fälle nach Impfung mit RotaTeq®, kein Fall nach Impfung mit Rotarix® – rekapituliert. Zwar wurde KS nach RotaTeq®-Impfung in Deutschland im Vergleich zu anderen Kinderimpfstoffen häufiger gemeldet, allerdings lässt sich kein Muster hinsichtlich Alter, Geschlecht und Intervall bis zum Auftreten erkennen.

Schlussfolgerungen. Aus spontan gemeldeten Verdachtsfällen einer Nebenwirkung/Impfkomplication kann nicht automatisch auf einen ursächlichen Zusammenhang geschlossen werden. Zurzeit sprechen die Analyse der Spontanmeldungen zu Verdachtsfällen von KS aus Europa und den USA sowie die Daten einer prospektiven Beobachtungsstudie nach der Zulassung nicht für ein erhöhtes Risiko nach Impfung gegen Rotavirusgastroenteritis. Trotzdem sollten alle KS-Verdachtsfälle nach einer Impfung zeitnah gemeldet werden.

Schlüsselwörter

Rotaviren · Gastroenteritis · Kawasaki-Syndrom · Schutzimpfung · Meldehäufigkeit

Vaccination against gastroenteritis caused by rotavirus. Association with Kawasaki disease?

Abstract

Background. The etiology of Kawasaki disease (KD) is unknown. Recently, the vaccination for prevention of gastroenteritis caused by rotavirus has been associated with it.

Material, methods and results. A “structured query language” (SQL) search for the term “Kawasaki disease” and vaccination with RotaTeq® or Rotarix® was performed and all German KD cases reported since enactment (2001) of the IfSG (German law for protection against infections) through 30 June 2010 – a total of four KD cases after vaccination with RotaTeq® and no case after vaccination with Rotarix®, respectively – were reviewed. The four KD cases after vaccination with RotaTeq® revealed no clustering regarding age, gender and time to onset of the adverse drug reaction (ADR).

Conclusions. Currently, the analysis of spontaneously reported cases of suspected KD from Europe and the USA as well as data emerging from a prospective post-licensure observational study do not support an increased KD risk after vaccination against gastroenteritis caused by rotavirus. Nevertheless, it is essential to thoroughly monitor the detected association. Physicians are encouraged to reasonably soon report all KD cases occurring after a vaccination to the German regulatory authority.

Keywords

Rotavirus · Gastroenteritis · Kawasaki disease · Vaccination · Reporting rate

Tab. 1 Berechnung von PRR und ROR für KS nach RotaTeq®-Impfung bei Kindern <1 Jahr^{a,b,c}. (Nach [3])

	KS	Alle anderen UAW
RotaTeq®	a=4	b=1088
Alle anderen Impfstoffe ^c	c=18	d=15191

KS Kawasaki-Syndrom, PRR „proportional reporting ratio“, ROR „reporting odds ratio“, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung
^aZeitraum: 01.01.2001–30.06.2010
^bPRR=[a/(a+b)]/[c/(c+d)]=[4/(4+1088)]/[18/(18+15191)]=3,1, 95%-KI (95%-Konfidenzintervall): 1,1–9,1; $\chi^2=4,7$; p=0,0311; ROR=[a/b]/[c/d]=[4/1088]/[18/15191]=3,1 (95%-KI: 1,1–9,2)
^cAusgeschlossen pandemische Impfstoffe und Impfersager

onen bzw. Nebenwirkungen vorgenommen. Die statistische Analyse wurde mit SAS, Version 9.13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Bis Ende Juni 2010 wurden dem PEI insgesamt 4 KS-Verdachtsfälle nach Impfung mit RotaTeq® und kein Fall nach Impfung mit Rotarix® gemeldet. Im Folgenden werden die Kasuistiken beschrieben; in **Tab. 2** findet sich eine Fallübersicht.

Fall 1

Der 4 1/2 Monate alte männliche Säugling entwickelte nach der 2. Impfung mit RotaTeq®, einem 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und einem Kombinationsimpfstoff [DTPa-HBV-IPV/Hib (DTPa: Diphtherie-, Tetanus-, Pertussisvakzine, HBV: Hepatitis-B-Vakzine, IPV: Poliovakzine, Hib: *Haemophilus-influenzae*-Vakzine)] zunächst grünlich-wässrige fötide Stühle und am 11. Tag nach der Impfung anhaltend hohes Fieber um 39–40°C mit Exsikkosezeichen unter dem Bild einer akuten Gastroenteritis. Er wurde stationär eingewiesen.

Die Stuhldiagnostik ergab keinen Nachweis von Salmonellen, Shigellen, Yersinien, *Staphylococcus aureus* und *Campylobacter species*; auch nicht von *Escherichia coli* (*E. coli*), Enterovirus- sowie von Rota-, Adeno- oder Noroviren. Auch wurde der Stuhl mit negativem Ergebnis auf *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, Wurmeier und Elemente von *Cryptosporidium* untersucht.

Die Serologie ergab einen positiven Titer von EBV-IgM (Epstein-Barr-Virus-Immunglobulin M) mit >160 U/ml und -IgG mit 35 U/ml sowie von EBV-EBNA-

IgG (EBNA: nukleäres Antigen von EBV) mit 14 U/ml, diese Konstellation spricht für eine akute oder kürzlich zurückliegende Infektion. Weiterhin fanden sich eine Erhöhung des CRP (C-reaktives Protein) auf 11,5 mg/dl sowie eine Leukozytose mit 13,3/nl. Eine durchgeführte Echokardiographie zeigte einen weitgehend unauffälligen, altersentsprechenden Befund bis auf ein persistierendes Foramen ovale (PFO) ohne klinische Relevanz.

Die symptomatische Therapie umfasste die Gabe eines Laktobazillenpräparats sowie eine parenterale Rehydratation mit Elektrolyt-Glukose-Lösung. Unter i.v. Applikation von Ceftriaxon verbesserte sich der klinische Zustand zunächst. Im weiteren Verlauf trat ein grobfleckiges makulöses Exanthem auf, das später teils kokardenartig imponierte. Es bestanden keine vermehrte konjunktivale Gefäßfüllung sowie kein Palmar- oder Plantarythem. Klinisch zeigte sich eine weitere Stabilisierungstendenz mit nachlassenden Temperaturen. Bei gutem Trinkverhalten wurden die i.v. Therapie beendet und die Antibiotikabehandlung auf die orale Gabe von Cefpodoxim umgestellt. Hierunter kam es erneut zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Unter dem Verdacht auf ein rekurrendes infektiologisches Geschehen wurde die Therapie auf Cefepim und Vancomycin umgestellt. Auch wurde erneut eine Infusionstherapie mit Elektrolyt-Glukose-Lösung angesetzt. 11 Tage nach der stationären Aufnahme traten intermittierend heftige Unruhezustände mit fraglichen Schmerzen auf, die im Rahmen der Diarrhöen als abdominell verursacht interpretiert wurden. Im weiteren Verlauf kam es zu Apnoe und Asystolie, die ordnungsgemäß durchgeführte kardiopulmonale Reanimation war erfolglos und das Kind verstarb.

Die Obduktion ergab eine ausgeprägte Koronariitis im Rahmen eines KS mit beginnender Bildung koronararterieller Aneurysmen und fokal-entzündlichem Übergang auf das linksventrikuläre Myokard. Als Todesursache wurden eine ausgeprägte Arteriitis (Kawasaki-Syndrom), eine komplett lumenobliterierende Thrombenbildung des R. interventricularis anterior und seiner Äste sowie ein linksventrikulärer Myokardinfarkt genannt.

Fall 2

Ein 2 Monate alter weiblicher Säugling wurde 5 Tage nach der 2. Impfung mit RotaTeq® in fieberhaft beeinträchtigtem Allgemeinzustand mit sezernierendem Sekret in beiden Augen stationär aufgenommen. Die Nasenatmung war seit 2–3 Wochen erschwert. 3 Tage vor der Krankenhausaufnahme wurde vorübergehend grünlicher Stuhl abgesetzt. Im Stuhl fanden sich wiederholt keine darmpathogenen Keime. Laborchemisch zeigten sich eine Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP 13,3 mg/dl, Leukozyten 19,4/nl) sowie eine Thrombozytose (526/nl).

Es erfolgte eine parenterale Rehydratation. Zusätzlich wurde eine symptomatische Therapie mit Inhalationen und abschwellenden Nasentropfen angesetzt. Die eitrige Konjunktivitis wurde lokal mit Polymyxin-B-, neomycin- und gramicidin-haltigen Augentropfen behandelt. Im Verlauf des 1. Behandlungstags kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit weiterhin hochfieberhaften Temperaturen und Dyspnoe. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte deutliche perihiläre bronchitische Veränderungen und links auch eine perihiläre Infiltration. Ab dem 2. Behandlungstag fiel im Rahmen des kardiorespiratorischen Monitorings eine tachykarde Herzfrequenz auf, sodass eine Digitalisierung begonnen wurde. Wegen des beginnenden pneumonischen Befunds wurde das Kind mit Erythromycin i.v. und Cefuroxim i.v. behandelt. Im weiteren Verlauf kam es zum Auftreten eines fleckigen Exanthems. Am 3. Behandlungstag fielen septische Entzündungsparameter auf, sodass eine Abnahme von Blutkulturen erfolgte und eine Lumbalpunktion (LP) geplant war. Es kam zu Abfällen der

Tab. 2 Kawasaki-Syndrom-Fälle in zeitlichem Zusammenhang mit einer RotaTeq®-Impfung^a

Fall	Alter (Monate)	Geschlecht	Impfstoff	Dosis	Meldejahr	Zeitintervall (Tage) von der Impfung bis zum Auftreten des unerwünschten Ereignisses	Fallklassifikation durch internationale Experten	Nachweis eines pathogenen Mikroorganismus	Therapie	Ausgang
1	4	m	RotaTeq® 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff 6-facher Kombinationsimpfstoff (DTPa-HBV-IPV/Hib)	2. 2. 2.	2008	11	1b	EBV (spezifische Antikörper gegen EBNA)	Antibiotika	Tod
2	2 1/2	w	RotaTeq®	2.	2008	5	3	MRSA (Nasensekret)	Antibiotika ASS	Wiederhergestellt (Folgeschaden)
3	3	w	RotaTeq® 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff 6-facher Kombinationsimpfstoff (DTPa-HBV-IPV/Hib)	2. Unbekannt Unbekannt	2008	9	2	<i>Staphylococcus aureus</i> (Stuhl)	Antibiotika IVIG ASS	Wiederhergestellt
4	5	w	RotaTeq® 7-valenter Pneumokokkenkonjugatimpfstoff 6-facher Kombinationsimpfstoff (DTPa-HBV-IPV/Hib)	1. 1. 1.	2009	0	2	-	-	Wiederhergestellt

ASS Azetylsalizylsäure, DTPa Diphtherie-, Tetanus-, Pertussisvakzine, EBV Epstein-Barr-Virus, EBNA nukleäres Antigen von EBV, HBV Hepatitis-B-Vakzine, HibHaemophilus-influenzae-Vakzine, IPV Poliovakzine, IVIG i.v. Immunglobuline, m männlich, MRSA methicillinresistenter *Staphylococcus aureus*, w weiblich, 1a klassisches Kawasaki-Syndrom, 1b atypisches (inkomplettes) Kawasaki-Syndrom, 2 einige Charakteristika vorhanden, aber Fall unvollständig dokumentiert, 3 Fall entspricht nicht exakt der verwendeten Falldefinition und Informationsgehalt der Dokumentation ist ausreichend, 4 kein Kawasaki-Syndrom ^aZeitraum von der Zulassung des Impfstoffs in Deutschland (27.06.2006) bis zum 30.06.2010

Sauerstoffsättigung (SpO₂) mit deutlicher Dyspnoe und starken thorakalen Einziehungen. Auf die LP wurde verzichtet, die Antibiotikatherapie wurde um Ceftriaxon i.v. und Ampicillin i.v. erweitert, die Gaben von Erythromycin und Cefuroxim i.v. wurden beendet. Am 3. Behandlungstag war der MRSA-Nachweis aus dem am Aufnahmetag entnommenen Nasensekret positiv. Daraufhin wurden die entsprechenden intensiven Hygienemaßnahmen (u. a. Einzelpflege) und eine Behandlung mit Gentamicin i.v. eingeleitet. Hierunter kam es zu einer allmählichen Besserung und Temperatursenkung, dennoch entfierte das Mädchen nicht vollständig.

In der Echokardiographie 9 Tage nach der Aufnahme stellten sich die Koronarien bis 3 mm erweitert dar, und es wurde der Verdacht auf ein KS geäußert. Von den behandelnden Ärzten wurde neben der Impfung mit RotaTeq® auch eine Toxinausschüttung nach Staphylokokkeninfektion als möglicher Auslöser in Betracht gezogen. Unter Therapie mit IVIG und ASS trat schnell eine klinische Besserung mit rückläufigen Temperaturen bei Normalisierung der Laborparameter ein.

Die Antibiotikatherapie wurde daraufhin abgesetzt. Bei rückläufiger Herzfrequenz wurde auch die Digitalisierung beendet.

Regelmäßige Echokontrollen zeigten regrediente Befunde. Nach 19 Tagen wurde das Kind in deutlich gebessertem Allgemeinzustand in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Fall 3

Ein 9 Wochen alter weiblicher Säugling wurde 9 Tage nach der 2. Impfung mit RotaTeq® [gleichzeitig Impfung mit 7-valentem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und 6-fachem Kombinationsimpfstoff (DTPa-HBV-IPV/Hib)] in fieberhaftem (39°C) reduziertem Allgemeinzustand stationär aufgenommen. Die Eltern hätten seit dem Vortag kleinfleckige Effloreszenzen an den Knien und am Hals festgestellt, die sich im weiteren Verlauf generalisiert ausgedehnt und an Fläche zugenommen hätten. Seit dem Aufnahmetag seien grünlich verfärbte Stühle aufgetreten.

Bei der Aufnahme fielen ein makulöses, stammbetontes konfluierendes Ex-

anthem, eine eitrig Konjunktivitis sowie eine Bindehautblutung beidseits auf. Im Labor zeigten sich deutliche Entzündungszeichen mit CRP-Erhöhung (12,5 mg/dl) und Leukozytose (18,1/nl) sowie eine Thrombozytose (728/nl). Im Stuhl wurde *Staphylococcus aureus* (mäßig) detektiert, Listerien, Viren und Parasiten waren nicht nachweisbar. In der Echokardiographie wurde ein kleiner Perikarderguss links beobachtet, Koronaraneurysmen wurden nicht nachgewiesen.

Initial wurde das Kind unter der Verdachtsdiagnose einer septischen Erkrankung antipyretisch und antibiotisch mit Ampicillin und Ceftriaxon behandelt. Dazu kam eine parenterale Rehydratation. Hierunter kam es zu einer nur langsamen Besserung des Allgemeinzustandes bei persistierendem Fieber. Das Exanthem generalisierte, blasste im Verlauf ab und bildete sich anschließend bis zum 3. stationären Tag zurück. Bei Verdacht auf atypisches KS wurde am 4. Behandlungstag mit IVIG sowie ASS therapiert. Die eitrig Konjunktivitis wurde mit einer erythromycinhaltigen Augensalbe behandelt und war im Verlauf rasch rückläufig.

Poststationär berichteten die Eltern von einer Schuppung der Fingerkuppen bei der Tochter. Im Rahmen einer Kontrolluntersuchung 13 Tage nach der Entlassung fiel in der Echokardiographie ein ungewöhnlicher Gefäßverlauf des linken Koronararterienhauptstamms auf.

Fall 4

Ein 5 Monate alter weiblicher Säugling entwickelte noch am Tag der Impfung mit RotaTeq®, einem 6-fachen Kombinationsimpfstoff sowie einem Pneumokokkenimpfstoff Fieber, das 10 Tage lang persistierte, und im Verlauf ein Exanthem der Bauchhaut. Eine Krankenhauseinweisung erfolgte nicht. Das Kind erholte sich von dieser Erkrankung vollständig.

2 Monate vor der Impfung habe das Kind an einem fieberhaften (Virus-)Infekt gelitten. Ansonsten seien keine Vor- oder Begleiterkrankungen bekannt. Die Vorsorgeuntersuchungen U₃–U₆ seien unauffällig gewesen. Die Diagnose eines möglichen Kawasaki-Syndroms wurde retrospektiv gestellt. Eine 6 Monate nach der Erkrankung durchgeführte kardiologische Untersuchung (Echokardiographie und EKG) zeigte keinen pathologischen Befund.

Bewertung

Die 4 beschriebenen Fälle traten im Mittel $6,3 \pm 4,5$ Tage (Spannweite 0–11 Tage) nach der RotaTeq®-Impfung auf. Die Diagnose KS wurde in allen Fällen von Experten bestätigt. Als atypisches (inkomplettes) KS (Fall Nr. 1) wurde 1 Fall klassifiziert, 2 Fälle wurden der Kategorie 2 (einige Charakteristika vorhanden, aber Fall unvollständig dokumentiert) und 1 Fall der Kategorie 3 (Fall entspricht nicht exakt der verwendeten Falldefinition und Informationsgehalt der Dokumentation ist ausreichend) zugeordnet (■ Tab. 2).

Bei 3 Patienten trat das KS nach der 2. und bei 1 Patienten nach der 1. Impfdosis auf. 3 Fälle wurden 2008 gemeldet, und zwar innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums, ein Fall 2009. Im ersten Halbjahr 2010 wurde kein KS-Fall nach RotaTeq®-Impfung gemeldet.

Confounder (Störfaktoren) wurden bei allen Fällen beobachtet. Bei 3 Kindern wurden gleichzeitig andere Impfstoffe

verabreicht: Bei Fall 1 erhielt der Säugling gleichzeitig die 2. Dosis eines 7-valenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoffs und die 2. Dosis eines 6-fachen Kombinationsimpfstoffs (DTPa-HBV-IPV/Hib), bei Fall 3 ist die Impfdosis für die gleichzeitig applizierten Impfstoffe unbekannt, bei Fall 4 erhielt der Säugling gleichzeitig die 1. Dosis Pneumokokkenkonjugatimpfstoff und die 1. Dosis des 6-fachen Kombinationsimpfstoffs. Bei 3 Kindern wurden pathogene Mikroorganismen nachgewiesen: Bei Fall 1 war die EBV-Serologie hochpositiv, bei Fall 2 wurde MRSA im Nasensekret und bei Fall 3 *Staphylococcus aureus* im Stuhl festgestellt.

Aus den Berichten der 4 gemeldeten KS-Fälle im zeitlichen Zusammenhang mit einer RotaTeq®-Impfung lässt sich kein eindeutiges Muster hinsichtlich Alter, Geschlecht, Impfdosis und Intervall bis zum Auftreten der UAW erkennen. Bei allen Fällen wurden Confounder festgestellt.

Bei 3 der betroffenen Kinder wurde die gleiche Charge verimpft. Die EMA veranlasste deren Reevaluierung, ohne eine Beanstandung feststellen zu können.

Insgesamt kam in der Altersgruppe von Kindern unter 1 Jahr die UAW *Kawasaki-Syndrom* 22-mal vor (■ Tab. 1), davon 4-mal in zeitlicher Assoziation mit einer RotaTeq®-Impfung, bei den restlichen 18 Patienten waren im Vorfeld folgende Kinderimpfstoffe verabreicht worden: Prevenar® (n=7), Infanrix hexa® (n=6), Priorix® (n=2), Hexavac® (n=1), Infanrix® (n=1) sowie Varilix® (n=1).

Für die 4 deutschen KS-Fälle nach RotaTeq®-Impfung errechneten sich ein PRR von 3,1 (95%-KI: 1,1–9,1; $\chi^2=4,7$; $p=0,0311$) und ein ROR von 3,1 (95%-KI: 1,1–9,2) (■ Tab. 1). Für die übrigen Kinderimpfstoffe wurde kein Signal (entsprechend den Kriterien $PRR > 2$, $\chi^2 > 4$, Mindestfallzahl ≥ 3) detektiert.

Diskussion

Unsere Berechnungen weisen darauf hin, dass der Anteil der Diagnose KS an allen gemeldeten UAW nach Impfung mit RotaTeq® im Vergleich zum Anteil dieser Diagnose an allen gemeldeten UAW für andere Säuglingsimpfstoffe in der Nebenwirkungsdatenbank höher ist. Insofern ist es verständlich, dass die Meldungen

auch in der Fachöffentlichkeit Aufmerksamkeit erregten. Zu beachten ist, dass aus der Häufigkeit von gemeldeten Verdachtsfällen auf eine über das übliche Maß hinausgehende Impfreaktion für einen bestimmten Impfstoff nicht direkt auf das mögliche Risikopotenzial dieser Impfung geschlossen werden kann. Zum einen ist die Anzahl verimpfter Dosen in der Regel nicht bekannt und zum anderen wird die Meldehäufigkeit von der Aufmerksamkeit gegenüber bestimmten Impfungen, z. B. durch Medienberichte, aktuelle Diskussionen über Risikosignale, Publikationen, beeinflusst [20]. Ein Problem ist auch darin begründet, dass die Hintergrundinzidenz für KS bei Kindern unter 5 Jahren und insbesondere bei Säuglingen unter 12 Monaten in Deutschland nicht bekannt ist. Unseres Wissens wurden bis dato keine diesbezüglichen wissenschaftlichen Untersuchungen durchgeführt.

Ein erhöhtes PRR bzw. ROR sind lediglich als Hinweis auf ein mögliches Risikosignal zu werten und lassen keine Aussage zum kausalen Zusammenhang zu [11].

Alle 4 Fälle wurden nach der Änderung der Fachinformation gemeldet. Es ist nicht auszuschließen, dass dies die Aufmerksamkeit der meldenden Ärzte hinsichtlich möglicher Arzneimittelnebenwirkungen nach Impfung mit RotaTeq® und damit auch die Melderate beeinflusst haben könnte. So stieg zwar das PRR in der VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting Systems, Nebenwirkungsdatenbank für Impfstoffe in den USA) für KS in Zusammenhang mit einer RotaTeq®-Impfung nach Änderung der Fachinformation an [16], es wurde aber kein erhöhtes KS-Risiko für Kinder unter 5 Jahren nachgewiesen, da trotz der Erhöhung der Melderate für RotaTeq® seit Änderung der Fachinformation von 0,65 auf $2,78/100.000$ Personenjahre (bei einem Zeitfenster von 30 Tagen nach der Impfung) diese immer noch weit unter der Hintergrundinzidenz in den USA von $9-19/100.000$ Personenjahren lag.

Weder in den US-amerikanischen, den europäischen noch den deutschen Daten lässt sich ein Muster hinsichtlich Alter, Geschlecht und Intervall zwischen Impfung und Auftreten der UAW erkennen. Zudem wurde für einen großen Teil der Patienten mit KS die gleichzeitige Ver-

abreichung anderer Impfstoffe berichtet. Die vorliegenden Surveillance-Daten sprechen daher für einen zeitlichen, nicht jedoch einen ursächlichen Zusammenhang zwischen RotaTeq®-Gabe und Auftreten eines KS.

Darüber hinaus gibt es auf Basis klinischer Studien keinen Hinweis auf Kausalität. In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie nach der Zulassung [10] wurden Daten von 85.150 Säuglingen u. a. auch hinsichtlich des Auftretens von KS nach Verabreichung einer oder mehrerer Dosen RotaTeq® ausgewertet (17.433 Personenjahre Nachbeobachtungszeit). Sowohl in der RotaTeq®-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe, die einen DTPa-Kombinationsimpfstoff erhielt, wurde jeweils lediglich ein durch die Krankenakte bestätigter Fall eines KS beobachtet (relatives Risiko: 0,7; 95%-KI: 0,01–55,6).

Resümee

In der vorliegenden Untersuchung wurden 4 deutsche KS-Fälle rekapituliert, die dem PEI in zeitlichem Zusammenhang mit einer RotaTeq®-Impfung gemeldet wurden. Ein PRR von 3,1 bzw. ein ROR von 3,1 zeigen zwar eine im Vergleich zu anderen Kinderimpfstoffen höhere Zahl von Meldungen für diese UAW. PRR und ROR sind jedoch nur Maße für die Assoziation zwischen Ereignissen und sagen nichts über den kausalen Zusammenhang aus. Bei unbekannter Ätiologie des KS fehlt eine Hypothese für einen Pathomechanismus zwischen Impfung und Auftreten eines KS.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass derzeit kein kausaler Zusammenhang zwischen KS und RotaTeq®-Impfung nachgewiesen werden kann. Vermutlich handelt es sich um ein rein zufälliges zeitliches Zusammentreffen.

Fazit für die Praxis

- Bei Kindern mit Fieber, das länger als 5 Tage andauert und begleitet wird von Exanthem, bilateraler konjunkтивaler Injektion, Veränderungen der Schleimhäute des oberen Respirationstrakts oder zervikaler Adenopathie sollte man immer an ein Kawasaki-Syndrom denken, auch wenn es

sich dabei um einen Säugling unter 6 Monaten handelt.

- Ein frühzeitiger Beginn der Therapie mit ASS und IVIG ist für die Prognose essenziell.

Korrespondenzadresse

Dr. Dr. D. Oberle, MSc.

Referat Pharmakovigilanz S1,
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen
obedo@pei.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akiyama T, Yashiro K (1993) Probable role of *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 152(2):82–92
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2009) Kawasaki-Syndrom und RotaTeq®-Impfung – Möglicher Zusammenhang. *Monatsschr Kinderheilkd* 157:372
3. Bate A, Evans SJ (2009) Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(6):427–436
4. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J et al (2007) Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 150(1):83–90
5. Burns JC, Shimizu C, Gonzalez E et al (2005) Genetic variations in the receptor-ligand pair CCR5 and CCL3L1 are important determinants of susceptibility to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 192(2):344–349
6. Centers of Disease Control and Prevention (2010) Kawasaki syndrome. Centers of Disease Control and Prevention, Clifton Rd, www.cdc.gov/kawasaki/, 22.06.2010
7. Cremer H (1979) Akutes febriles mukokutanenes Lymphadenopathiesyndrom auch in Deutschland? *Padiatr Prax* 21:75–82
8. Cremer HJ (2004) Kawasaki-Syndrom. In: Adam D, Doerr H, Link H (Hrsg) *Die Infektiologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
9. Dolezalova P, Telekesova P, Nemcova D, Hoza J (2004) Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol* 31(11):2295–2299
10. EMA (2010) Zusammenfassung der Merkmale von Rotateq. EMA, London, www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf, letzter Zugriff 26.10.2010
11. Evans SJ, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(6):483–486
12. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL et al (2007) Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 26(5):411–415
13. Hamden A, Alves B, Sheikh A (2002) Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 324(7351):1424–1425
14. Hassler D, Braun R, Doerr H (2005) Kawasaki syndrome: a corona virus infection? *Dtsch Med Wochenschr* 130(7):320
15. Holman RC, Curns AT, Belay ED et al (2005) Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J* 24(5):429–433
16. Hua W, Izurieta HS, Slade B et al (2009) Kawasaki disease after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system 1990–2007. *Pediatr Infect Dis J* 28(11):943–947
17. Jhang WK, Kang MJ, Jin HS et al (2009) The CCR5 (–2135C/T) polymorphism may be associated with the development of Kawasaki disease in Korean children. *J Clin Immunol* 29(1):22–28
18. Kato H, Fujimoto T, Inoue O et al (1983) Variant strain of *Propionibacterium acnes*: a clue to the aetiology of Kawasaki disease. *Lancet* 2(8364):1383–1388
19. Kawasaki T (1967) M.C.L.S. – Clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy* 16:178
20. Keller-Stanislawski B, Hartmann K (2002) Auswertung der Meldungen von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz. *Bundesgesundheitsbl* 45:344–354
21. Lin CY, Chen IC, Cheng TI et al (1992) Virus-like particles with reverse transcriptase activity associated with Kawasaki disease. *J Med Virol* 38(3):175–182
22. Lynch M, Holman RC, Mulligan A et al (2003) Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 22(11):959–963
23. Mores DM, O'Brien RJ (1978) Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis* 137(1):91–93
24. Muso E, Fujiwara H, Yoshida H et al (1993) Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with Kawasaki disease-like coronary aneurysms. *Clin Nephrol* 40(1):7–15
25. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al (2008) Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006. *J Epidemiol* 18(4):167–172
26. Novembre J, Galvani AP, Slatkin M (2005) The geographic spread of the CCR5 Delta32 HIV-resistance allele. *PLoS Biol* 3(11):e339
27. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI (2006) Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 12(2):304–306
28. Paul-Ehrlich-Institut (2010) UAW-Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts. Paul-Ehrlich-Institut, Langen, www.pei.de/db-verdachtsfaelle
29. Raith W, Gamillscheg A, Heinzl B et al (2009) How does the time of diagnosis affect the course of disease in children with Kawasaki syndrome? A retrospective analysis at one center. *Klin Padiatr* 221(2):83–88
30. Reinhardt D (2006) Kawasaki-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 154:872–879
31. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST (2008) Searching for the cause of Kawasaki disease – cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol* 6(5):394–401
32. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST et al (2008) RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One* 3(2):e1582
33. Shinomiya N, Takeda T, Kuratsuji T et al (1987) Variant *Streptococcus sanguis* as an etiological agent of Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 250:571–572
34. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M et al (2006) Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999–2002. *Pediatr Int* 48(4):356–361