PAEDIATRICA Vol. 19 No. 1 2008

Impfung gegen Rotaviren – Notwendigkeit oder Luxus?

Christoph Aebi*

Einleitung

Zwei neue lebend-attenuierte orale Rotavirusimpfstoffe für Säuglinge unter 6 Monaten (Rotarix®, GlaxoSmithKline und RotaTeq®, Sanofi-Pasteur MSD) sind kürzlich verfügbar geworden (*Tabelle 1*). Rotarix® ist in der Schweiz bereits zugelassen. RotaTeq® wird in den USA routinemässig eingesetzt, ist in der EU zugelassen, die Registrierung in der Schweiz ist aber noch hängig. Diese neue Generation von Impfstoffen zur Verhütung von Rotavirus (RV) Gastroenteritiden wirft die Frage auf, ob und wie diese Produkte in der Schweiz zum Einsatz kommen sollen. Die vorliegende Übersicht fasst den aktuellen Kenntnisstand zusammen und endet mit einem Ausblick über die möglichen Optionen für eine Impfstrategie in der Schweiz.

Rotavirus-Krankheitsbürde in der Schweiz (Schätzung)	• 5 000–10 000 Arztkonsultationen pro Jahr • 500–1 000 Hospitalisationen pro Jahr • < 1 Todesfall pro Jahr • Keine Langzeitresiduen
Impfstoffe	Rotarix® (zugelassen), RotaTeq® (im Zulassungsverfahren)
Impfprinzip	Aktive Immunisierung mit lebend-attenuierten Viren
Verabreichung	Oral, gleichzeitig mit anderen Impfstoffen möglich (z. B. DTPa-IPV-Hib±HBV; PCV7)
Anzahl Dosen Impfschemata (Alter)	2 (Rotarix®) bzw. 3 (RotaTeq®) Rotarix®: ab 6 Wochen; Minimalabstand 4 Wochen; 2. Dosis spätestens mit 24 Wochen RotaTeq®: ab 6 Wochen; Minimalabstand 4 Wochen; 1. Dosis spätestens im Alter von 12 Wochen; 3. Dosis spätestens im Alter von 32 Wochen
Impfschutz für mindestens 2 Rotavirus-Saisons	Gegen alle Rotavirus-Infektionen: > 70% Gegen Rotavirus-Hospitalisationen: > 90% Gegen alle Hospitalisationen für Gastroenteritis: 42–59%
Unerwünschte Wirkungen	Wie Placebo, besonders keine vermehrten Invaginationen
Kontraindikationen	• Überschrittenes Höchstalter (s. unten) • Unverträglichkeit auf Impfstoffkomponente • Immundefizienz • Frühgeborene
Kosten-Nutzen-Analysen	• Nicht kosteneffektiv bezüglich direkter Kosten • Nicht oder nur marginal kosteneffektiv unter Einbezug indirekter Kosten
Preis	Gegenwärtig CHF 244.– für 2 Dosen Rotarix ®
Empfehlungen in Nachbarländern	• Empfohlen und vergütet: Belgien (ohne publizierte Kosten-Effektivitätsdaten), Luxemburg • Empfohlen, aber nicht vergütet: Österreich • Gegenwärtig nicht empfohlen: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Niederlande, UK

Tabelle 1: **Rotavirus: Krankheitsbürde und Impfstoffe**

Virologie und Zusammensetzung der neuen RV-Impfstoffe

RV sind vergleichsweise stabile Viren, die auf der Haut Stunden, auf unbelebten Oberflächen Tage und im Wasser über Wochen infektiös bleiben. Sie enthalten ein in 11 Segmente aufgeteiltes doppelsträngiges RNA-Genom, das für 11 Proteine kodiert. Vakzinologisch bedeutsam sind die Oberflächenproteine VP7 (bestimmt G-Serotyp) und VP4 (bestimmt P-Serotyp). Beide kommen bei Mensch und Tier in zahlreichen Varianten vor. Bei Koinfektion mit zwei verschiedenen RV-Stämmen erlaubt das segmentierte Genom grundsätzlich die «Neusortierung» der Segmente und die Entstehung neuer antigenetischer Varianten (sog. «reassortant virus»). Gleichwohl dominieren bei menschlichen RV-Infektionen gegenwärtig weltweit lediglich 5 G-P-Kombinationen, nämlich G1[P8], G2[P4], G3[P8], G4[P8] und G9[P8].

Rotarix® ist ein monovalenter humaner attenuierter G1[P8]- Stamm. Die Kombination G2[P4] ist also nicht abgedeckt, es besteht aber Evidenz dafür, dass die Impfung eine gewisse Kreuzimmunität bzw. -protektion zwischen [P4] und [P8] induzieren kann[1]. Dieser Impfstamm repliziert effizient im Dünndarmepithel, wodurch sich häufige enterale Ausscheidung (nachweisbar bei 50–80% der Geimpften nach der 1. Dosis) und die Notwendigkeit von lediglich 2 Impfdosen erklären (*Tabelle 1*)[2].

RotaTeq® ist ein pentavalenter Reassortant-Impfstoff, der je einen Stamm bovinen Ursprungs enthält, der die «mensch-typischen» G1, G2, G3, G4 bzw. [P8] exprimiert. Die bovine Herkunft erklärt die vergleichsweise geringe mukosale Replikationsfähigkeit dieser Impfviren (nachweisbar bei 9% der Geimpften nach der 1. Dosis), die deshalb höheren Virustiter im Impfstoff und die Notwendigkeit von 3 Dosen[2].

Krankheitsbürde und Klinik

RV werden fäkal-oral (direkter Kontakt) und möglicherweise auch über Tröpfchen übertragen und verursachen nach einer Inkubationszeit von 2–4 Tagen entweder eine mit Erbrechen, wässeriger Diarrhö und Fieber einhergehende Symptomatik von 3–7 Tagen Dauer oder eine asymptomatische Infektion. RV sind die weltweit wichtigsten Erreger schwerer, dehydrierender Gastroenteritiden bei Kindern unter 5 Jahren und verursacht

30–80% aller Hospitalisationen wegen Gastroenteritis. Reinfektionen mit homo- und heterotypischen Stämmen sind häufig, nehmen aber an Schweregrad kontinuierlich ab[2].

Die RV-assoziierte Krankheitslast ist einerseits abhängig von Allgemeinfaktoren wie Klima (Winterdominanz in gemässigten Zonen[3], fehlende Saisonalität in tropischen Gegenden), regionalem Entwicklungsstand (98% der RV-assoziierten Letalität in Ländern der Dritten Welt) und sozioökonomischen Faktoren (Gesundheitssystem, Anteil berufstätiger Elternteile). Andererseits erhöhen Individualfaktoren wie geringes Alter (praktisch alle RV-Hospitalisationen bei Kindern unter 5 Jahren, *Abbildung 1*), fehlendes Stillen, enge Wohnverhältnisse sowie gewisse Immundefekte das Erkrankungsrisiko und den Schweregrad. Der Besuch von Kindertagesstätten wurde hingegen nur teilweise als Risikofaktor identifiziert und war dann in der Regel mit geringfügigem Risikoanstieg assoziiert (z. B. relatives Erkrankungsrisiko bei Kindern unter 24 Monaten 1.5[4]).

Epidemiologische Studien für die Schweiz sind unvollständig. RV sind für 22–59% aller Hospitalisationen für Gastroenteritis bei Kindern unter 5 Jahren verantwortlich[5, 6] und verursachen jährlich insgesamt 500–1000 Hospitalisationen[3]. Die Inzidenz für RV-Hospitalisation in dieser Altersgruppe liegt bei 1.5–1.7 pro 1000 Kindsjahren, was international vergleichsweise gering ist (0.6 pro 1000 bis 13 pro 1000 in verschiedenen europäischen Ländern und den USA). Dies entspricht einem kumulativen RV-Hospitalisationsrisiko bis zum Erreichen des 5. Geburtstags von 1:134[3] (EU 1:54[7]).

Auf eine Hospitalisation fallen etwa 10 ambulante Konsultationen für RV-Gastroenteritis[8] und Letztere machen schätzungsweise einen Viertel aller RV-Episoden aus[7]. Daneben kommt es in der Schweiz pro 1000 Spitaltage mindestens zu einer nosokomialen RV-Infektion. Die Letalität ist sehr gering (<1 RV-assoziierter Todesfall pro Jahr) und bleibende Störungen der Gesundheit sind nicht bekannt.

Schutzwirkung und Sicherheit der Rotavirusimpfstoffe

Obwohl keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass Rotarix® und RotaTeq® bezüglich Schutzwirkung und Sicherheit gleichwertig sind. In (mehrheitlich) europäischen Populationen verhinderte die Impfung im Vergleich zu Placebo in der ersten RV-Saison 74–87% aller Infektionen, 85–96% aller schweren Infektionen und 96–100% aller RV-Hospitalisationen[1, 9, 10]. Die Schutzwirkung in der zweiten RV-Saison nach der Impfung war im Wesentlichen unverändert (*Tabelle 1*)[1, 9]. Der Impfstoff Rotarix®, der keine spezifischen Antigene für G2[P4]-Stämme enthält (s. oben), zeigte gegen Letztere eine Wirksamkeit für alle bzw. für schwere Verläufe von 58 bzw. 85%[1], womit Kreuzprotektion nachgewiesen werden konnte. Insgesamt verhinderten die RV-Impfstoffe 42–59% aller Hospitalisationen für Gastroenteritis in den untersuchten Altersgruppen.

RV-Impfstoffe sind gut verträglich und zeigten in grossen Phase-3-Studien im Vergleich zu Placebo gleiche Häufigkeiten von Fieber, Erbrechen, Diarrhö, Appetitlosigkeit oder Reizbarkeit. Im Besonderen konnte anhand von Patientenkollektiven von je über 60 000 Säuglingen nachgewiesen werden (und ist bisher in der Postmarketing-Überwachung bestätigt), dass diese beiden RV-Impfstoffe nicht mit erhöhter Inzidenz von Invaginationen assoziiert sind[9, 10]. RotaShield®, der in der Schweiz nie vermarktete RV-Impfstoff der ersten Generation, wurde 1999 vom Markt zurückgezogen, weil er mit einer Inzidenz von 1:10 000 mit Darminvagination assoziiert war[11]. Die Invaginationsproblematik erklärt die oberen Alterslimiten für die Zulassungsstudien der neuen Impfstoffe und folglich für die empfohlenen Impfalter (*Tabelle 1*).

Pro	Kontra
• Hohe Inzidenz an Erkrankungen und Hospitalisationen bei Kindern unter 5 Jahren unabhängig von spezifischen Risikofaktoren • Verfügbarkeit hochwirksamer und sicherer Impfstoffe • Reduktion der Bettenüberbelegung in Kinderkliniken während der Wintermonate • Prävention nosokomialer Infektionen • Gleicher Zugang zu Impfprävention für alle Kinder • Orale Verabreichung, keine zusätzlichen Arztkonsultationen • Zu erwartende Herdenimmunität	• Praktisch fehlende Letalität • Keine Langzeitresiduen • Fehlende Kosten-Effektivität bei aktuellen Impfstoffpreisen • Möglicher Verlust an Schutzwirkung bei Veränderung der Epidemiologie der vorkommenden Serotypen • Zirkulation von Impftyp-Viren in der Bevölkerung und dem «Reassortment» von solchen mit Wildviren

Tabelle 2: **Routineimpfung gegen Rotaviren: Pro und Kontra**

Rotavirus-Impfung in der Schweiz: Pro und Kontra

Eine Liste von Argumenten, die für oder gegen die Routineimpfung ins Feld geführt werden können, ist in *Tabelle 2* aufgeführt. Aufgrund der in der Schweiz im Jahr 2005 eingeführten Empfehlungskategorien für Impfungen[12], sind grundsätzlich verschiedene Szenarien denkbar:

(1) Empfohlene Basisimpfung: Als solche kommt die RV-Impfung kaum in Frage, weil bei der gegenwärtigen pädiatrischen Versorgungslage in der Schweiz weder Tod noch bleibende Schäden nach RV-Infektion mit relevanter Häufigkeit auftreten.

2) Empfohlene ergänzende Impfung (wie z. B. die Pneumokokken-Konjugatimpfung): Die RV-Impfung passt am besten in diese Kategorie, weil sie einer der entsprechenden Definitionen entspricht, indem sie «eine grosse Anzahl von Krankheitsfällen verhindert, die (aber) für Personen ohne Risikofaktoren keine Gefahr hinsichtlich schwerer Komplikationen oder bleibender Schäden darstellt»[2]. Die Schwierigkeit besteht hier darin, dass für diese Kategorie die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenversicherung gesichert sein sollte, um gleichen Zugang für alle Kinder zu offiziell empfohlener Impfprävention zu garantieren. Die für andere Länder bereits vorhandenen und für die Schweiz zu erwartenden ökonomischen Analysen zeigen aber, dass die RV-Impfung beim gegenwärtigen Impfstoffpreis nicht kosteneffektiv ist[13–15]. Diese Aussage stimmt auf jeden Fall,

wenn nur die direkten Kosten von RV-Erkrankungen mit denen eines Impfprogramms verglichen werden (d. h. die den Krankenversicherern anfallenden Kosten). Es ist aber zu erwarten, dass die Impfung auch dann nicht kosteneffektiv ist, wenn indirekte Kosten (v. a. der Arbeitsausfall der Eltern bei RV-Infektion des Kindes) berücksichtigt werden[3), 15)]. Es erscheint deshalb wahrscheinlich, dass für diese zwar häufige, aber vergleichsweise harmlose Infektion der Kostenfaktor so schwer wiegt, dass die zuständigen Behörden die Kostenübernahme durch die Grundversicherung ablehnen werden. Zwei Auswegszenarien sind denkbar: Keine (oder partielle) Kostenerstattung, was für eine empfohlene Impfung ein Novum in der schweizerischen Impfpolitik darstellen würde, oder eine substanzielle Reduktion des Impfstoffpreises.

3) Impfung für Risikogruppen: Solche sind für RV-Infektionen gegenwärtig nicht definiert und aufgrund der hohen Durchseuchung bei praktisch fehlender Sterblichkeit und fehlenden Langzeitresiduen im Grunde auch nicht sinnvoll definierbar.

4) Vertagung des Entscheides: Dieses Vorgehen, zusammen mit einer Reevaluation nach vorgegebener Zeit, wäre denkbar. Dieser Weg wurde in Frankreich gewählt. Von den wichtigen Evaluationskriterien dürften aber nur der Impfstoffpreis und die Priorisierung innerhalb der nationalen Impfstrategie kurz- oder mittelfristig so variabel sein, dass dadurch die Entscheidungsfindung massgeblich beeinflusst würde.

Aktueller Stand der Evaluation in der Schweiz

Im Sommer 2007 haben die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) eine Arbeitsgruppe zur Erarbeitung von Empfehlungen zur RV-Impfung eingesetzt. Um ihre Arbeit abzuschliessen, fehlen dieser Expertengruppe gegenwärtig noch die Kosten-Effektivitätsanalysen für die beiden Impfstoffe, die Resultate einer neuen, in Luzern und Genf durchgeführten klinischen Studie (MORBIS) und die Evaluation der Infovac-Internetbefragung niedergelassener Ärztinnen und Ärzte vom Dezember 2007. Die Publikation von Empfehlungen von EKIF/BAG wird frühestens für das dritte Quartal 2008 erwartet.

* Der Autor ist Mitglied der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF). Er hat in den vergangenen 5 Jahren finanzielle Entschädigungen für Fachreferate und Unterstützungsbeiträge für Kongressbesuche von den Firmen GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD erhalten.

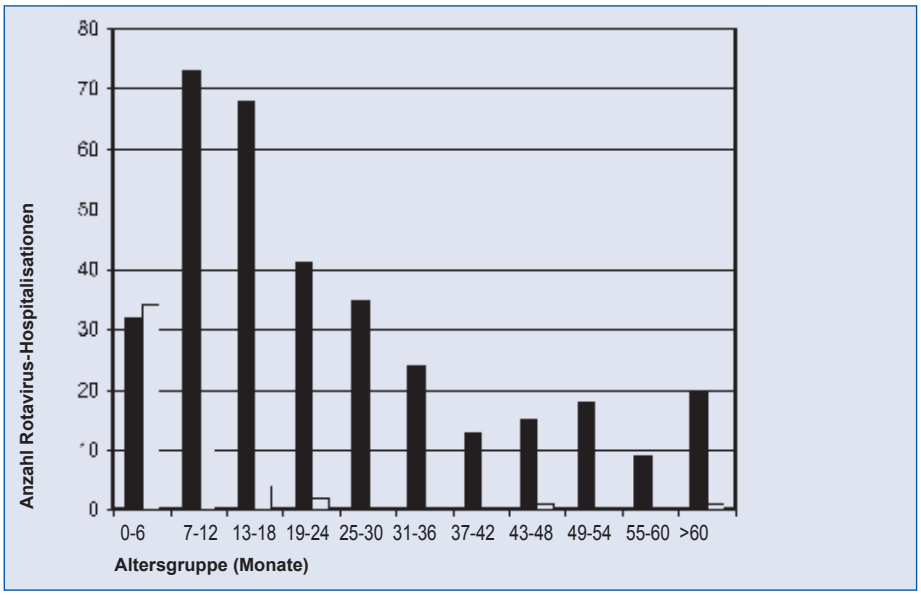


Abbildung 1: **Altersverteilung von Kindern, die wegen Rotavirus-Infektionen von 1999 bis 2003 in der Klinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern, hospitalisiert waren. Dunkle Säulen: ambulante erworbene Infektionen; weisse Säulen: nosokomiale Infektionen[3)]**

Referenzen:

1. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007; 370: 1757-63.
2. Grimwood K and Buttery JP. Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. Lancet 2007; 370: 302-4.
3. Bucher B and Aebi C. Population-based epidemiology of rotavirus hospitalisations in Switzerland. Swiss Med Wkly 2006; 136: 726-31.
4. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 1123-31.
5. Desgrandchamps D and Munzinger J. [Infectious gastroenteritis in the immunocompetent child. Significance of Cryptosporidium spp. and Aeromonas ssp.]. Schweiz Med Wochenschr 1989; 119: 276-81.
6. Laubereau B, Gateau S, Ehlken B et al. [Rotavirus gastroenteritis in infants and children. Results of a prospective study in the area of Geneva and Basel 1997/1998 (RoMoS). RoMoS Study Group]. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 1822-30.
7. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, and Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: S7-S11.
8. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 784-91.
9. 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.
10. 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.
11. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001; 344: 564-72.
12. Bundesamt für Gesundheit. Impfempfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. Bulletin BAG 2005; 45: 817-21.
13. Huet F, Largeron N, Trichard M, Miadi-Fargier H, and Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. Vaccine 2007; 25: 6348-58.
14. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD and Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. Pediatrics 2007; 119: 684-97.
15. Jit M and Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. Vaccine 2007; 25: 3971-9.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Christoph Aebi
Klinik für Kinderheilkunde
Universität Bern
Inselspital
3010 Bern
Tel. 031 632 94 87
Fax 031 632 94 84
christoph.aebi@insel.ch