

ORIGINALARBEIT

Invaginationsrisiko nach Impfung gegen Rotaviren

Systematisches Review und Metaanalyse

Judith Koch, Thomas Harder, Rüdiger von Kries, Ole Wichmann

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat 2013 die Rotavirusimpfung (RV-Impfung) für alle Säuglinge empfohlen und auf ein leicht erhöhtes Risiko für Invaginationen hingewiesen. Invaginationen sind potenziell lebensbedrohlich. Seit der Empfehlung wurden Beobachtungsstudien im „self-controlled case series (SCCS)“-Design publiziert, das zur Untersuchung seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen besonders geeignet ist.

Methode: Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach SCCS-Studien zum Invaginationsrisiko nach RV-Impfung durchgeführt. Relative Risiken (RR) nach den Impfstoffdosen wurden in einer Metaanalyse zusammengefasst und attributable Risiken (AR) berechnet.

Ergebnisse: Von initial 16 identifizierten Studien wurden 10 Studien mit überwiegend geringem Verzerrungsrisiko in der Analyse berücksichtigt. Das RR für Invaginationen 1–7 Tage nach der 1. Dosis betrug 5,71 (95%-Konfidenzintervall: [4,50; 7,25]), nach der 2. Dosis 1,69 [1,33; 2,14] und nach der 3. Dosis 1,14 [0,75; 1,74]. Das AR ergab im empfohlenen Impfalter 1,7 [1,1; 2,7] beziehungsweise 0,25 [0,16; 0,40] zusätzliche Invaginationen pro 100 000 geimpfte Kinder nach der 1. beziehungsweise 2. Dosis. Werden Säuglinge im Alter > 3 Monate geimpft, erhöht sich das AR auf 5,6 [4,3; 7,2]/100 000 nach der 1. Dosis beziehungsweise auf 0,81 [0,63; 1,06]/100 000 nach der 2. Dosis.

Schlussfolgerung: Die RV-Impfung ist 1–7 Tage nach der 1. Dosis mit einem deutlich erhöhten RR für Invaginationen und mit einem geringfügig erhöhten AR assoziiert. Ärzte sollten entsprechend der STIKO-Empfehlung mit der Impfserie im Alter von 6–12 Wochen beginnen, weil später das Invaginationsrisiko zunimmt. Zur Zeit erhalten nach Krankenhausabrechnungsdaten noch 11,2 % der Säuglinge die 1. Impfstoffdosis im Alter > 3 Monaten. Die Eltern der Impflinge sollten für mögliche Anzeichen einer Invagination (kolikartige Schmerzen, galliges Erbrechen und himbeergeleertiger Stuhl) sensibilisiert werden.

► Zitierweise

Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O: The risk of intussusception after rotavirus vaccination—a systematic literature review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 255–62. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0255

Rotaviren (RV) sind die häufigsten Erreger von Durchfallerkrankungen im Säuglings- und Kleinkindalter (1). Die Symptomatik der RV-Gastroenteritis (RVGE) wird durch eine wässrige nichtblutige Diarrhö mit Erbrechen und Fieber von 4–7 Tagen Dauer bestimmt. Nach internationalen Schätzungen sterben infolge einer RV-Infektion weltweit jährlich 453 000 Kinder im Alter < 5 Jahren (2). In Deutschland war die RVGE vor Einführung der Impfung die häufigste meldepflichtige Erkrankung bei < 5-Jährigen, wobei die höchsten jährlichen Inzidenzen bei < 2-Jährigen (1 850/100 000) gemessen wurden (3). Aufgrund des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes ist häufig eine stationäre Aufnahme zur Substitutionsbehandlung erforderlich; die Hospitalisationsrate im Kleinkindalter < 5 Jahre beträgt unter den nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten Fällen etwa 50 % (3).

Seit Juni 2006 sind in Deutschland zwei RV-Impfstoffe (RV1 [monovalent], RV5 [pentavalent]) der zweiten Generation verfügbar. Es handelt sich um orale Lebendimpfstoffe, die für die aktive Immunisierung von Säuglingen zur Prävention schwerer RV-Erkrankungen eingesetzt werden. Nach Auswertung der Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) in der KV-Impfsurveillance betrug die RV-Impfquote 2015 > 70 % und zeigt einen ansteigenden Trend im Vergleich zum Vorjahr (Thorsten Rieck, Robert Koch-Institut, persönliche Mitteilung) (4).

Die RV-Impfung besteht je nach Impfstoff aus 2 Dosen (RV1) beziehungsweise 3 Dosen (RV5), die ab dem Alter von 6 Wochen in 4-wöchigem Abstand gegeben werden sollen. Die RV1-Impfserie sollte vorzugsweise vor dem Alter von 16 Wochen verabreicht werden, muss aber nach Fachinformation auf jeden Fall bis zum Alter von 24 Wochen abgeschlossen sein (5). Die RV5-Impfserie sollte spätestens in der 11. Lebenswoche begonnen werden und vorzugsweise bis zur Vollendung der 20. beziehungsweise 22. Lebenswoche abgeschlossen sein, spätestens jedoch bis zur Vollendung der 32. Lebenswoche (6).

Eine Invagination ist ein seltenes, aber potenziell lebensbedrohliches Ereignis und die häufigste Ursache für einen Ileus im Säuglingsalter. Meist treten Invaginationen idiopathisch auf. Aber auch eine vermehrte Darmmotilität im Rahmen von Virusinfektionen wird

Robert Koch-Institut, Berlin, Fachgebiet Impfprävention: Dr. med. Koch, Dr. med. Harder, PD Dr. med. Wichmann

Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität, München: Prof. Dr. med. von Kries

als Ursache vermutet (7). Daten zur Hintergrundinzidenz der Invaginationen für Deutschland liegen aus der Zeit vor der RV-Impfung vor. Die jährliche Inzidenz wird in Deutschland bei < 1-jährigen Kindern auf 61,7/100 000 (95%-Konfidenzintervall: [54,5; 70,1]) geschätzt. Die Inzidenz innerhalb des ersten Lebensjahres variiert stark und steigt mit zunehmendem Alter deutlich an: von 19,2/100 000 [12,5; 30,4] in den ersten 3 Lebensmonaten auf 98,5/100 000 [80,9; 120,6] im Alter von 6–8 Monaten (8).

Da die erste Generation einer 1998 in den USA zugelassenen RV-Vakzine mit einem 37-fach erhöhten Invaginationrisiko assoziiert war und 9 Monate nach Zulassung vom Markt genommen wurde, wurde bei der Sicherheitsbeurteilung der RV-Impfstoffe der zweiten Generation das Invaginationrisiko detailliert untersucht (9, 10). Für keinen der beiden aktuell verfügbaren Impfstoffe konnte in den umfangreichen Zulassungsstudien eine Assoziation mit dem Auftreten einer Invagination nachgewiesen werden (11, 12). Die Studien waren jedoch nicht dafür konzipiert, Ereignisse festzustellen, die mit einer Wahrscheinlichkeit < 1/50 000 auftreten. Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat die RV-Impfung von Säuglingen im August 2013 öffentlich empfohlen. Auf Basis der damals vorliegenden Daten aus Beobachtungsstudien wurde das Risiko unabhängig vom Impfstoff auf 1–2 zusätzliche Invaginationen pro 100 000 geimpfte Säuglinge geschätzt (13–22). Die STIKO weist explizit darauf hin, dass die Impfung mit einem geringfügig erhöhten Invaginationrisiko innerhalb der ersten Woche nach der ersten Impfstoffdosis assoziiert ist. In Anbetracht der hohen Zahl an RV-assoziierten Hospitalisierungen bei jungen Kindern überwiegt jedoch der Nutzen der Impfung dieses Risiko. Da auf Basis verfügbarer Daten zu vermuten war, dass das Invaginationrisiko mit dem Impfalter der Säuglinge ansteigt, empfiehlt die STIKO, die Impfserie frühzeitig zu beginnen und rechtzeitig abzuschließen.

Seit der STIKO-Empfehlung wurden weitere Beobachtungsstudien publiziert, insbesondere in dem wenig für Verzerrungen anfälligen „self-controlled case series (SCCS)“-Design (*eKasten 1*). Unser Ziel war, die der Empfehlung zugrunde liegende Einschätzung des Invaginationrisikos anhand der neuen Daten aus den SCCS-Studien unter Berücksichtigung verschiedener Impfzeitpunkte und Risikointervalle zu überprüfen. Dazu wurde eine systematische Übersichtsarbeit zur Klärung der folgenden Primärfragen durchgeführt:

- Wie hoch ist – im Vergleich zur Situation ohne Impfung – das relative Risiko (RR) für eine Invagination nach RV-Impfung?
- Unterscheidet sich das RR nach der 1. Impfstoffdosis von demjenigen nach der 2. beziehungsweise 3. Impfstoffdosis?
- Wie hoch ist das attributable (das der Impfung zuzuschreibende) Risiko? Diese Messzahl erlaubt es, die absolute Risikoerhöhung durch die Impfung zu beschreiben.

Methoden

Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde nach den Vorgaben des PRISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt (23). Es wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SciSearch, GLOBAL Health und BIOSIS Previews durchsucht (letzte Suche: 04. 07. 2016). Das PRISMA-Flussdiagramm ist in *eGrafik 1* dargestellt, die Suchstrategie in *eKasten 2*.

Studienselektion

Die Einschlusskriterien wurden unter Berücksichtigung der PICO-Frage (Patientengruppe, Intervention, Kontrollgruppe, Endpunkt) vor Studienbeginn festgelegt:

- Patientengruppe: Säuglinge im 1. Lebensjahr
- Intervention: Impfung mit zugelassenem RV-Impfstoff
- Kontrollgruppe: Zeitraum außerhalb der Risikoperiode
- Endpunkt: Invagination unter Berücksichtigung der Kriterien der Brighon-Collaboration (24).

In die systematische Übersichtsarbeit wurden a priori nur Studien im SCCS-Design eingeschlossen, das zur Untersuchung von seltenen Ereignissen entwickelt wurde (Details zum Studiendesign in *eKasten 1*) (25).

Berechnung des attributablen Risikos

Basierend auf der jährlichen altersspezifischen Hintergrundinzidenz für Invaginationen pro 100 000 Säuglinge in Deutschland (8) wurde die Zahl der Invaginationen ermittelt, die gewöhnlich innerhalb des Risikozeitraums von 7 Tagen in einer Geburtskohorte (hier 2014) auftreten würde. Die Berechnungen wurden für eine Lebenswoche im Alter < 3 Monaten und eine Woche im Alter \geq 3 Monaten durchgeführt. Diese Zahl wurde mit dem ermittelten RR für die jeweilige Impfdosis multipliziert. Das der Impfung zuzuschreibende Risiko wurde berechnet, indem die Zahl der wöchentlich auftretenden Hintergrundfälle der Geburtskohorte von diesem Wert abgezogen wurde. Das attributable Risiko wurde für verschiedene Impfzeiträume nach der 1. und 2. Impfstoffdosis berechnet.

Ergebnisse

Die Recherche erbrachte 25 Treffer; eine zusätzlich relevante Studie wurde beim Screening der Vollpublikationen und Reviews identifiziert. Das Screening der Titel und Abstracts führte zur Identifizierung von 16 potenziell relevanten Publikationen. Die Einschlusskriterien für die Metaanalyse erfüllten 10 der 16 Studien (*Tabelle 1*) (18, 26–34). Die Publikationen und das Abstract, die im Rahmen des Volltextscreenings nicht berücksichtigt wurden, sind unter e2–e7 aufgeführt. Aus der Studie von Patel et al. (18) wurden ausschließlich Daten aus Mexiko berücksichtigt, wohingegen auf die Ergebnisse zu Brasilien verzichtet wurde, da in Brasilien die orale Polio-Vakzine (OPV) parallel mit der 1. RV-Impfdosis verabreicht wurde. Die parallele

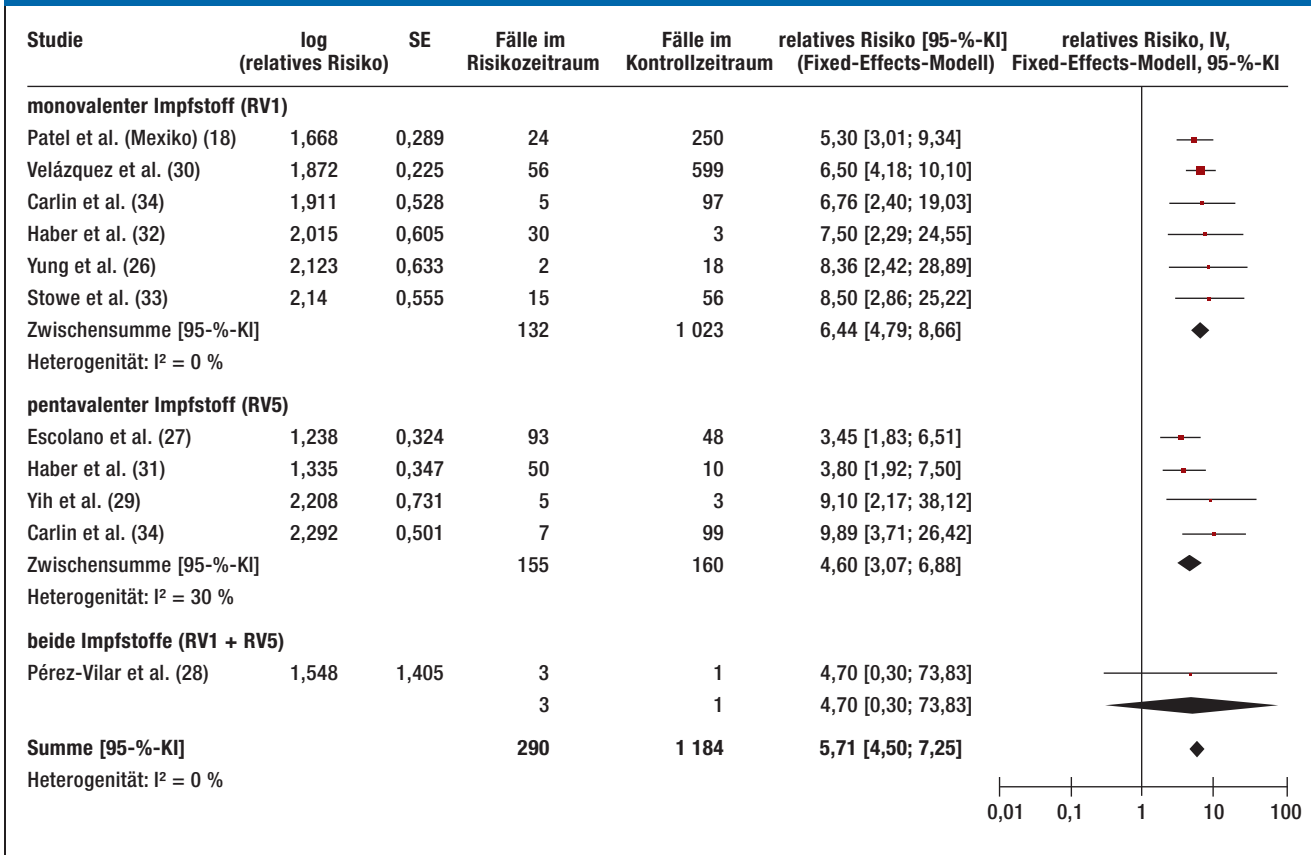
TABELLE 1

Studien zum Invaginationsrisiko, die im systematischen Review identifiziert und in der Metaanalyse berücksichtigt wurden

Autor (Quelle)	Datenquelle	Land und Studienzeitraum	Impfstoff	Falldefinition ¹	Risikozeitraum nach Impfung ²	Kontrollzeitraum	Hinweise zum Alter bei Impfung
Carlin et al. (SCCS) (34)	retrospektive Analyse von Krankenhausentlassungsdaten	Australien 07/2007–06/2010	RV1/RV5	< 12 Monate alte hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination	1–7 Tage	Zeitraum vor Impfung und > 21 Tage nach Impfung	Sensitivitätsanalyse zeigt, dass das Invaginationsrisiko niedriger ist, wenn die Analyse auf Säuglinge beschränkt wird, die zum Zeitpunkt der Impfung < 12 Wochen alt waren
Escalano et al. (SCCS) (27)	Spontanberichte von Invaginationsfällen nach RV-Impfung an den Hersteller	weltweit – USA (72 %) – Deutschland (6,2 %) – Israel (5,0 %) – Australien (4,6 %) – Japan (3,8 %) bis 05/2014	RV5	Invaginationen im Zeitraum von 30 Tagen nach RV5-Impfung ⁴	3–7 Tage	0–2 Tage nach Impfung	Altersmedian in Wochen (Spanne): – Dosis 1: 9 (3–25) – Dosis 2: 17 (8–34) – Dosis 3: 26 (13–78)
Haber et al. (SCRI) (31)	retrospektive Analyse der UAW-Datenbank	USA 02/2006–04/2012	RV5	Fälle von Invaginationen nach RV-Impfung	3–6 Tage	0–2 Tage nach Impfung	Durchschnittsalter in Wochen: – Dosis 1: 10,3 – Dosis 2: 19,3 – Dosis 3: 27,0
Haber et al. (SCRI) (32)	retrospektive Analyse der UAW-Datenbank	USA 04/2008–04/2014	RV1	Fälle von Invaginationen nach RV-Impfung	3–6 Tage	0–2 Tage nach Impfung	Mittelwert in Wochen: – Dosis 1: 10,4 – Dosis 2: 19,1
Patel et al. (SCCS) (18) ³	prospektive aktive Surveillance in 16 Krankenhäusern	Mexiko 08/2007–08/2010	RV1	6–35 Wochen alte hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination	1–7 Tage	Zeitraum > 21 Tage nach Impfung	Altersmedian bei der 1. Impfung: 9 Wochen (Spanne: 4–34) (13 % waren > 14 Wochen alt)
Pérez-Villar et al. (SCCS) (28)	retrospektive Analyse von Krankenhausentlassungsdaten	Spanien 01/2007–12/2011	RV1 + RV5	6–42 Wochen alte hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination ⁴	1–7 Tage	22–42 Tage nach Impfung	–
Stowe et al. (SCCS) (33)	retrospektive Analyse von Krankenhausentlassungsdaten	England 03/2013–10/2014	RV1	hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination im Alter von 42–183 Tagen ⁵	1–7 Tage	Zeitraum > 21 Tage nach Impfung	–
Velázquez et al. (SCCS) (30)	prospektive aktive Surveillance in 221 Krankenhäusern	Mexiko 01/2008–10/2010	RV1	< 1 Jahr alte hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination	1–7 Tage	> 31 Tage nach Impfung bis zum Alter < 12 Monate	18,2 % erhielten die 1. Dosis nach der oberen empfohlenen Altersgrenze > 16 Wochen
Yih et al. (SCRI) (29)	retrospektive Analyse von Krankenversicherungsdaten	USA 01/2004–09/2011	RV1 + RV5	hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination im Alter von 5–36,9 Wochen	1–7 Tage	22–42 Tage nach Impfung	2 der 5 Säuglinge bekamen die 1. Dosis im Alter > 12 Wochen (15 und 17 Wochen)
Yung et al. (SCCS) (26)	retrospektive Analyse von Krankenhausentlassungsdaten	Singapur 10/2005–09/2012	RV1	< 12 Monate alte hospitalisierte Säuglinge mit diagnostizierter Invagination	1–7 Tage	Zeitraum vor der Impfung und > 21 Tage nach Impfung	19 der 20 Säuglinge bekamen die 1. Dosis im Alter > 12 Wochen und davon 6 im Alter > 14 Wochen

RV, Rotaviren; RV1, Rotarix; RV5, RotaTeq; SCCS, „self-controlled case series“; SCRI, „self-controlled risk interval“; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen
¹ soweit nicht anders angegeben, Diagnose der Invagination nach Brighton-Klassifikation (24) Level 1 (* Level nicht berichtet; ² Level 1 und 2); ³ in den meisten Studien wurden weitere Risikozeiträume untersucht;
⁴ Daten aus Brasilien wegen Koadministration mit oraler Polio-Impfung nicht berücksichtigt

GRAFIK 1



Invaginationsrisiko innerhalb von 7 Tagen nach der 1. Impfstoffdosis
95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; IV, inverse Varianz; SE, Standardfehler

Gabe der beiden Lebendimpfstoffe scheint die Immunität des RV-Impfstoffs herabzusetzen und daher auch das mögliche Invaginationsrisiko zu verschleiern (35).

Studiencharakteristika

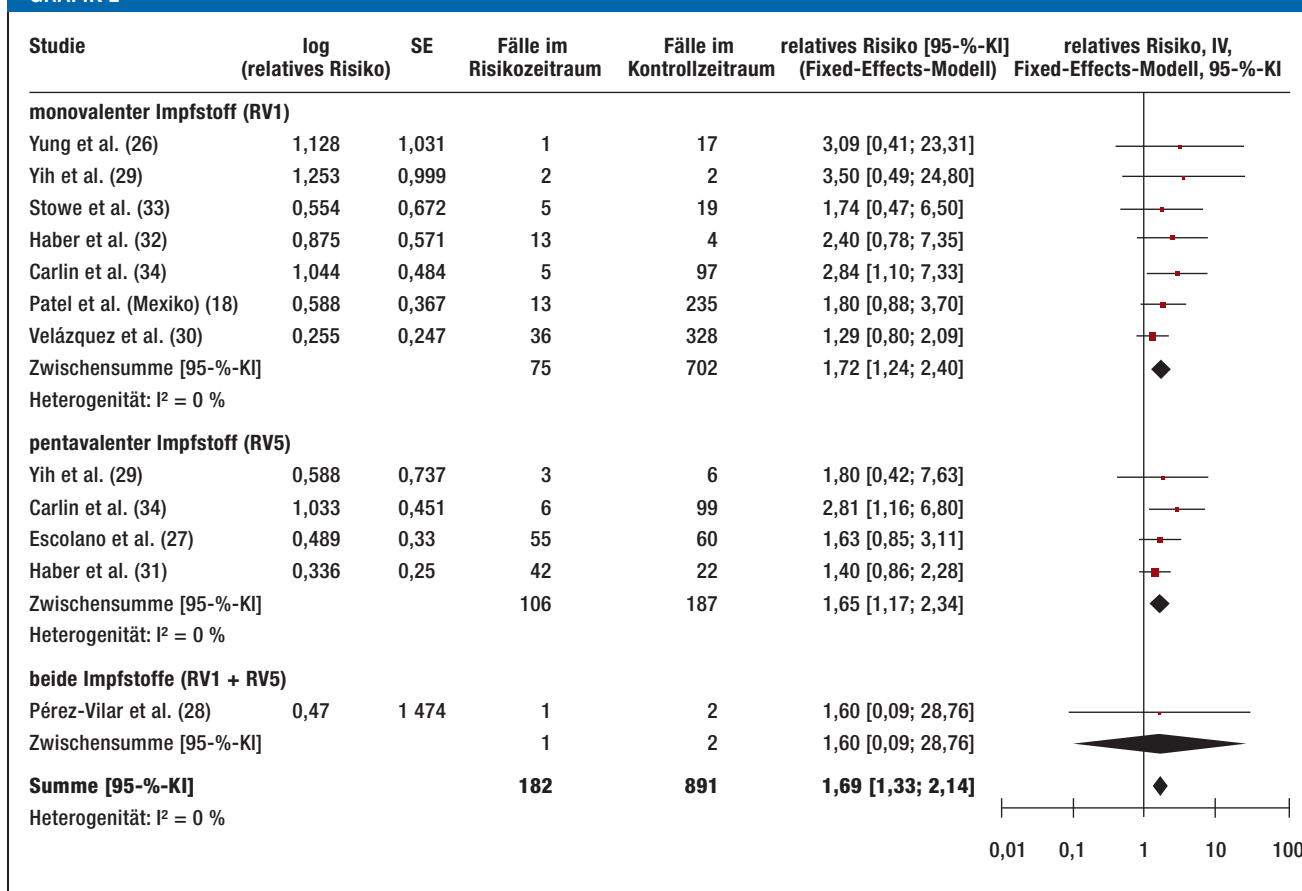
Von den eingeschlossenen 10 Studien lieferten 7 Daten zum Invaginationsrisiko nach RV1-Impfung (18, 26, 29, 30, 32–34) und 4 nach RV5-Impfung (27, 29, 31, 34). Eine Studie berichtete ausschließlich über die Ergebnisse für beide Impfstoffe zusammen (28). In den RV1-Studien wurden die Risikoinzidenzen für die Risikozeiträume nach der 1. und 2. Impfstoffdosis berechnet und in den RV5-Studien für die Zeiträume nach der 1., 2. und 3. Impfstoffdosis. Nur für eine RV1-Studie wurde aufgrund der geringen Fallzahl ausschließlich die Risikoinzidenz für den Zeitraum nach der 2. Dosis präsentiert (29). Die Definition der Risikozeiträume variierte zwischen den Studien: 1–7 beziehungsweise 3–7 Tage; 8–14 beziehungsweise 8–21 Tage; 15–21 Tage nach Impfung. Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse für den Risikozeitraum von bis zu 7 Tagen berichtet, da in 5 von 7 Studien, die die ersten 7 Tage nicht einschlossen, kein erhöhtes Risiko nachgewiesen wurde (18, 26–29, 33, 34). Als Datenquellen wurden Krankenhausentlassungsdaten (5 Studien), Daten aus der Surveillance uner-

wünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) (2 Studien), Daten aus der prospektiven aktiven Surveillance in Krankenhäusern (2 Studien) und Daten von einem Hersteller zu Spontanberichten von Invaginationsfällen nach RV5-Impfung (1 Studie) genutzt (Tabelle 1). Die Studien wurden in den USA, Australien, Mexiko, Singapur, England und Spanien durchgeführt. Eine Studie berücksichtigte Daten aus mehreren Ländern (USA, Australien, Deutschland, Japan, Israel). Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 4,7 Jahre (Median: 5,0 Jahre; Spanne: 1,5–7,5 Jahre). In 7 von 10 Studien erfüllten die Invaginationsdiagnosen der eingeschlossenen Fälle die Stufe 1 der Brighton-Kriterien (24). Sechs Studien wiesen ein geringes, vier ein moderates Verzerrungsrisiko auf (Details dazu in der eTabelle).

Relatives Invaginationsrisiko nach RV-Impfung

Grafiken 1 und 2 zeigen relative Risiken und gepoolte Schätzer aus der Metaanalyse für die RV1- und die RV5-Studien sowie für alle Studien zusammen. Das RR 1–7 Tage nach der 1. Impfstoffdosis (Grafik 1) reicht für RV1 von 5,3 bis 8,5 und für RV5 von 3,5 bis 9,9, jeweils bei geringer Heterogenität (RV1: I² = 0 %; RV5: I² = 30 %). Der gepoolte Schätzer des RR nach der 1. Impfstoffdosis betrug 5,71 [4,5; 7,25].

GRAFIK 2



Invaginationsrisiko innerhalb von 7 Tagen nach der 2. Impfstoffdosis

95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; IV, inverse Varianz; SE, Standardfehler

Das RR 1–7 Tage nach der 2. Impfstoffdosis (*Grafik 2*) reicht für RV1 von 1,29 bis 3,50 und für RV5 von 1,40 bis 2,81, wobei keine Heterogenität vorlag (RV1: I² = 0 %; RV5: I² = 0 %). Der gepoolte Schätzer des RR nach der 2. Impfstoffdosis betrug 1,69 [1,33; 2,14].

Da nur RV5 im 3-Dosenschema verabreicht wird, wurde das Invaginationsrisiko nach der 3. Impfstoffdosis ausschließlich für diesen Impfstoff untersucht. Das RR innerhalb 1–7 Tage nach der 3. Dosis für RV5 reicht von 0,75 bis 1,74, bei geringer Heterogenität (I² = 13 %) (*eGrafik 2*). Der gepoolte Schätzer des RR nach der 3. RV5-Impfstoffdosis betrug 1,14 [0,75; 1,74].

Die Subgruppenanalyse, die die Daten der SCCS-Studien mit den Daten der „self-controlled risk intervall (SCRI)“-Studien verglich, lieferte nahezu übereinstimmende Ergebnisse (*eGrafik 3*). Der gepoolte Schätzer des RR nach der 1. Dosis betrug für die SCCS-Studien 5,71 [4,47; 7,28] und für die SCRI-Studien 4,98 [2,89; 8,59]. Für die 2. Dosis lag der gepoolte Schätzer in SCCS-Studien bei 1,73 [1,29; 2,31] und in SCRI-Studien bei 1,61 [1,06; 2,44].

Bewertung der Evidenzqualität

Die Qualität der Evidenz für das Invaginationsrisiko nach der 1. Impfstoffdosis wurde entsprechend der

GRADE-Methodik als „hoch“ eingestuft. Grundlage hierfür war die Einschätzung, dass bei Vorliegen eines insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzials eine Hochstufung der Evidenzqualität anhand des Kriteriums „sehr starke Assoziation“ um zwei Stufen von initial „niedrig“ auf „hoch“ erfolgen kann.

Attributables Invaginationsrisiko nach RV-Impfung

Das attributable Invaginationsrisiko ist altersabhängig (*Tabelle 2*). So treten nach der 1. Impfstoffdosis bei zeitgerechter Gabe (Alter < 3 Monate) 1,7 [1,1; 2,7] zusätzliche Invaginationen pro 100 000 geimpfte Säuglinge auf, während bei Gabe im Alter ≥ 3 Monate 5,6 [4,3; 7,2] zusätzliche Invaginationen auftreten. Im Alter < 3 Monate treten nach der 2. Impfstoffdosis 0,25 [0,16; 0,4] zusätzliche Invaginationen pro 100 000 Säuglinge auf, während es bei Gabe im Alter ≥ 3 Monate 0,81 [0,63; 1,06] sind.

Diskussion

Die vorgestellte systematische Übersichtsarbeit bestätigt, dass das Risiko für Invagination 1–7 Tage nach der RV-Impfung erhöht ist. Dies gilt insbesondere für den Zeitraum nach der 1. Impfstoffdosis. Erfolgt diese Impfung innerhalb des von der STIKO empfohlenen Alters

TABELLE 2

Attributables Risiko der Rotaviren-Impfung nach Alter bei Impfung (unter Berücksichtigung der altersspezifischen Hintergrundinzidenz für Invaginationen in Deutschland)

		< 3 Monate	≥ 3 Monate
Hintergrundinzidenz der Invaginationen/100 000 Säuglinge*		19,2 [12,5; 30,4]	61,4 [48,0; 79,4]
attributables Invaginationsrisiko der RV-Impfung/100 000 geimpfte Säuglinge	1. Impfdosis	1,7 [1,1; 2,7]	5,6 [4,3; 7,2]
	2. Impfdosis	0,25 [0,16; 0,4]	0,81 [0,63; 1,06]

95-%-Konfidenzintervalle in Klammern
*basierend auf der Studie von Weiß et al. (8)

< 12 Wochen, bedeutet dies, dass circa jedes 50 000. geimpfte Kind eine Invagination infolge der RV-Impfung erleiden kann. Erfolgt die 1. Impfung verspätet, ist es jedes 20 000. geimpfte Kind. Die Risikoerhöhung nach der 2. Impfung ist hingegen deutlich niedriger. Somit bestätigen Analysen der aktuellen SCCS-Studien die der STIKO-Empfehlung zugrunde liegenden Risikoerschätzungen für die RV-Impfung.

Unabhängig vom verwendeten Studiendesign (SCCS oder SCRI), dem verwendeten Impfstoff und dem Studienort liefert die Analyse sehr homogene Ergebnisse. Das Risiko für Invaginationen 1–7 Tage nach der 1. Impfstoffdosis ist demnach 5,7-fach und nach der 2. Impfstoffdosis 1,7-fach erhöht. Kein erhöhtes Risiko besteht nach der 3. RV5-Impfstoffdosis.

Ein RR von 5,7 erscheint auf den ersten Blick hoch. Für die Beratung von Eltern in der Impfsprechstunde ist es jedoch wichtig herauszuheben, um wie viel sich das individuelle Invaginationsrisiko durch die RV-Impfung absolut erhöht. Ohne RV-Impfung erkrankt innerhalb der ersten 3 Lebensmonate jedes 5 208. Kind an einer Invagination, während mit RV-Impfung jedes 4 785. Kind erkrankt. Bei rechtzeitiger Impfung ist das absolute Risiko demnach nur marginal erhöht.

Insgesamt ist dieses Risiko deutlich niedriger als das altersspezifische Invaginationsrisiko bei Kindern im Alter > 3 Monaten ohne Impfung (jedes 1 629. Kind). Wird in diesem Alter die 1. RV-Impfstoffdosis gegeben, erhöht sich das bereits ohne Impfung hohe Risiko deutlich und jedes 1 493. Kind erkrankt an einer Invagination. Deshalb sollte die 1. RV-Impfung unbedingt innerhalb der ersten 3 Lebensmonate erfolgen. Basierend auf Daten der KV-Impfsurveillance erhalten zurzeit in Deutschland nach Krankenkassenabrechnungsdaten für den Geburtsjahrgang 2014 noch zu viele Kinder (11,2 %) die 1. Impfstoffdosis im Alter > 3 Monaten (Thorsten Rieck, Robert Koch-Institut, persönliche Mitteilung) (36).

Die Krankenhausentlassungsdaten zu den jährlichen Invaginationsfällen im Säuglingsalter zeigen (eGrafik 4), dass weder nach Zulassung der Impfstoffe 2006 noch nach Inkrafttreten der STIKO-Impfempfehlung 2012 bei nahezu gleichbleibender Größe der Geburtskohorte ein Anstieg der Invaginationen zu verzeichnen ist, obwohl die RV-Impfquoten seit 2006 kontinuierlich angestiegen sind (37). Dies belegt, dass das in einem

kurzen Zeitfenster nach Impfung erhöhte Invaginationsrisiko keinen messbaren Einfluss auf die Häufigkeit der Invagination bei Kindern in Deutschland hat. Dem gegenüber steht der Nutzen der RV-Impfung. In einer Impact-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Anteil der RV-bedingten Hospitalisierungen durch die Impfung statistisch signifikant um 25–36 % zurückgegangen ist (37).

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit ist die erste, die alle bisher publizierten Daten zu beiden am Markt befindlichen Impfstoffen analysiert, die mithilfe der SCCS, dem am besten hierfür geeigneten Studientyp, erhoben wurden. Die sehr homogenen Studienschätzer, die Robustheit der gepoolten Schätzer in Subgruppenanalysen sowie das Vorliegen einer negativen Dosis-Wirkungs-Beziehung unterstützen die Einschätzung, dass es sich um Evidenz von hoher Qualität handelt.

Limitationen

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Berechnung des attributablen Risikos (AR) durch Übertragung der Ergebnisse aus den SCCS auf das Kohortensetting der deutschen Bevölkerung erfolgte. Dies könnte zu einer Verzerrung der AR führen, allerdings sind das Ausmaß und die Richtung dieses Fehlers kaum abschätzbar.

Fazit

Der impfende Arzt sollte die Impfserie – wie von der STIKO empfohlen – rechtzeitig im Alter von 6–12 Wochen beginnen und die Eltern der geimpften Säuglinge darüber aufklären, dass die RV-Impfung mit einem leicht erhöhten Invaginationsrisiko assoziiert ist. Die Invagination ist ein intestinaler Notfall und die häufigste Ursache für ein akutes Abdomens bei Säuglingen. Kinder mit einem Invaginationsileus bedürfen einer unverzüglichen Diagnostik und Therapie. Die Therapie, die meist konservativ erfolgt, ist wichtig, da ein zügiges Vorgehen mit einer hohen Erfolgschance (80–90 %) und sehr guter Prognose einhergeht; tödliche Verläufe sind eine Ausnahme (38). Falls der Säugling in den 7 Tagen nach der Impfung Symptome entwickelt, die auf eine Invagination hindeuten könnten (zum Beispiel kolikartige Bauchschmerzen, galliges Erbrechen, himbeergeleeartige Stühle), sollte das Kind umgehend ärztlich vorgestellt werden.

KERNAUSSAGEN

- Die durch Rotaviren (RV) ausgelöste Gastroenteritis war vor Einführung der Impfung in Deutschland die häufigste meldepflichtige Erkrankung bei Kindern im Alter von < 5 Jahren. Die Ständige Impfkommission hat die RV-Impfung 2013 für Säuglinge empfohlen und auf ein leicht erhöhtes Invaginationsrisiko hingewiesen.
- Die Metaanalyse bestätigt, dass das Invaginationsrisiko in den ersten 7 Tagen nach den ersten beiden Dosen der RV-Impfung erhöht ist. Der gepoolte Schätzer für das relative Risiko beträgt 5,71 nach der 1. Dosis und 1,69 nach der 2. Dosis.
- Das attributable Risiko der RV-Impfung ist altersabhängig. Bei Impfung < 3 Monaten sind 1–3 zusätzliche Invaginationen/100 000 zu erwarten, bei Impfung oberhalb des empfohlenen Alters 4–8/100 000.
- Das absolute Risiko einer Invagination wird durch die rechtzeitige Impfung nur marginal erhöht. Ohne Impfung erkrankt in den ersten 3 Lebensmonaten jedes 5 208. Kind, mit Impfung jedes 4 785. Kind an einer Invagination.
- Die empfohlenen Impfzeiträume sollten eingehalten werden, um das Risiko für eine Invagination gering zu halten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 18. 7. 2016, revidierte Fassung angenommen: 3. 1. 2017

LITERATUR

1. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304–6.
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD: 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: 136–41.
3. 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: 112–7.
4. Rieck T, Feig M, Eckmanns T, et al.: Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother*; 10: 476–84.
5. European Medicines Agency: Rotarix. Scientific discussion, 11 September 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000639/WC500054589.pdf (last accessed on 29 March 2017).
6. European Medicines Agency: RotaTeq. Scientific discussion, 21 September 2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000669/WC500054183.pdf (last accessed on 9 January 2017).
7. Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al.: Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 2006; 149: 452–60.
8. Weiß S, Streg 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: 419–23.
9. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al.: Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 410–6.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Intussusception among recipients of rotavirus vaccine, United States, 1998–1999. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 1999; 48: 577–81.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq (TM) vaccination, United States, February 1, 2006 – February 15, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2007; 56: 218–22.
16. Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, Wang FT, Wong J, Seeger JD: Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 292–6.
17. 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: 1206–12.
18. 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: 2283–92.
19. 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: 3061–6.
20. Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration: Rotavirus vaccination and risk of intussusception. www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-110225.htm (last accessed on 8 February 2017).
21. Escolano S, Farrington CP, Hill C, Tubert-Bitter P: Intussusception after rotavirus vaccination—spontaneous reports. *N Engl J Med* 2011; 365: 2139.
22. Oberle D, Jenke AC, von Kries R, Keller-Stanislawski B: [Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception?] *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2014; 57: 234–41.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
24. Bines JE, Kohl KS, Forster J, 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: 569–74.
25. Weldeselassie YG, Whitaker HJ, Farrington CP: Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 1805–17.
26. Yung CF, Chan SP, Soh S, Tan A, Thoon KC: Intussusception and monovalent rotavirus vaccination in singapore: selfcontrolled case series and risk-benefit study. *J Pediatr* 2015; 167: 163–8.
27. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P: Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine* 2015; 33: 1017–20.

28. Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Puig-Barberà J, Gil-Prieto R, Romio S: Intussusception following rotavirus vaccination in the Valencia region, Spain. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 1848–52.
29. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al.: Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *New Engl J Med* 2014; 370: 503–12.
30. Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, et al.: Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 736–44.
31. Haber P, Patel M, Pan Y, et al.: Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006–2012. *Pediatrics* 2013; 131: 1042–9.
32. Haber P, Parashar UD, Haber M, DeStefano F: Intussusception after monovalent rotavirus vaccine—United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008–2014. *Vaccine* 2015; 33: 4873–7.
33. Stowe J, Andrews N, Ladhani S, Miller E: The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: a self-controlled case-series evaluation. *Vaccine* 2016; 34: 3684–9.
34. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al.: Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia’s National Immunization Program. *CID* 2013; 57: 1427–34.
35. Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al.: Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 874–80.
36. Rieck T, Feig M, Wichmann O, Siedler A: Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten der Rotavirus-, Masern-, HPV- und Influenza-Impfung in Deutschland. *Epid Bull* 2017; 1: 1–12.
37. Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, Oberle D, Keller-Stanislowski B, Wichmann O: Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 1407–15.
38. Gfroerer S, Fiegel H, Rolle U: Invagination. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 157: 917–24.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Judith Koch
Robert Koch-Institut, Impfprävention
Seestraße 10, 13353 Berlin
KochJ@rki.de

Zitierweise

Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O: The risk of intussusception after rotavirus vaccination—a systematic literature review and meta-analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 255–62. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0255

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

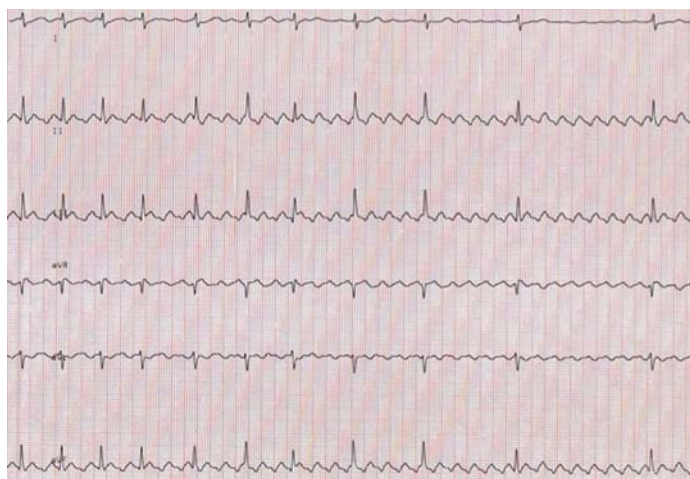
Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1517 oder über QR-Code

eGrafiken, eTabellen und eKästen:
www.aerzteblatt.de/17m0255 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Sägezahnwellen – Vorhofflattern beim Frühgeborenen



Wir berichten über ein Frühgeborenes (Geburtsgewicht 2 795 g), das in der 34+3 Schwangerschaftswoche aufgrund intermittierender intrauteriner Tachykardien (Herzfrequenzen um 190–200/min) durch Kaiserschnitt geboren wurde. Postnatale Adaptation (Apgar-Test 7/8/9) sowie Blutbild und klinische Chemie waren unauffällig. 15 Minuten nach der Geburt wurde das Neugeborene zunehmend kardiopulmonal instabil und bedurfte der Intubation und katecholaminergen Kreislaufunterstützung. In der Echokardiographie zeigte sich eine hypertrophe Kardiomyopathie des linken Ventrikels sowie eine Stauung der Lebervenen und Vena cava inferior. Das EKG ergab den Verdacht auf ein Vorhofflattern. Unter Reanimationsbereitschaft konnte dieses durch Adenonsingabe demaskiert und mit Hilfe der Kardioversion (2 Joule) erfolgreich ein anhaltender Sinusrhythmus etabliert werden. Im Folgenden zeigte sich eine Normalisierung des rhythmogen bedingten echokardiographischen Befundes. Ein erneutes

Auftreten des Vorhofflatterns blieb auch ohne medikamentöse Therapie aus. In nur circa 2 % der Schwangerschaften treten fetale Herzrhythmusstörungen auf, wobei bis zu 3 % dieser Arrhythmien durch Vorhofflattern ausgelöst werden. Damit stellt Vorhofflattern beim Neugeborenen und insbesondere beim Frühgeborenen eine seltene Entität dar.

Dr. med. Martin Poryo, Dr. med. Mojtaba Abedini, Dr. med. Günther Löffler, Klinik für Pädiatrie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, martin.poryo@uks.eu

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise

Poryo M, Abedini M, Löffler G: Sawtooth waves—atrial flutter in a premature infant. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 255. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0255

The English version of this article is available online: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial zu:

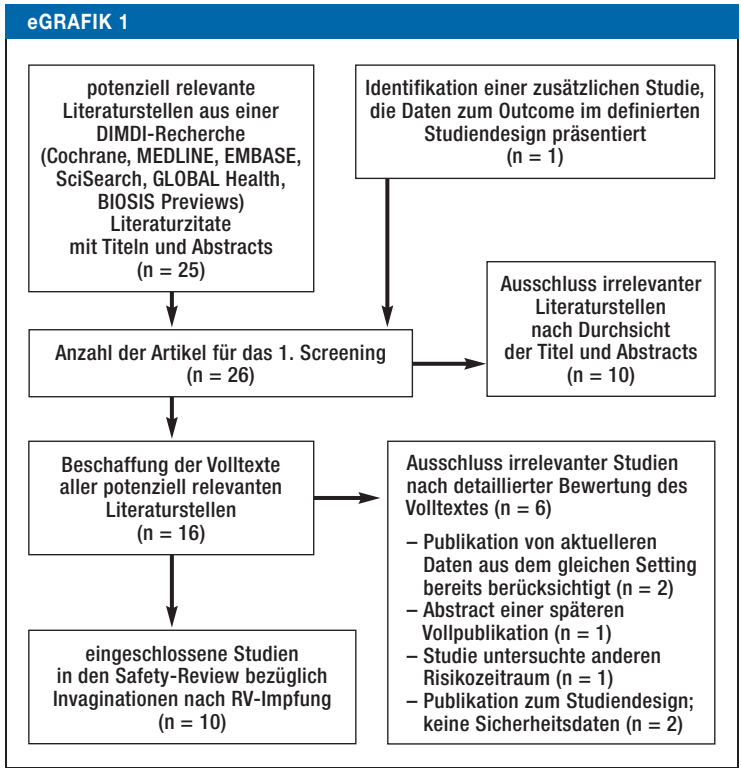
Invaginationsrisiko nach Impfung gegen Rotaviren Systematisches Review und Metaanalyse

Judith Koch, Thomas Harder, Rüdiger von Kries, Ole Wichmann

Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 255–62. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0255

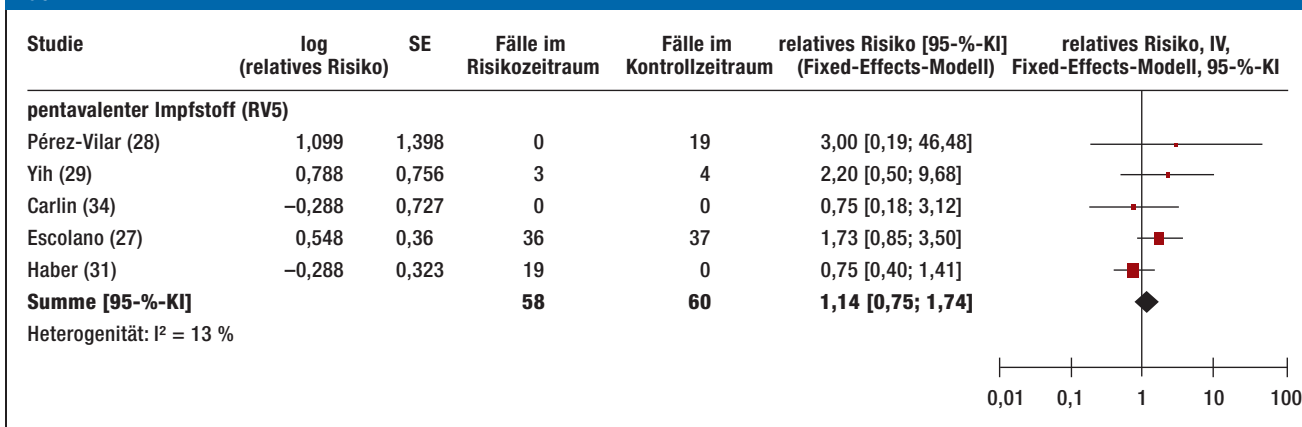
eLITERATUR

- e1. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al.: GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clinical Epidemiol* 2011; 64: 383–94.
- e2. Wood N, Cannings K, Quinn H, et al.: Rotavirus vaccines and intussusception: An increased risk. *J Paediatr Child Health* 2011; 47 (Suppl 2): 16.
- e3. Haber P, Patel M, Pan Y, et al.: Monitoring of intussusception after rotavirus vaccines—united states, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2006–2012. Abstracts of the 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. August 25–28, 2013. Montreal, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22 (Suppl 1): 206.
- e4. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P: A new self-controlled case series method for analyzing spontaneous reports of adverse events after vaccination. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1496–504.
- e5. Velazquez FR, Colindres R, Grajales C, et al.: Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the human rotavirus vaccine in Mexico: An interim analysis. *Acta Paediatr* 2010; 99: 92.
- e6. Leino T, Ollgren J, Stromberg N, Elonsalo U: Evaluation of the intussusception risk after pentavalent rotavirus vaccination in Finnish infants. *PLoS ONE* 2016; 11: e0144812.
- e7. Quinn HE, Wood NJ, Cannings KL, et al.: Intussusception after monovalent human rotavirus vaccine in Australia: severity and comparison of using healthcare database records versus case confirmation to assess risk. *Pediatric Infect Dis J* 2014; 33: 959–65.



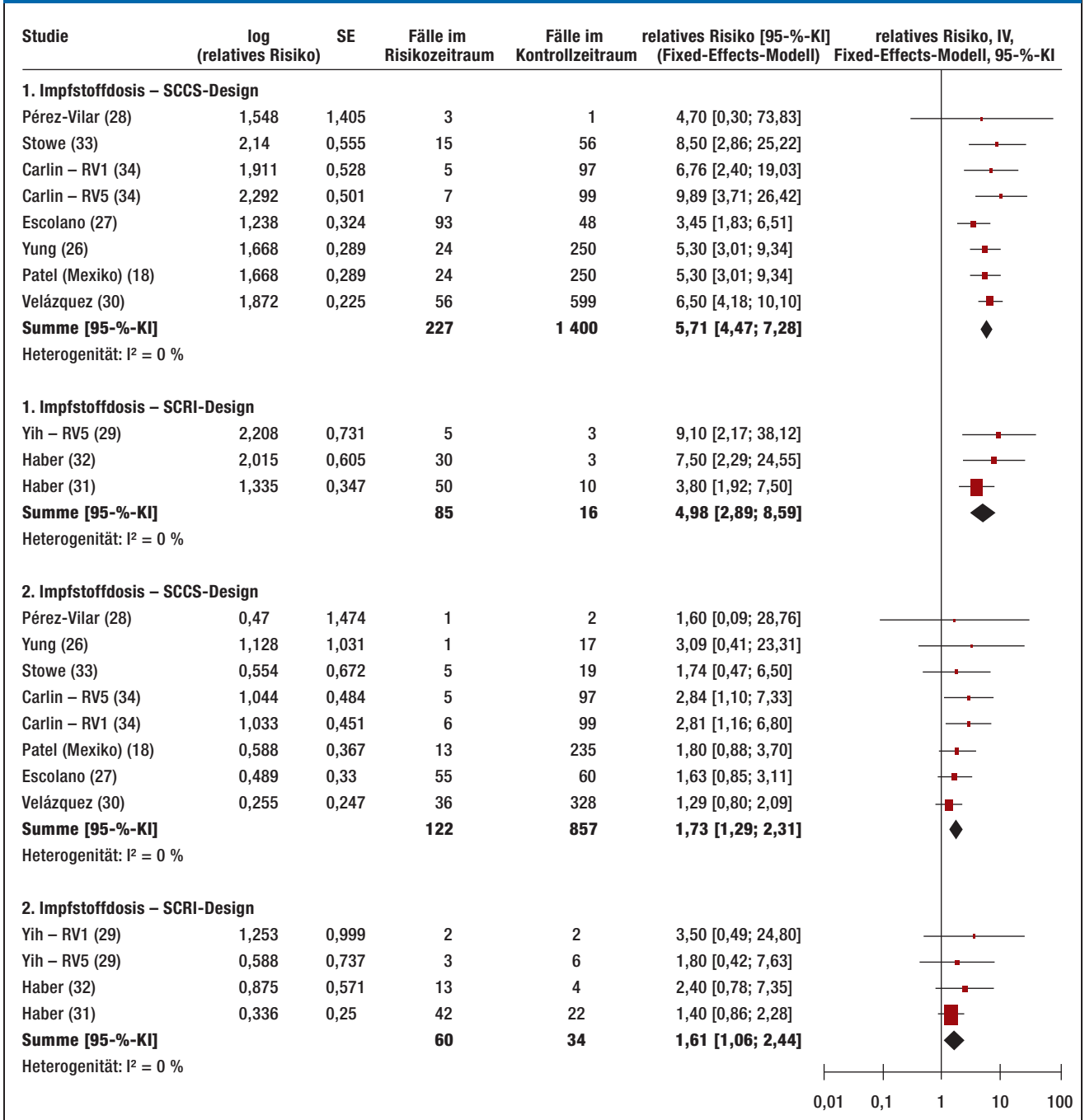
Flussdiagramm zur Vorgehensweise bei der Literaturrecherche
 DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; RV, Rotaviren

eGRAFIK 2

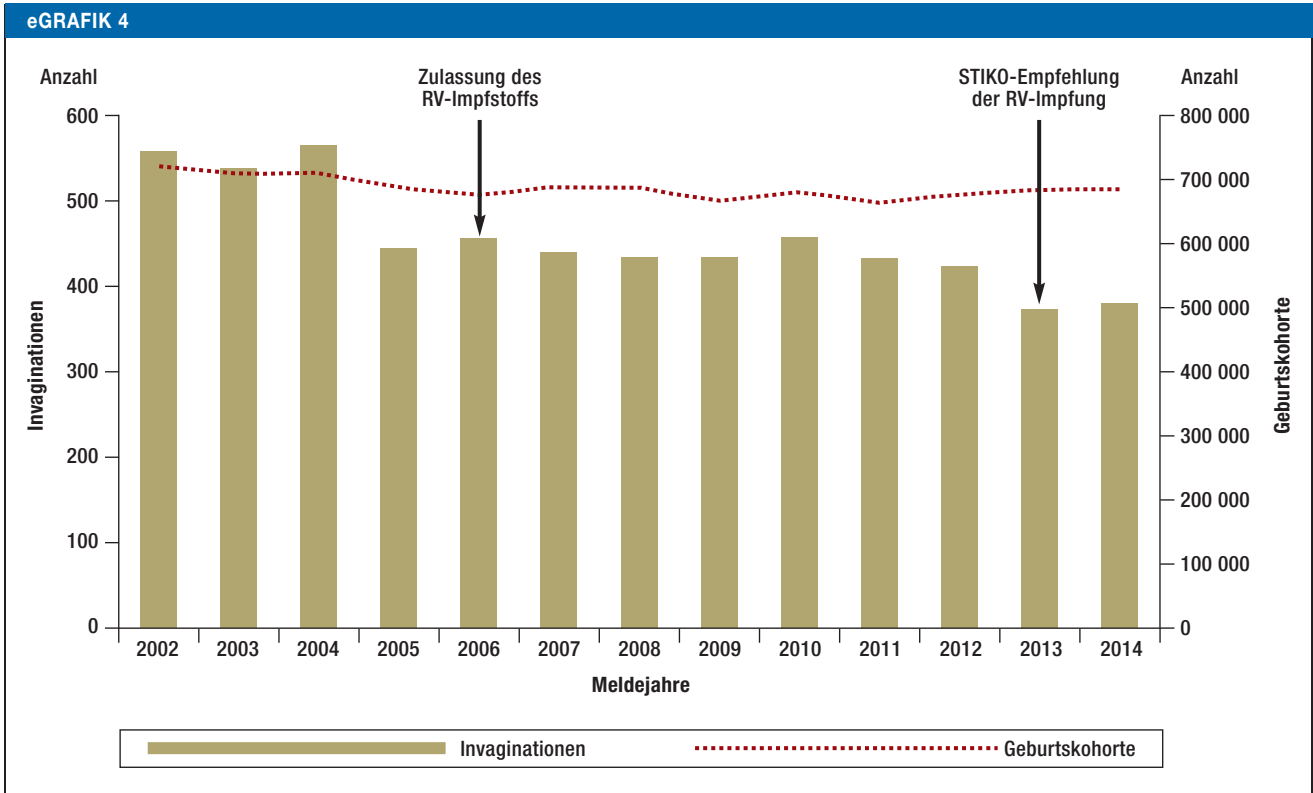


Invaginationsrisiko innerhalb von 7 Tagen nach der 3. Impfstoffdosis
 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; IV, inverse Varianz; SE, Standardfehler

eGRAFIK 3



Invaginationsrisiko innerhalb von 7 Tagen nach der 1. und 2. Impfstoffdosis – Vergleich der Studien mit SCCS-Design und SCRI-Design
 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; IV, inverse Varianz; RV, Rotaviren; RV1, monovalenter Impfstoff; RV5, pentavalenter Impfstoff; SCCS, „self-controlled case series“; SCRI, „self-controlled risk intervall“; SE, Standardfehler



Zahl der Invaginationen bei Säuglingen im Alter < 1 Jahr; Krankenhausentlassungsdiagnosen aus der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes, 2002–2014
 RV, Rotaviren; STIKO, Ständige Impfkommission

eKASTEN 1

Details zum Studiendesign

Bei der „self-controlled case series“ (SCCS) handelt es sich um ein sogenanntes „conditional cohort design“, das Merkmale der Kohortenstudie mit denen der Fallkontrollstudie vereint. Analysiert wird eine Kohorte von Studienteilnehmern, die alle das betreffende Ereignis (Invagination) aufweisen. Untersucht wird das Risiko des Auftretens des Ereignisses in einem spezifizierten Zeitraum nach der Impfung (sogenannte Risikoperiode) im Vergleich zum Risiko des Auftretens in einem anderen Zeitraum (sogenannte Kontrollperiode). Als Risikoperiode wurde in den eingeschlossenen Studien der Zeitraum von bis zu sieben Tagen nach der Impfung definiert; als Kontrollperiode Zeiträume vor der Impfung oder > 21 Tage nach Impfung. Aus dem Verhältnis zwischen dem Risiko des Auftretens einer Invagination während der Risikoperioden zu dem Invagnationsrisiko während der Kontrollperioden wird mittels konditionaler Poisson-Regression der Studienschätzer (relatives Risiko) ermittelt. Dadurch, dass nur „Fälle“ analysiert werden, die de facto als ihre eigenen „Kontrollen“ fungieren, wird in diesem Studiendesign per se auf zeitunabhängige Störgrößen adjustiert. Berücksichtigt wurden auch „self-controlled risk intervall“- (SCRI) Studien, die eine vereinfachte Version der SCCS-Studien darstellen. Hier wird meist ein verkürztes Zeitintervall als Kontrollperiode betrachtet, und alle Studienteilnehmer haben die Impfung erhalten.

eKASTEN 2

Ergänzung zu Methoden

- **Suchstrategie**

Suche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SciSearch, GLOBAL Health und BIOSIS Previews (Datum der Suche: 10. 07. 2015, Aktualisierung der Recherche: 04. 07. 2016):

#1 rotavirus

#2 intussusception

#3 #1 AND #2

#4 self controlled case series

#5 self controlled risk

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien sowie die identifizierten Übersichtsarbeiten nach weiteren Studien durchsucht. Hinsichtlich Publikationsstatus und Publikationssprache wurden keine Einschränkungen getroffen.

- **Datenextraktion**

Aus den die Einschlusskriterien erfüllenden Originalstudien wurden durch zwei voneinander unabhängige Untersucher (JK, TH) Studiencharakteristika und Daten für die verschiedenen Impfstoffdosen (Zahl der beobachteten Fälle in der Risiko- und Kontrollperiode, Risikoinzidenzen [RI; Inzidenz in der Risikoperiode dividiert durch Inzidenz in der Kontrollperiode]) extrahiert.

- **Erfassung des Verzerrungspotenzials und Bewertung der Evidenzqualität**

Zur Erfassung des Verzerrungspotenzials (risk of bias) der eingeschlossenen Studien wurde das „Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions“ (ACROBAT-NRSI) verwendet (www.riskofbias.info/). Diskrepanzen zwischen den Untersuchern wurden diskutiert, bis Konsens erzielt wurde. Die Evidenzqualität wurde anhand der GRADE („Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“-Kriterien bewertet (e1).

- **Datensynthese**

Aus den extrahierten Daten wurden relative Risiken (RR) und korrespondierende 95-%-Konfidenzintervalle berechnet beziehungsweise direkt den Publikationen entnommen. Die beiden Impfstoffe wurden sowohl getrennt als auch gemeinsam analysiert. Wenn mehr als eine Studie vorhanden war, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Es wurde eine Subgruppenanalyse zum RR in 1–7 Tagen nach der 1. und 2. Impfstoffdosis durchgeführt, die die Daten der „self-controlled case series“- (SCCS) Studien mit den Daten der „self-controlled-risk-interval“- (SCRI) Studien, einer vereinfachten Version der SCCS-Studien mit einem verkürzten Zeitintervall als Kontrollperiode, verglich. Bei Vorliegen von Heterogenität (beurteilt anhand der I²-Statistik) wurde ein Random-effects-Modell verwendet, andernfalls wurden die Daten mittels Fixed-effects-Modell zusammengefasst. Da weniger als zehn Studien pro Analyse vorlagen, wurde den Empfehlungen der Cochrane Collaboration folgend kein Test auf Publikations-Bias durchgeführt. Sämtliche Berechnungen erfolgten mit der Software STATA 14 (StatCorp, College Station, TX, USA) sowie mithilfe des Review Managers 5 (Cochrane Collaboration, The Nordic Cochrane Center).

- **Publikationen**, die nach Volltextscreening nicht berücksichtigt wurden (e2–e7)

eTABELLE

Verzerrungsrisiko in den Studien, die im systematischen Review identifiziert und in der Metaanalyse berücksichtigt wurden

Studie	Störgrößen	Selektions-Bias	Erfassung der Intervention	abweichende Intervention	fehlende Daten	Erfassung des Endpunkts	Publikations-Bias	Verzerrungsrisiko insgesamt
Yung et al. (26)	++	++	++	++	++	++	++	++
Escolano et al. (27)	++	+	++	++	++	?	++	++
Carlin et al. (34)	++	++	++	++	++	++	++	++
Pérez-Vilar et al. (28)	+ *	++	++	++	++	++	++	+
Yih et al. (29)	+ *	++	++	++	++	++	++	+
Velázquez et al. (30)	++	++	++	++	++	++	++	++
Patel et al. (18)	++	++	++	++	++	++	++	++
Haber et al. (31)	+ *	++	++	++	++	++	++	+
Haber et al. (32)	+ *	++	++	++	++	++	++	+
Stowe et al. (33)	++	++	++	++	++	++	++	++

++ niedriges Risiko; + mäßiges Risiko; ? keine Information;
 * nur Geimpfte, nicht adjustiert