

Rotavirusimpfung: Empfehlung für Säuglinge

Evaluation durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF).

Erklärung zum Dokument

Die Rotavirusimpfung wurde erstmals 2008 von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) evaluiert; damals wurde keine Impfeempfehlung abgegeben. Die EKIF hat im November 2013 beschlossen, erneut eine Arbeitsgruppe zur Evaluation der Rotavirusimpfung einzusetzen. Das vorliegende Dokument wurde 2014¹ von der Arbeitsgruppe erarbeitet und beschreibt die Daten und Überlegungen, auf deren Grundlage die EKIF am 18. Juni 2014 beschlossen hat, die Rotavirusimpfung bei gleichzeitiger Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung als ergänzende Impfung² für Säuglinge zu empfehlen. Solange die Kosten dieser Impfung von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung nicht übernommen werden, wird diese Impfeempfehlung nicht in den Schweizerischen Impfplan aufgenommen. Aus Gründen der Zugangsgerechtigkeit warten das BAG und die EKIF mit der Herausgabe einer offiziellen Impfeempfehlung ab.

Das vorliegende Dokument legt die Position der EKIF dar und ist für Informationszwecke der Ärzteschaft in der Schweiz gedacht.

Explication du document

La vaccination contre les rotavirus a été évaluée une première fois par la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) en 2008 ; à l'époque aucune recommandation de vaccination n'avait été émise. La CFV a décidé en novembre 2013 de constituer à nouveau un groupe de travail afin de réévaluer la vaccination contre les rotavirus. Le présent document a été élaboré par ce groupe de travail en 2014³ : il détaille les données et les réflexions sur lesquelles s'est basée la CFV pour recommander la vaccination contre les rotavirus, à titre de vaccination recommandée complémentaire⁴ pour les nourrissons, ceci pour autant qu'elle soit prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (séance du 18 juin 2014). Tant que les coûts de cette vaccination ne seront pas remboursés par l'assurance obligatoire des soins, cette recommandation ne sera pas introduite dans le Plan de vaccination suisse. Pour des raisons d'équité d'accès aux soins l'OFSP et la CFV sursoient donc à la publication d'une recommandation officielle.

Le présent document expose la position de la CFV et a pour but d'informer le corps médical suisse.

¹ Letzte Aktualisierung: Oktober 2014

² Ergänzende Impfeempfehlungen betreffen Impfungen, die einen optimalen individuellen Schutz bieten und für Personen bestimmt sind, die sich gegen klar definierte Risiken schützen wollen und mit denen sich jedes Jahr entweder eine grosse Anzahl von Krankheitsfällen ohne Gefahr hinsichtlich schwerer Komplikationen oder bleibender Schäden oder eine beschränkte Anzahl schwerwiegender Fälle vermeiden lassen. Da die Impfung gegen Rotaviren vor allem dem individuellen Schutz dienen soll, sind spezifische Public-Health-Ziele, z. B. bestimmte Durchimpfungsraten, nicht vorgesehen

³ Dernière mise à jour : octobre 2014

⁴ Les vaccinations complémentaires recommandées sont des vaccinations qui procurent une protection individuelle optimale ; elles s'adressent aux personnes qui souhaitent se protéger de certains risques bien définis et elles permettent, chaque année, d'éviter un grand nombre de maladies sans risque ni de complications graves ou de séquelles permanentes, ainsi qu'un petit nombre de cas graves. Comme elle doit servir avant tout à la protection individuelle, aucun objectif de santé publique spécifique, tel que des taux de couverture, n'est prévu.

Inhalt

1	Zusammenfassung	3
2	Résumé	5
3	Hintergrund	8
4	Vorgesehene Empfehlung der Arbeitsgruppe	8
5	Begründung der vorgesehenen Empfehlung	8
5.1	Krankheitslast	8
5.2	Impfstoff	11
5.3	Impfstrategie	16
5.4	Kosteneffektivität.....	17
5.5	Akzeptanz der Empfehlung	17
5.6	Umsetzbarkeit der Empfehlung	18
5.7	Evaluationsfähigkeit der Empfehlung	18
5.8	Offene Fragen	19
5.9	Zugangsgerechtigkeit der Empfehlung.....	19
5.10	Rechtliche Erwägungen	20
5.11	Konformität der Empfehlung	20
6	Entscheidung der EKIF/Décision de la CFV	20
7	Literatur	21

1 Zusammenfassung

Rotaviren sind weltweit die häufigste Ursache schwerer, zu Dehydratation und Hospitalisation führender Gastroenteritiden (GE) bei Kindern unter 5 Jahren. In der Schweiz ist seit 2007 ein Impfstoff gegen Rotaviren zugelassen. Die Rotavirusimpfung wurde bereits 2008 durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) evaluiert; damals wurde keine Impfeempfehlung abgegeben. Fünf Jahre später hat die EKIF entschieden, die Rotavirusimpfung erneut zu evaluieren, da neue Daten zu den Erfolgen von Rotavirus-Impfprogrammen aus anderen Ländern vorliegen und neue Zahlen zu den Hospitalisationen in der Schweiz eine verbesserte Kosteneffektivität erwarten lassen, vor allem wenn der aktuelle Preis des zugelassenen Impfstoffes gesenkt würde. Eine signifikante Preisreduktion wurde von der Herstellerfirma in Aussicht gestellt. Daher wurde wieder eine Arbeitsgruppe „Rotavirusimpfung“, bestehend aus Pädiatern und Infektiologen aus Spitälern und Praxen, gebildet. Nachfolgend sind die Entscheide aus dieser Arbeit inklusive Begründungen zusammengefasst, auf deren Grundlage die EKIF ihre Impfeempfehlung abgegeben hat.

Die EKIF **empfiehlt die ergänzende Impfung gegen Rotaviren im Säuglingsalter und befürwortet die Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung**. Die Impfung soll mit **gleichzeitiger Aufnahme der Leistung in die Krankenpflege-Leistungsverordnung und der Aufnahme des Impfstoffes in die Spezialitätenliste empfohlen** werden. Dieser Entscheid stützt sich auf die folgenden Punkte ab, die auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und gemäss dem Analyserahmen der EKIF gefällt wurden:

Krankheitslast: keine Mortalität, jedoch hohe Morbidität und Hospitalisationskosten

- Aufgrund der für die Schweiz geschätzten epidemiologischen Parameter ergeben sich bei Kindern unter 5 Jahren jährlich etwa 6'600 rotavirusbedingte Erkrankungen (1,6 Erkrankungen pro 100 Kinder). Jährlich werden 660 Hospitalisationen (Hospitalisationsanteil 11% oder 1,6 Hospitalisationen pro 1'000 Kinder) nach ambulant erworbener Infektion und 460 nosokomiale Infektionen (0,7 nosokomiale Infektionen pro 1'000 Spitaltage) beobachtet. Daten des Bundesamtes für Statistik (BFS) zeigen zwischen 2007 bis 2012 pro Jahr durchschnittlich 1'050 Hospitalisationen mit Haupt- oder Nebendiagnose Rotavirusgastroenteritis (RVGE). Nimmt man die neusten Zahlen aus den Kantonsspitalern und den Kinderkliniken, kommt man im Jahr 2012 auf 1'636 Hospitalisationen wegen RVGE. Die Todesursachenstatistik des BFS weist zwischen 1995 und Ende 2012 keine rotavirusbedingten Todesfälle bei unter 5-Jährigen aus.
- Die jährlichen Hospitalisationskosten wegen RVGE werden auf rund CHF 8,7 Millionen geschätzt. Dabei sind indirekte Kosten nicht mit einberechnet.

Impfstoff: wirksam und sicher mit beträchtlichen indirekten Effekten

- Der in der Schweiz zur Verfügung stehende Impfstoff (Rotarix®, GlaxoSmithKline, attenuierter Lebendschluckimpfstoff, Verabreichung in 2 Dosen, aktueller Preis: CHF 106,50/Dosis) hat in mehreren Studien eine klinische Wirksamkeit (Efficacy) von 85-86% hinsichtlich schwerer RVGE und von 81-86% hinsichtlich Hospitalisationen wegen RVGE gezeigt. Die Wirksamkeit in der Bevölkerung (Effectiveness) wurde mit 84-96% bezogen auf durch RVGE verursachte Hospitalisationen beziffert. Zudem wurden beträchtliche indirekte Effekte (Herdenschutz) im Bereich von 17-76% (reduzierte Inzidenz) und 25-77% (reduzierte Hospitalisationen) beobachtet.
- Der Impfstoff ist gut verträglich und sicher und hat in umfangreichen Studien nach der Zulassung kein erhöhtes Risiko für Invaginationen nach der Impfung gezeigt. Das geringe, durch Postmarketingüberwachungsstudien aufgezeigte, zusätzliche Risiko für Invaginationen von 1-5 Fällen pro 100'000 geimpfte Kinder (v. a. we-

nige Tage nach der ersten Dosis) wird bei weitem aufgewogen durch die mit der Impfung verhinderten Erkrankungen.

Impfstrategie: als ergänzende Impfung von hohem Nutzen für die individuelle Gesundheit und im Einklang mit internationalen Empfehlungen und Impfprogrammen

- Die Rotavirusimpfung wird von der Arbeitsgruppe als *ergänzende Impfung* empfohlen. Diese Empfehlung betrifft Impfungen, die einen weniger ausgeprägten Nutzen für die öffentliche Gesundheit bringen, aber von beachtlichem Nutzen für die individuelle Gesundheit sein können. Die Rotavirusimpfung soll somit jedes Jahr eine grosse Anzahl von Krankheitsfällen, die für die meisten erkrankten Kinder keine Gefahr hinsichtlich schwerer Komplikationen oder bleibender Schäden darstellen, vermeiden helfen.
- Die WHO hat die Einführung der generellen Rotavirusimpfung für Säuglinge für alle nationalen Impfprogramme empfohlen. Bevölkerungsreiche Länder wie die USA, Brasilien, Australien und Mexiko haben die generelle Rotavirusimpfung schon seit mehreren Jahren eingeführt. Bis Juni 2014 hatten 66 Länder weltweit die Rotavirusimpfung ganz oder teilweise eingeführt.

Kosteneffektivität: Impfung kann kostensparend werden, wenn Impfstoffpreis gesenkt wird

- Die Kosten des Impfstoffs und der Verabreichung scheinen den grössten Einfluss auf die Kosteneffektivität zu haben. Für die Schweiz liegen bislang keine publizierten Resultate von gesundheitsökonomischen Studien vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Rotavirusimpfung kostensparend wird, wenn der aktuelle Impfstoffpreis von CHF 106,50/Dosis signifikant gesenkt wird.

Akzeptanz und Umsetzbarkeit der Empfehlung: gute Chancen, da orale Verabreichung zusammen mit Basisimpfungen für Säuglinge

- In einer Umfrage aus dem Jahr 2007 in der Schweizer Ärzteschaft waren 48% der Befragten bereit, die Rotavirusimpfung als ergänzende Impfung zu empfehlen, wenn die Kosten vergütet würden. Obwohl keine neueren Zahlen dazu vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Antworten heute ähnlich wären.
- Da die Schluckimpfung anlässlich der normalen Impftermine für Säuglinge im Alter von 2 und 4 Monaten verabreicht werden kann, sind keine weiteren Injektionen und Konsultationen nötig; dies könnte auch die elterliche Akzeptanz verbessern.
- Die Ärzteschaft müsste Eltern von Säuglingen eingehend über die ergänzende Impfung gegen Rotaviren informieren. Die ergänzende Impfung würde die rotavirusbedingte Belastung in Arztpraxen und Spitälern senken.

Evaluationsfähigkeit der Empfehlung: geringes zusätzliches Risiko von Invaginationen soll durch die Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) überwacht werden

- Das geringe zusätzliche Risiko von Invaginationen nach Rotavirusimpfungen soll mit einer neuen Studie der SPSU überwacht werden. Die Überwachung soll vor Beginn der Impfeempfehlung beginnen und mindestens drei Jahre durchgeführt werden.

Zugangsgerechtigkeit der Empfehlung: bei Kostenübernahme gewährleistet

- Eine ergänzende Impfeempfehlung ohne Kostenübernahme im Rahmen der obligatorischen Grundversiche-

rung wäre ethisch problematisch, weil damit all jene Säuglinge nicht von einem Impfschutz profitieren würden, deren Eltern sich die relativ teure Impfung nicht leisten könnten.

2 Résumé

A l'échelle mondiale, les rotavirus constituent la cause la plus fréquente de gastro-entérites sévères entraînant une déshydratation et une hospitalisation chez les enfants de moins de cinq ans. En Suisse, un vaccin contre les rotavirus est autorisé depuis 2007. En 2008 déjà, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) avait procédé à une évaluation sans toutefois émettre de recommandation. Cinq ans plus tard, la CFV a décidé d'effectuer une nouvelle analyse à la lumière des données résultant des expériences positives faites par plusieurs pays dans le cadre de programmes de vaccination et de nouvelles données sur le nombre d'hospitalisations en Suisse dues aux infections à rotavirus. Ces nouvelles données semblent indiquer un meilleur rapport coût-efficacité de la vaccination, surtout si le prix actuel du vaccin autorisé connaissait une réduction de prix significative, comme cela a été envisagé par le producteur de ce vaccin. Un groupe de travail « Vaccination contre les rotavirus » composé de pédiatres et d'infectiologues exerçant en milieu hospitalier et en cabinet a donc été constitué. Les décisions prises par ce groupe et leurs arguments sont résumés ci-après ; c'est sur cette base que la CFV a émis sa recommandation de vaccination.

La CFV **recommande la vaccination complémentaire contre les rotavirus chez les nourrissons et la prise en charge des coûts par l'assurance obligatoire des soins**. La vaccination devrait, **parallèlement, être inscrite dans l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, et le vaccin être ajouté à la liste des spécialités**. La CFV fonde cette décision sur la base des preuves scientifiques actuelles et de son cadre analytique :

Fardeau de la maladie : pas de décès mais morbidité élevée et coûts d'hospitalisation importants

- Les estimations épidémiologiques réalisées en Suisse parlent de 6600 cas annuels d'infections à rotavirus chez les enfants de moins de cinq ans (1,6 cas pour 100 enfants). Chaque année, 660 hospitalisations surviennent à la suite d'infections ambulatoires (taux d'hospitalisation de 11 %, soit 1,6 pour 1000 enfants) et 460 cas d'infections nosocomiales (0,7 cas pour 1000 journées d'hôpital). Les données de l'Office fédéral de la statistique (OFS) montrent, qu'entre 2007 et 2012, il y a eu en moyenne 1050 hospitalisations ayant pour diagnostic principal ou secondaire une gastro-entérite à rotavirus (GERV). Les derniers chiffres relevés par les hôpitaux cantonaux et les centres pédiatriques font état de 1636 hospitalisations dues aux GERV pour l'année 2012. La statistique sur les causes de décès établie par l'OFS indique qu'aucun décès dû au rotavirus n'a été déploré chez les enfants de moins de cinq ans entre 1995 et 2012.
- Les coûts d'hospitalisation annuels liés au GERV sont estimés à environ 8,7 millions de francs, les coûts indirects n'étant pas compris.

Vaccin : sûr et efficace avec de notables effets indirects

- Le vaccin disponible en Suisse (Rotarix®, GlaxoSmithKline, vaccin vivant atténué, administré par voie orale en deux doses, prix actuel s'élevant à 106,50 francs par dose) a montré dans plusieurs études une efficacité clinique (*efficacy*) de 85 à 86 % pour les GERV sévères et de 81 à 86 % pour les hospitalisations dues aux GERV. Par rapport à ces hospitalisations, l'efficacité dans la population (*effectiveness*) est comprise entre 84 et 96 %. On a également observé des effets indirects notables sur l'immunité de groupe qui varient de 17

à 76 % pour la diminution de l'incidence et de 25 à 77 % pour la diminution du nombre d'hospitalisations.

- Le vaccin est sûr et bien toléré. Les nombreuses études effectuées après son autorisation n'ont pas montré d'augmentation notable du risque d'invagination lié à la vaccination. Le risque supplémentaire d'invagination mis en évidence par les études de post-commercialisation est faible (1 à 5 cas pour 100 000 enfants vaccinés) et s'observe surtout dans les quelques jours suivant la première dose. Il est largement contrebalancé par le nombre de maladies évitées grâce à la vaccination.

Stratégie : une vaccination complémentaire pour une protection individuelle optimale, conforme aux recommandations et aux programmes de vaccination internationaux

- Le groupe de travail propose une *recommandation de vaccination complémentaire*. Ce niveau de recommandation concerne les vaccinations dont l'utilité pour la santé publique est certes limitée, mais qui peut être considérable pour la santé individuelle. Même si, pour la majorité des enfants malades, l'infection à rotavirus ne présente pas de risque de complications graves ni de séquelles permanentes, la vaccination contre les rotavirus permet, chaque année, d'éviter un grand nombre de cas et de nombreuses hospitalisations.
- L'OMS a recommandé d'introduire une vaccination systématique contre les rotavirus pour les nourrissons dans tous les programmes nationaux, ce que font des pays densément peuplés tels que les Etats-Unis, le Brésil, l'Australie et le Mexique depuis plusieurs années déjà. En juin 2014, 66 pays avaient introduit une vaccination généralisée ou ciblée contre les rotavirus.

Rapport coût-efficacité : la vaccination entraînerait des économies si le prix du vaccin baissait

- Le prix du vaccin et le coût de son administration semblent être les facteurs les plus influents dans le rapport coût-efficacité. Aucune étude sur les aspects économiques de la santé n'a encore été publiée pour la Suisse. On peut cependant supposer que la vaccination entraînerait des économies de coûts si le prix actuel de 106,50 francs par dose était significativement abaissé.

Grandes chances d'acceptation et d'application de la recommandation : le vaccin peut être administré par voie orale aux nourrissons en même temps que les vaccins de base recommandés à cet âge

- D'après un sondage effectué auprès du corps médical suisse en 2007, 48 % des personnes interrogées recommanderaient le vaccin contre les rotavirus comme vaccination complémentaire si son coût était remboursé. Bien qu'aucune donnée plus récente ne soit disponible, on peut supposer que les réponses seraient semblables si le sondage était réalisé à l'heure actuelle.
- Etant donné que le vaccin peut être administré par voie orale lors des consultations consacrées aux vaccinations de base des nourrissons, à l'âge de deux et de quatre mois, aucune injection ni rendez-vous supplémentaires ne sont nécessaires ; les parents pourraient par conséquent être plus enclins à l'accepter.
- Les médecins devraient informer en détail les parents de nourrissons sur cette vaccination complémentaire. Celle-ci devrait alléger la charge de travail liée aux rotavirus dans les cabinets médicaux et les hôpitaux.

Evaluation de la recommandation : surveillance du faible risque supplémentaire d'invagination par la Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU)

- Le faible risque supplémentaire d'invagination survenant à la suite de la vaccination contre les rotavirus devrait être monitoré par la Swiss Pediatric Surveillance Unit et faire l'objet d'une nouvelle étude. Cette surveillance devrait débuter avant l'application de la recommandation et durer trois ans au minimum.

Accès à la prestation recommandée : équité garantie par la prise en charge des coûts

- Une recommandation de vaccination complémentaire sans prise en charge des coûts par l'assurance obligatoire des soins serait problématique d'un point de vue éthique parce que les nourrissons, dont les parents ne peuvent se permettre ces dépenses relativement élevées, ne pourraient bénéficier de cette protection vaccinale.

3 Hintergrund

Seit 2007 ist in der Schweiz ein Impfstoff gegen Rotavirusgastroenteritis (RVGE) zugelassen (Rotarix®) [1]. Die Rotavirusimpfung in der Schweiz wurde bereits 2008 durch die EKIF evaluiert, da Rotaviren die Hauptursache hospitalisierungsbedürftiger Durchfälle bei Kleinkindern darstellen. Die Impfung wurde von der EKIF und vom BAG als wirksam, sicher und gut verträglich beurteilt, jedoch vor allem aus gesundheitsökonomischen Gründen nicht in den Schweizerischen Impfplan aufgenommen [2]. In der Zwischenzeit hat sich die Situation jedoch verändert, da der Preis von Rotarix® gesenkt werden soll, neue Zahlen zu den Hospitalisationen in der Schweiz vorliegen und Erfolge von Rotavirus-Impfprogrammen aus anderen Ländern berichtet wurden. Dies hat eine Neuevaluation ausgelöst, wofür 2014 wiederum eine Arbeitsgruppe der EKIF gebildet wurde. Diese kam nach eingehender Prüfung aller vorliegenden Daten zu dem Entschluss, der EKIF die Einführung einer ergänzenden Impfung gegen Rotaviren im Säuglingsalter zu empfehlen.

4 Vorgesehene Empfehlung der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe „Rotavirusimpfung“ empfiehlt die ergänzende Impfung gegen Rotaviren im Säuglingsalter inklusive Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung.

5 Begründung der vorgesehenen Empfehlung

Im Folgenden wird die vorgesehene Empfehlung der Arbeitsgruppe „Rotavirusimpfung“ auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und gemäss dem Analyserahmen der EKIF [3] begründet.

5.1 Krankheitslast

5.1.1 Epidemiologie

Rotavirusinfektionen treten weltweit auf: in gemässigten Klimazonen vor allem in der kälteren Jahreszeit, in den Tropen ohne deutliche Saisonalität [4]. Auf fünf Stämme (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] und G9P[8]) entfallen ca. 90% der humanen Rotavirusinfektionen, wobei G1P[8] der häufigste Stamm ist [4]. Rotaviren sind weltweit die häufigste Ursache schwerer, zu Dehydratation und Hospitalisation führender Durchfälle bei Kindern unter 5 Jahren [5]. Praktisch jedes Kind hat sich bis im Alter von 3-5 Jahren infiziert. In Niedriglohnländern beträgt das mediane Alter bei Erstinfektion 6-9 Monate, wobei 80% der Infektionen bei Säuglingen auftreten. In Hochlohnländern treten 65% der Erstinfektionen bei Säuglingen auf, jedoch kann die erste Episode auch später (meist im Alter von 2-5 Jahren) auftreten [4]. Rotaviren verursachten vor der Einführung von Rotavirusimpfprogrammen jährlich weltweit etwa 111 Millionen Gastroenteritiden (GE), 25 Millionen Arztbesuche und 2 Millionen Hospitalisationen [5]. Im Jahr 2008 wurden 453'000 (95% KI: 420'000-494'000) Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahre durch Rotavirusinfektionen erfasst; dies entsprach 37% aller Todesfälle wegen Durchfall und 5% der Kindersterblichkeit der unter 5-Jährigen [6]. Während die Inzidenz weitgehend unabhängig vom Bruttosozialprodukt eines Landes ist, entfallen über 95% der Mortalität auf Mittel- bzw. Niedriglohnländer [6]. Zwischen 14 und 51% aller Rotavirusinfektionen sind nosokomialer Natur und führen zu 1 bis 28 Krankheitsfällen pro 100 Spitalpatienten, überwiegend bei Säuglingen unter 6 Monaten [7]. In der Regel ist der Schweregrad von RVGE höher als bei anderen akuten GE [8–10].

Für den westeuropäischen Raum belief sich der Anteil von RVGE an GE bei unter 5-Jährigen auf 25-64%; die Fälle traten hauptsächlich im Winter bis Frühling auf [11]. RVGE-Inzidenzschätzungen bei unter 5-Jährigen lagen bei 1,3-5 Fällen pro 100 Personenjahren, wobei je nach Land 7-81% der infizierten Kinder hospitalisiert wurden [11]. Die mediane Rate von 3 Hospitalisationen pro 1'000 unter 5-Jährigen führte 2005 in den EU-Ländern bei etwa 23 Millionen Kindern jährlich zu ca. 300'000 bis 1,2 Millionen Erkrankungen und 72'000 bis 77'000 Spitalaufenthalten [12]. Nosokomiale RVGE waren verantwortlich für 47-69% der hospitalisationspflichtigen GE-Fälle und verlängerten anderweitig indizierte Spitalaufenthalte um etwa 4-12 Tage [11]. Die Inzidenz nosokomialer Fälle bei unter 5-Jährigen lag bei 0,46 pro 1'000 Spitaltagen (Bereich: 0-1,87, je nach Land) [9]. Für die rotavirusbedingte Mortalität ergaben sich auf der Grundlage von Daten einiger nord- und westeuropäischer Länder Schätzwerte zwischen 0,5 und 3 Todesfällen pro Million Kinder unter 5 Jahren [12]. Folgende Serotypen waren in den Ländern mit verfügbaren Daten (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Grossbritannien, Italien, Österreich, Portugal, Spanien) am häufigsten vertreten: G1P[8], G2P[4], G9P[8] und G3P[8]; dabei entfielen 49-85% der gefundenen Rotaviren in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Grossbritannien, Österreich und Spanien auf den Serotyp G1P[8] [11].

In der Schweiz besteht keine Meldepflicht für Rotavirusnachweise und keine freiwillige Sentinella-Überwachung. Alle epidemiologischen Schätzungen stammen aus relativ wenigen räumlich begrenzten Studien (Tabelle 1), überwiegend bei Kindern, die mit akuten Durchfallerkrankungen an verschiedenen Unispitälern hospitalisiert waren. Die Mehrzahl dieser Studien beschränkt sich auf den ätiologischen Anteil von Rotaviren an der Gesamtzahl jeweils erfasster GE, der bei 22-43% [13-19] lag. Bei nosokomialen GE lag dieser Wert bei 46-67% [16, 20-22]. In einer in pädiatrischen Praxen durchgeführten prospektiven Studie wurde eine Inzidenz ambulanter Rotavirusinfektionen von 1,6 pro 100 unter 5-Jährigen und Winterhalbjahr sowie eine Hospitalisationsquote von 11% ermittelt [18]. Eine andere in Spitälern und pädiatrischen Praxen durchgeführte prospektive Studie ergab eine Inzidenz von 0,76 Erkrankungen pro 100 unter 5-Jährigen und Winterhalbjahr, jedoch mit regional unterschiedlichen Raten (0,97/100 in Luzern und 0,65/100 in Genf) [17]. Die Hospitalisationsinzidenz lag bei 0,38 Fällen pro 100 unter 5-Jährigen. Weitere Studien ergaben für dieselbe Altersgruppe Inzidenzen von 1,5 bzw. 1,7 rotavirusbedingten Hospitalisationen pro 1'000 Kindsjahren [13, 16] sowie von 0,6 bis 1,2 nosokomialen Fällen pro 1'000 Spitaltagen [13, 16, 20, 21]. Neueste Zahlen aus 10 Kinderkliniken⁵ zeigen, dass im Jahr 2013 total 37'478 0-16-Jährige hospitalisiert wurden, wovon bei 845 Patienten (2,25/100) RVGE die Hauptdiagnose war. Zwei Studien untersuchten die Serotypverteilung der nachgewiesenen Rotaviren: in Basel und Genf gehörten 1997/98 von 78 Isolaten 56% zum Serotyp G1P[8] und 31% zum Serotyp G4P[8], wobei im Raum Basel G1P[8] und im Raum Genf G4P[8] dominierte [18]. In Luzern und Genf entfielen 2006/07 65% und 4% von 91 Isolaten auf G1P[8] bzw. G4P[8], wobei der G1-Typ in beiden Regionen der Häufigste war (Genf: 74%, Luzern: 52%) [17]. Insgesamt entfielen 90% auf die Genotypen P[8] und [4]. Regionale Unterschiede fielen hier geringer aus.

⁵ Kantonsspital Aarau, Baden, Chur, Luzern, Winterthur, Kinderspital beider Basel, Bern, Lausanne, Zürich, Ostschweiz. Mitteilung GSK, Juli 2014.

Tabelle 1: Studien zur Epidemiologie von Rotavirusinfektionen in der Schweiz

Zeitraum	Ort	Population	Anteil Rotavirus an GE ⁶ (%)	RVGE-Hospitalisationsinzidenz pro 1'000 Kindsjahre	Anteil Rotavirus an nosokomialer GE (%)	Nosokomiale RVGE-Inzidenz pro 1'000 Spitaltage	Ref.
1981-1984	Bern (Unispital)	352 Kinder ≤ 15 J. mit Hospitalisation wegen Diarrhö	43				[19]
1987-1988	Luzern (Unispital)	210 Kinder ≤ 16 J. mit Hospitalisation wegen GE oder mit nosokomialer GE	22				[14]
1990-1994	Bern (Unispital)	312 Kinder mit Hospitalisation wegen Diarrhö	24				[15]
1997-1998	Genf, Basel (6 päd. Praxen)	292 Kinder ≤ 4 J. mit Arztbesuch wegen akuter GE	41				[18]
1997-1998	Genf, Basel (Unikinderspitäler und 6 päd. Praxen)	336 Kinder ≤ 4 J. mit Arztbesuch wegen akuter GE oder mit nosokomialer GE	38	1,7 ⁷	49	1,0	[16]
1997-1998	Genf, Basel (Unikinderspitäler)	44 Kinder ≤ 4 J. mit nosokomialer GE			49	1,2	[21]
1999-2003	Bern (Unispital)	385 Kinder < 5 J. mit Hospitalisation wegen GE oder mit nosokomialer GE	38	1,5		0,7 ⁸	[13]
2002-2006	Basel (UKBB)	607 Kinder mit Hospitalisation mit positivem RV-Antigen-Test oder wegen RVGE	9	27 ¹⁰			[24]
2006-2007	Genf, Luzern	113 Kinder < 5 J. mit Arztbesuch/Hospitalisation wegen Rotavirus-GE	38	3.8			[17]
2006-2008	Basel (UKBB)	46 Fälle mit nosokomialer GE wegen Hospitalisation, inkl. 2 Monate nach Entlassung			55 ¹¹ /46 ¹²	0.6	[20]
2011-2012	Basel (UKBB)	15 Fälle mit nosokomialer GE			67		[22]

⁶ Gastroenteritis⁷ Post-hoc⁸ Mündliche Mitteilung C. Aebi⁹ In 89% der RVGE-Fälle war RVGE primärer Grund für Hospitalisation, 11% der RVGE-Fälle waren nosokomial¹⁰ Kumulierte Inzidenz < 3 Jahre¹¹ Nenner: nur hospitalisierte Fälle¹² Nenner: Total der hospitalisierten und entlassenen Fälle

5.1.2 *Gesundheitliche Auswirkungen auf die Bevölkerung*

Rotaviren sind die Hauptursache von GE bei Kindern unter 5 Jahren und dadurch bedingte Hospitalisationen. Legt man die unter 5.1.1 aufgeführten, für die Schweiz geschätzten epidemiologischen Parameter zugrunde (1,6 Erkrankungen pro 100 Kinder, Hospitalisationsanteil 11% oder 1,6 Hospitalisationen pro 1'000 Kinder, 0,7 nosokomiale Infektionen pro 1'000 Spaltage), ergeben sich bei 412'000 Kindern unter 5 Jahren¹³ und den auf sie entfallenden 659'000 Spaltagen wegen GE jährlich etwa 6'600 rotavirusbedingte Erkrankungen in dieser Altersgruppe, davon 460 nosokomiale Infektionen und 660 Hospitalisationen nach ambulant erworbener Infektion. In der medizinischen Statistik der Krankenhäuser des Bundesamtes für Statistik (BFS) finden sich 2007 bis 2012 pro Jahr durchschnittlich 1'050 Hospitalisationen mit Haupt- oder Nebendiagnose „Enteritis durch Rotaviren“ (ICD-10-Code A08.0), welche im Schnitt 31% aller Hospitalisationen wegen Enteritiden bei Kindern im Alter 0-14 Jahren ausmachten. Nimmt man die neusten Zahlen aus den Kantonsspitalern und den Kinderkliniken, kommt man bei total 72'541 Hospitalisationen (ohne Geburten) von 0-16-Jährigen Patienten im Jahr 2012 auf 1'636 Hospitalisationen wegen RVGE. Die Todesursachenstatistik des BFS weist zwischen 1995 und Ende 2012 keine rotavirusbedingten Todesfälle bei unter 5-Jährigen aus. Dies schliesst jedoch nicht aus, dass bei einer längeren Beobachtungsperiode dennoch Todesfälle auftreten können. Zudem existiert keine aktive Überwachung von Komplikationen bzw. Folgeschäden in der Schweiz.

5.1.3 *Soziale Auswirkungen*

RVGE treffen vor allem Säuglinge und Kleinkinder und zeigen bei diesen, verglichen mit anderen Durchfallerregern, schwerere Verläufe mit erheblicher körperlicher Beeinträchtigung während der Dauer von ca. einer Woche [18]. Ein Teil der Patienten muss hospitalisiert werden, was die Lebensqualität der ihrem gewohnten Umfeld entzogenen Kinder und ihrer besorgten Familien zusätzlich einschränkt. Rotaviruserkrankungen sind jedoch in der Schweiz dank guter Behandlungsmöglichkeiten und dafür ausreichend verfügbarer Ressourcen nicht lebensbedrohlich und ziehen nach aktuellem Wissensstand keine Langzeitschäden nach sich.

5.1.4 *Wirtschaftliche Auswirkungen*

Ausführliche Studien zu den gesamtgesellschaftlichen Kosten von Rotavirusinfektionen in der Schweiz sind keine bekannt. Die Studie von Lacroix et al. aus Genf und Luzern ermittelte für das Jahr 2007 folgende durchschnittliche direkte Kosten pro RVGE: CHF 1'927 (Hospitalisation), CHF 1'242 (ambulante Behandlung im Spital) und CHF 126 (nur Arztkonsultation) [17]. Seither hat sich die Kostenstruktur im schweizerischen Gesundheitssystem geändert. Wenn man von Kosten für die Behandlung von RVGE von CHF 5'309 pro Hospitalisation (Kantonsspital Aarau) und 1'636 Hospitalisationen in der Schweiz ausgeht, ergeben sich jährliche Gesamtkosten von CHF 8,7 Millionen für Leistungen des Gesundheitswesens. Dabei sind indirekte Kosten nicht mit einberechnet.

5.2 **Impfstoff**

5.2.1 *Verfügbarkeit*

In der westlichen Welt sind (mit Ausnahme der Schweiz) zwei Impfstoffe gegen Rotaviren erhältlich: Rotarix® (abgekürzt: RV1, Hersteller: GlaxoSmithKline) und RotaTeq® (RV5, Sanofi Pasteur MSD). Andere Impfstoffe sind nur national, d. h. in China, Indien und Vietnam, zugelassen [4, 25]. RV1 wurde in der Schweiz am 29. Januar

¹³ Basierend auf Kohorte von Kindern < 5 Jahre per Ende 2013. Quelle: BFS: Ständige Wohnbevölkerung nach Alter, Geschlecht und Staatsangehörigkeitskategorie. <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/01/02/blank/key/alter/gesamt.Document.20563.xls>

2007 zugelassen [26] und ist gegenwärtig für 106,50 CHF pro Dosis erhältlich. Da RV5 in der Schweiz nicht zugelassen ist, wird im Folgenden nur auf RV1 eingegangen.

5.2.2 *Eigenschaften*

RV1 ist ein attenuierter monovalenter viraler Lebendimpfstoff und enthält pro Impfdosis mindestens 10^6 50%-Zellkulturinfektionsdosen eines Rotavirusstammes des Typs G1P[8], der ursprünglich 1989 in den USA bei einem symptomatisch infizierten Kind isoliert worden war [27, 28]. Der Impfstoff, der oral verabreicht wird, liegt als wässrige Suspension vor und enthält unter anderem Saccharose als Zusatzstoff [27]. Die Impfviren können mit dem Stuhl ausgeschieden werden [27].

5.2.3 *Immunogenität*

Der Schutz gegen eine Rotavirusinfektion wird von der humoralen und zellulären Komponente des Immunsystems vermittelt. Die immunologischen Parameter („immune correlate of protection“), die einen sicheren Schutz vor Rotaviruserkrankungen versprechen, sind noch nicht abschliessend definiert, jedoch wurden anti-Rotavirus IgA-Antikörper im Serum zur Beurteilung der Immunogenität von RV1 (und RV5) verwendet [4]. In den Studien zur Immunogenität für die Zulassung von RV1 wurde Serokonversion von den Herstellerfirmen als Nachweis von ≥ 20 Einheiten IgA pro ml Serum bei primär seronegativen Impfungen nach Verabreichung des Impfstoffs definiert [29]. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Literaturübersicht hat gezeigt, dass der IgA-Titer im Serum einerseits wichtig zur Beurteilung der Wirksamkeit des Impfstoffs ist und andererseits einen wichtigen Abwehrmechanismus darstellt, welcher Kinder vor RVGE schützt. Titer unter 90 E/ml waren mit einer niedrigeren Wirksamkeit und Abnahme des Impfschutzes im zweiten Jahr nach der Impfung assoziiert [29].

5.2.4 *Klinische Wirksamkeit*

Die klinische Wirksamkeit (Efficacy) von RV1 wurde in mehreren Studien belegt. Eine Cochrane-Review begutachtete alle randomisierte kontrollierte Studien (RCT), welche bis Mai 2012 publiziert wurden [30]. Die metaanalytischen Wirksamkeiten in Ländern mit tiefer Kindersterblichkeit nach einem Jahr Follow-up lagen hinsichtlich schwerer RVGE bei 86% und hinsichtlich jeglicher RVGE bei 81%. Hospitalisationen wegen RVGE waren bei Geimpften um 81% verringert. Nach zwei Jahren Follow-up betrug die Wirksamkeit hinsichtlich schwerer RVGE 85% und hinsichtlich jeglicher RVGE 67%. Hospitalisationen wegen RVGE waren um 86% verringert. Die Resultate, ausgedrückt in relativem Risiko (RR), sind nach Follow-up-Periode (1 bzw. 2 Jahre) in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Relatives Risiko (RR) bei Geimpften im Vergleich zu Ungeimpften für verschiedene Outcomes nach 2 Dosen RV1 in Ländern mit tiefer Kindersterblichkeit (WHO Strata A&B), stratifiziert nach Follow-up-Periode

Outcome	RR (95% KI)	Anzahl Teilnehmende (Studien)
<i>Follow-up-Periode: 1 Jahr</i>		
Schwere RVGE	0,14 (0,07-0,26)	40'631 (6)
Jegliche RVGE	0,19 (0,08-0,47)	5'935 (3)
Hospitalisationen wegen RVGE	0,19 (0,08-0,43)	39'260 (6)
Schwere GE*	0,60 (0,50-0,72)	17'867 (1)
<i>Follow-up-Periode: 2 Jahre</i>		
Schwere RVGE	0,15 (0,12-0,2)	32'854 (8)
Jegliche RVGE	0,33 (0,21-0,50)	7'293 (5)
Hospitalisationen wegen RVGE	0,14 (0,09-0,23)	32'183 (6)
Schwere GE*	0,63 (0,56-0,71)	39'091 (2)

RVGE: Rotavirusgastroenteritis

GE: Gastroenteritis

RR: Relatives Risiko, *Bezogen auf Episoden, nicht auf Fälle

5.2.5 Auswirkungen auf Übertragung von Rotaviren

Rotavirusimpfstoffe schützen wie natürliche Rotavirusinfektionen in erster Linie vor schwerer RVGE und dadurch erforderlicher Hospitalisation bei Reinfektion. Indirekte Effekte (Schutz von ungeimpften Kindern weil geimpfte Kinder weniger angesteckt werden und somit das Virus nicht weiter verbreiten) wurden in Beobachtungsstudien gezeigt [4, 31].

5.2.6 Wirksamkeit in der Bevölkerung (Effectiveness und Impact)

Die Effectiveness und der Impact der Rotavirusimpfung wurden in verschiedenen Ländern untersucht. Die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland hat in ihrer systematischen Literaturübersicht (publizierte Studien bis 2011) 8 Fall-Kontrollstudien, 5 Kohortenstudien und 22 Impactstudien berücksichtigt [32]. Da in den meisten Ländern, in denen die Impfung eingeführt wurde, beide Impfstoffe benützt werden, beziehen sich die folgenden Resultate nicht nur auf RV1 sondern auf die parallele Verwendung von RV1 und RV5 oder nur auf RV5. Die Fall-Kontrollstudien (7 Studien) zeigten, dass nach zwei Dosen Impfstoff 84% (95% KI: 78-88%) der Hospitalisationen wegen RVGE verhindert wurden. Die Kohortenstudien (3 Studien nach drei Dosen RV5) zeigten, dass 94% (95% KI: 81-98%) der Hospitalisationen wegen RVGE verhindert wurden. Nach der Einführung der Routineimpfung gegen RV wurde in mehreren ökologischen Studien eine Reduktion der RVGE-Inzidenz (und anderer Outcomes wie Hospitalisationen und nicht durch RV verursachte akute GE) nach einer oder zwei Rotavirus-Saisons gezeigt. Ein Herdenschutz wurde in 11 von 18 untersuchten Studien gezeigt: die RVGE-Inzidenz bei *nicht* gegen RV geimpften Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren war signifikant verringert, die Reduktionsraten lagen im Bereich von 17-76%. Vier ökologische Studien beschrieben einen positiven Effekt der RV-Impfung auf nosokomiale Fälle von RVGE. Drei dieser Studien konnten metaanalysiert werden und ergaben eine Reduktion der RVGE-Inzidenz um 76% (95% KI: 40-91%). Die Studien bezogen sich auf vergleichbare Umstände mit RV-Durchimpfungsraten von 31-87% und Beobachtungsperioden von 3-5 Jahren nach Implementierung der Impfung.

Zwei kürzlich publizierte Studien aus den USA, welche RV1 erst im Juni 2008 zugelassen haben (die generelle Impfung von Säuglingen gegen RV wurde im Februar 2006 empfohlen, als nur RV5 zugelassen war), haben die obigen Zahlen bestätigt [31, 33]. Die Fall-Kontrollstudie von Cortese et al. [33] rapportierte eine Wirksamkeit von 91% (95% KI: 80-95%) bei Säuglingen im Alter von ≥ 8 Monaten; der Schutz im Alter von 12-23 Monaten blieb erhalten mit einer Wirksamkeit von 91% (95% KI: 75-96%). Die Studie von Leshem et al. [31] untersuchte wegen Durchfall bedingte Hospitalisationen in den USA vor (2001-2006) und nach Einführung der RV-Impfung (2007-2011). Kinder im Alter bis 5 Jahre, welche mindestens eine Dosis RV1 oder RV5 bekommen hatten, verursachten

96% (95% KI: 74-100%) weniger Hospitalisationen wegen RVGE und 53% (95% KI: 36-66%) weniger Hospitalisationen wegen GE allgemein. Indirekte Effekte der RV1- und RV5-Impfung hinsichtlich Hospitalisationen wegen RVGE wurden in drei der vier untersuchten Saisons gefunden. Die Hospitalisationsrate bei ungeimpften Kindern in der Saison 2007-2008 war gegenüber der Saison 2001-2006 um 50% (95% KI: 36-62) und in den nachfolgenden Saisons 2009-2010 und 2010-2011 um 77% (95% KI: 65-85) respektive 25% (95% KI: 4-41) verringert. Die Durchimpfungsrate (mindestens eine Dosis RV5 oder RV1) lag am Ende der Studie bei 58% für RV5 und 5% für RV1.

5.2.7 Sicherheit und Kontraindikationen

Unerwünschte Impferscheinungen (UIE):

Die beiden Rotavirusimpfstoffe erwiesen sich als gut verträglich und sicher. Gemäss der Cochrane-Review traten Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), Erbrechen und Durchfall bei Studienteilnehmenden, die mit RV1 geimpft worden waren, nicht häufiger auf als bei Plazebokontrollen, unabhängig ob nach einer, zwei oder drei Dosen oder nach Ende der Studien [30]. Zudem traten bei den Geimpften nicht mehr unerwünschte Ereignisse auf, welche zum Abbruch der Impfung führten, als bei Plazeboempfängern.

Der erste jemals zugelassene und 1998 in den USA vorübergehend allgemein empfohlene Rotavirusimpfstoff RotaShield® war wenig später wegen einer Assoziation mit 3 bis 14 Tage nach der ersten Dosis auftretender Invagination vom Markt genommen worden [34]. Invaginationen sind Einstülpungen eines Darmabschnitts in den nachfolgenden Darmbereich und stellen eine häufige Ursache von Darmobstruktionen bei Säuglingen und jungen Kindern dar. Die Ursache der Invaginationen ist meistens unklar; die Behandlung, um die Segmente wieder in die richtige Position zu bringen, erfolgt mittels Einläufen (oder chirurgisch, wenn dies nicht hilft) [35]. Das über das vorhandene Hintergrundrisiko für Invaginationen hinausgehende RotaShield®-bedingte Risiko, wurde mit 1 Fall pro 5-10'000 Impfungen beziffert [36]. Die Phase-3-Studie zur Zulassung von RV1 war daher mit 63'225 Teilnehmern darauf ausgelegt, ein solches erhöhtes Invaginationsrisiko auszuschliessen: innerhalb von 31 Tagen nach Verabreichung der ersten bzw. zweiten Dosis RV1 waren 6 und nach Plazebo 7 Fälle einer Invagination zu verzeichnen; dies ergab für den Impfstoff ein relatives Risiko von 0,85 (95% KI: 0,30-2,42) [37]. In der oben erwähnten Cochrane-Review [30] wurde alle bis Mai 2012 publizierten Studien bezüglich Invaginationen nach Impfung mit RV1 in Ländern mit tiefer Kindersterblichkeit metaanalysiert. In den 11 gepoolten Studien wurden 29 Fälle von Invaginationen bei 49'355 geimpften Kindern und 28 Fälle von Invaginationen bei 42'477 ungeimpften Kindern registriert; dies ergab kein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Invaginationen (RR = 0,87 (95% KI: 0,52-1,46)).

Da die RCTs kein signifikant erhöhtes Risiko für Invaginationen nach Impfung mit RV1 zeigten – wobei die RCTs nicht genügend statistische Power hatten, um seltene Ereignisse, welche unterhalb von Raten von 1 pro 50'000 geimpften Kindern auftreten, zu detektieren –, wurden aufgrund der Erfahrung mit RotaShield® Postmarketing-überwachungsstudien durchgeführt. Eine von August 2008 bis August 2010 in Mexiko und Brasilien durchgeführte Studie (Fallserie und Fall-Kontrollstudie) hat ein zusätzliches Risiko für Invaginationen von 1 Fall pro 51'000 respektive 1 Fall pro 68'000 geimpften Kinder gefunden [38]. Eine prospektive aktive Überwachungsstudie (Fallserie), welche von Januar 2008 bis Oktober 2010 in Mexiko durchgeführt wurde, hat ein zusätzliches Risiko für Invaginationen 1-7 Tage nach der ersten Dosis von 3-4 Fällen pro 100'000 geimpfte Kinder geschätzt [39]. Eine Fallserie-basierte Studie in Australien hat im Zeitraum von Juli 2007 bis Juni 2010 für RV1 (und RV5) im Durchschnitt ein zusätzliches Risiko für Invaginationen 1-21 Tage nach der ersten bzw. 1-7 Tage nach der zweiten Dosis im Umfang von 5,6 Fällen pro 100'000 geimpften Kindern gezeigt [40]. Eine Studie aus den USA hat nach über 200'000 verimpften RV1-Dosen im Zeitraum von April 2008 bis März 2013 ein zusätzliches Risiko für Invaginationen von 5,3 Fällen pro 100'000 vollständig geimpften Kinder gefunden [41]. Das Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) der WHO hat an seiner letzten Sitzung im Dezember 2013 befunden, dass

das besonders wenige Tage nach der ersten Dosis RV1 oder RV5 leicht erhöhte Risiko von Invaginationen den Nutzen der Rotavirusimpfung nicht aufheben kann [42]. So hat die Studie aus Australien pro Jahr 14 zusätzliche Fälle an Invaginationen nach der RV1-Impfung gegenüber 6'500 verhinderten Hospitalisationen wegen RVGE berechnet, während in der Studie aus Mexiko und Brasilien 96 zusätzliche Fälle geschätzten 80'000 verhinderten Hospitalisationen gegenüber stehen [38, 40]. Aufgrund der von Land zu Land verschiedene Resultate empfiehlt das GACVS, aktive Überwachungsstudien bei der Einführung der Rotavirusimpfung durchzuführen, um das kleine aber doch signifikante Risikos für Invaginationen besser abschätzen zu können [42] (mehr dazu siehe 5.7.2).

Sonstige Ereignismeldungen (alle UIE, UIE mit Hospitalisation, Todesfälle jeglicher Ursache) im zeitlichen Zusammenhang mit RV1 waren gemäss der Cochrane-Review nie häufiger oder sogar seltener als in der Kontrollgruppe anzutreffen [30]. Auch in die RCT-Studienprotokolle mit einbezogen wurde die Kawasaki-Krankheit, eine systemische Vaskulitis mit noch unbekannter, jedoch sehr wahrscheinlich auf einer Infektion beruhender Ätiologie, welche vor allem bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren auftritt und in einem Viertel der unbehandelten Fälle zu Anomalitäten der Koronararterien führt [43]. Die Inzidenz der Kawasaki-Krankheit variiert stark nach ethnischer Gruppe, wobei asiatische Kinder ein 20-mal höheres Risiko aufweisen verglichen mit Kindern weisser Hautfarbe. Die weltweit höchste Inzidenz wurde in Japan gemessen (239 Fälle/100'000 unter 5-Jährige) und es besteht eine saisonale Variation, wobei die Fälle vor allem im Winter/Frühling in Grossbritannien, den USA und Australien auftreten. Das metaanalytierte relative Risiko, nach Impfung mit RV1 an der Kawasaki-Krankheit zu erkranken, war jedoch nicht signifikant erhöht: 1,79 (95% KI: 0,30-10,61) (3 Studien mit 13'117 Teilnehmenden) [30].

Kontraindikationen/Vorsichtsmassnahmen:

RV1 ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe, anamnestischer Invagination oder entsprechend prädisponierender Fehlbildung des Gastrointestinaltraktes sowie bei schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID, Severe Combined Immunodeficiency) [27]. Die Verabreichung an Säuglinge mit bekannter oder vermuteter Immunschwäche sollte nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Zudem sollte RV1 mit Vorsicht angewendet werden, wenn enger Kontakt mit immundefizienten Personen besteht. Da keine klinischen Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von RV1 bei Kindern mit gastrointestinalen Krankheiten oder Wachstumsstörungen vorliegen, wird RV1 bei solchen Kindern nicht empfohlen.

5.2.8 Verabreichung

Der Impfstoff wird oral verabreicht, unabhängig von der Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Muttermilch [27]. Die Impfung mit RV1 umfasst zwei Dosen mit einem Mindestabstand von vier Wochen. Die erste Dosis ist ab einem Alter von 6 Wochen möglich, die zweite Dosis sollte vor dem Alter von 16 Wochen und muss vor dem Alter von 24 Wochen gegeben werden. Nach der vollendeten 24. Lebenswoche ist Rotarix® kontraindiziert [27].

Der Impfstoff kann zeitgleich mit den im Säuglingsalter empfohlenen Basis- und Ergänzungsimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), *Haemophilus influenzae* b, Polyomyelitis (inaktiviert), Hepatitis B, Pneumokokken, Meningokokken-C sowie mit den verschiedenen Kombinationsimpfstoffen verabreicht werden, ohne einander immunologisch oder hinsichtlich des Sicherheitsprofils zu beeinträchtigen [27].

5.3 Impfstrategie

5.3.1 Ziel der Impfung

Da Rotaviren bei zahlreichen Spezies vorkommen, lassen sie sich nicht ausrotten. Vordringliches Ziel der Impfung gegen Rotaviren in der Schweiz ist die Verhütung der durch diesen Erreger hervorgerufenen schwereren Krankheitsformen und der teilweise erforderlichen Hospitalisationen bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Arbeitsgruppe „Rotavirusimpfung“ ist daher zum Schluss gekommen, die Impfung gegen Rotaviren als *ergänzende Impfung* zu empfehlen. Diese Empfehlung betrifft Impfungen, die einen weniger ausgeprägten Nutzen für die öffentliche Gesundheit bringen, aber von beachtlichem Nutzen für die individuelle Gesundheit sein können. Dies ist für die Rotavirusimpfung gegeben, da sie – gemäss dem Analysenrahmen [3] – als ergänzende Impfung jedes Jahr eine grosse Anzahl von Krankheitsfällen, die für die meisten erkrankten Personen keine Gefahr hinsichtlich schwerer Komplikationen oder bleibender Schäden darstellen, vermeiden kann.

5.3.2 Impfstellen

Die Impfung gegen Rotaviren könnte ebenso wie die übrigen Impfungen im Rahmen der empfohlenen frühkindlichen Kontrolluntersuchungen durch die Grundversorgenden durchgeführt werden.

5.3.3 Spezifische Ziele der Impfstrategie und Durchimpfung

Als empfohlene ergänzende Impfung soll die Impfung gegen Rotaviren vor allem dem individuellen Schutz dienen (siehe 5.3.1). Spezifische Public-Health-Ziele, z. B. bestimmte Durchimpfungsraten, sind daher nicht vorgesehen. Bei einer Abdeckung von 90% der in der Schweiz zirkulierenden Serotypen durch RV1 (weil der darin enthaltene Genotyp P[8] durch eine Kreuzimmunität auch gegen P[4] wirkt [44]) und einer Wirksamkeit von 85% könnten bei einer hypothetischen Durchimpfung von 65% etwa die Hälfte der schweren RVGE-Fälle verhindert werden.

5.3.4 Empfehlungen anderer Länder

Die WHO hat im April 2009 die Einführung der generellen Rotavirusimpfung für Säuglinge in alle nationale Impfprogramme empfohlen [45]. In den USA und Brasilien ist die routinemässige Rotavirusimpfung schon seit 2006 empfohlen und implementiert. Andere bevölkerungsreiche Länder, z. B. Australien und Mexiko, haben die generelle Rotavirusimpfung 2007 eingeführt. Bis Juni 2014 hatten 66 Länder weltweit die Rotavirusimpfung ganz oder teilweise eingeführt¹⁴. Ein Übersichtsartikel hat die Empfehlungen für die Rotavirusimpfung in 32 europäischen Ländern per Stichdatum Februar 2014 zusammengefasst [46]: In 7 Ländern (Belgien, Finnland, Griechenland, Grossbritannien, Luxemburg, Norwegen, Österreich) ist die generelle Rotavirusimpfung implementiert. In Belgien, Finnland, Luxemburg und Österreich liegt die aktuelle Durchimpfung bei $\geq 90\%$. Belgien offeriert die Impfung allen Kindern zusammen mit den anderen Kinderimpfungen des nationalen Impfprogramms seit 2006, wobei sich Eltern und Versicherer die Kosten teilen. Finnland hat die Impfung 2007 empfohlen und diese seit 2009 als generelle Impfung durch das nationale Impfprogramm inklusive voller Kostenübernahme implementiert. Luxemburg bietet die Impfung seit 2006 im nationalen Impfprogramm ohne Kosten für die Eltern an. In Grossbritannien, welches die Rotavirusimpfung im Juli 2013 eingeführt hat, ist die Durchimpfung, die im Rahmen einer Sentinelstudie erhoben wurde, bis März 2014 auf 88% gestiegen, wobei die Anzahl an gemeldeten Labormeldungen 70% tiefer lag als im Vergleich zum Mittelwert in den zehn vorangegangenen Saisons [47]. Deutschland hat die Impfung 2013 empfohlen und eingeführt [48]. In Frankreich wurde die generelle Impfung empfohlen, die Umsetzung steht aber noch an. In den meisten europäischen Ländern ohne nationale Impfempfehlungen sind entweder entspre-

¹⁴ Quelle: World Health Organization (WHO), Department of Immunization Vaccines and Biologicals (IVB): WHO/IVB Database, Stand: 04.07.2014

chende Abklärungen im Gang (z. B. Dänemark, Estland) oder es bestehen Empfehlungen von Fachgesellschaften (z. B. Portugal, Spanien) oder es wird bereits auf regionaler Ebene geimpft (z. B. Italien, Schweden).

5.4 Kosteneffektivität

Die Rotavirusimpfung (RV1 und RV5) wurde seit Beginn der Impfprogramme in mehreren Ländern evaluiert und in Mittel- bzw. Niedriglohnländern grösstenteils als kosteneffektiv eingeschätzt [49]. Resultate in den Hochlohnländern hingegen waren nicht so eindeutig, da im Vergleich z. B. die Mortalität in Europa tiefer ist und das Gesundheitssystem in der Regel besser. Unter Berücksichtigung der indirekten Kosten – d. h. aus der Gesellschaftsperspektive – ergab die Rotavirusimpfung jedoch auch in Hochlohnländern immer kosteneffektivere oder sogar kostensparende Resultate. Eine aktuelle Studie aus Deutschland, welche für die Evaluation der Rotavirusimpfung durch die STIKO durchgeführt wurde, hat bei einem Preis von EUR 67,51/Dosis RV1 folgende Kosten errechnet (basierend auf einer Kohorte von 10'000 Neugeborenen, einem Zeitraum über 5 Jahre, mit 80% Durchimpfung, in EUR): 184/vermiedener Krankheitsfall, 2'457/vermiedene Hospitalisierung und 116'973/gewonnenes qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY) [50]. Sensitivitätsanalysen ergaben, dass die Variation des Impfstoffpreises sowie der Kosten der Verabreichung den grössten Einfluss auf das Resultat hatte; die Variation der Kosten der ambulanten Behandlung bzw. der Hospitalisierung zeigte nur einen kleinen Effekt. Damit die Rotavirusimpfung kostensparend würde in Deutschland, müsste der Preis von RV1 inklusive Verabreichungskosten um 62% gesenkt werden. Für die Schweiz liegen bislang keine publizierten Resultate zu gesundheitsökonomischen Studien vor. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Analyse in der Schweiz ähnliche Resultate zeigen würde, d. h. dass die Rotavirusimpfung nur dann kostensparend würde, wenn der aktuelle Publikumspreis von CHF 106,50/Dosis RV1 signifikant gesenkt würde.

5.5 Akzeptanz der Empfehlung

5.5.1 Öffentliche Wahrnehmung

„Durchfall“ ist in der Bevölkerung weit verbreitet und in der Schweiz in aller Regel nicht lebensbedrohlich. Zudem stellt sich die Vielfalt möglicher Durchfallerreger für Laien zu verwirrend dar, als dass man sich bereitwillig auf eine differenzierte Betrachtung einliesse. Die Risikowahrnehmung von RVGE ist entsprechend gering, was sich auch in der massenmedialen Vernachlässigung des Themas zeigt. Es handelt sich bei Rotaviren um einen in der Öffentlichkeit weithin unbekanntem Erreger, der im Vorfeld tatsächlicher Erkrankung kaum Ängste auslöst.

5.5.2 Akzeptanz

Zur elterlichen Akzeptanz einer Rotavirusimpfempfehlung in der Schweiz liegen keine veröffentlichten Zahlen vor. Die ärztliche Akzeptanz wurde 2007 durch einen Onlinesurvey via InfoVac untersucht, an dem sich 977 (26%) von 3'799 Abonnenten (489 (38%) von 1'304 Pädiatern) beteiligten [51]. Damals waren 48% der Befragten bereit, die Rotavirusimpfung (als ergänzende Impfung) zu empfehlen, wenn die Kosten vergütet würden. Ein Fünftel war dagegen und 31% konnten sich nicht entscheiden. Obwohl keine neueren Zahlen dazu vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Antworten heute ähnlich wären. Zudem handelt es sich um eine Schluckimpfung, welche anlässlich der normalen Impftermine für Säuglinge (im Alter von 2 und 4 Monaten für DTP_a-IPV-Hib-(HBV)) verabreicht werden kann; somit wären keine weiteren Injektionen und Konsultationen nötig, was die elterliche Akzeptanz verbessern könnte.

5.5.3 *Priorität*

Schwere Rotaviruserkrankungen kommen vergleichsweise häufig vor, sind in der Schweiz aber nicht lebensbedrohlich und verursachen keine Langzeitschäden.

5.6 **Umsetzbarkeit der Empfehlung**

5.6.1 *Verfügbarkeit des Impfstoffs und langfristige Versorgung*

In der Schweiz ist gegenwärtig nur Rotarix® zugelassen (siehe 5.2.1). Die langfristige Versorgung wäre bei einer Empfehlung als ergänzende Impfung nicht gefährdet.

5.6.2 *Operationsplan*

Der Impfstoff würde in erster Linie durch medizinische Grundversorgende empfohlen und verabreicht werden. Es bedarf keines gesonderten Operationsplanes.

5.6.3 *Integration in den bestehenden Impfplan*

Der Impfstoff wird oral eingenommen und kann gleichzeitig mit den in der Schweiz empfohlenen Basisimpfungen verabreicht werden (z. B. im Alter von 2 und 4 Monaten).

5.6.4 *Auswirkungen auf Impfstellen und übrige Sektoren der Gesundheitsversorgung*

Beratungsaufwand:

Die Ärzteschaft müsste Eltern von Säuglingen eingehend über die ergänzende Impfung gegen Rotaviren informieren.

Therapeutische Ressourcen:

Die ergänzende Impfung würde die rotavirusbedingte Belastung in Arztpraxen und Spitälern senken.

5.6.5 *Zugänglichkeit*

Die Rotavirusimpfung wäre grundsätzlich allgemein zugänglich. Die könnte jedoch eingeschränkt sein, je nachdem ob die Kosten der Impfung vergütet würden.

5.6.6 *Verfügbarkeit geeigneter Dokumente*

Es soll ein Factsheet zur Rotavirusimpfung erstellt werden. Das für Fachpersonen und Eltern relevante Informationsmaterial des BAG (Impfplan, Factsheet Impfplan, www.sichimpfen.ch, Broschüre „Kinder impfen? Ja! Wieso?“) wäre zu adaptieren. Eine ergänzende Impfung gegen Rotaviren liesse sich manuell auf dem Impfausweis einfügen.

5.7 **Evaluationsfähigkeit der Empfehlung**

5.7.1 *Überwachung von Krankheitsinzidenz*

RVGE sind in der Schweiz nicht meldepflichtig. Es gibt demnach keine kontinuierliche und flächendeckende Überwachung dieses Erregers und seiner Manifestationen. Aufschluss über die Zahl an rotavirusbedingten Hospitalisationen gibt die medizinische Statistik der Krankenhäuser des BFS, deren Qualität allerdings mit der Richtigkeit und Vollständigkeit der Kodierung steht und fällt und letztlich nicht systematisch überprüft wird.

5.7.2 Überwachung UIE

Unerwünschte Impferscheinungen (UIE) für den in der Schweiz zugelassenen Rotavirusimpfstoff werden Swiss-medic gemeldet.

Invaginationen:

Invaginationen wurden in der Schweiz erstmals im Rahmen der Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) zwischen April 2003 und März 2006 erfasst¹⁵. Es wurden 294 Patienten mit Invaginationen gemeldet, wobei die geschätzte wahre Fallzahl über die dreijährige Überwachungsperiode bei 381 lag [35]. Das mittlere Alter der Patienten betrug 2,7 Jahre und die mittlere jährliche Inzidenz lag bei 38, 31 und 26 Fällen pro 100'000 Lebendgeburten im ersten, zweiten bzw. dritten Lebensjahr. Bei 24% der Patienten lag gleichzeitig eine GE vor, wobei 8% der getesteten Fälle Rotavirus-positiv waren. Kein Kind ist wegen einer Invagination verstorben oder hat bleibende Schäden erlitten. Diese damals erfassten Daten können als Basis für die erneute Überwachung von Invaginationen durch die SPSU dienen, sobald die Rotavirusimpfung als ergänzende Impfung empfohlen ist.

Kawasaki-Krankheit:

Zurzeit läuft eine SPSU-Studie zur Kawasaki-Krankheit¹⁶. Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden mit Diagnose „Kawasaki-Krankheit“ hat zwischen März 2013 und März 2014 stattgefunden. Follow-ups sind nach einem und fünf Jahren geplant. Daten aus dieser Studie könnten auch als Basis zur Überwachung der Kawasaki-Krankheit vor und nach Implementierung der ergänzenden Impfung gegen Rotavirus dienen.

5.8 Offene Fragen

5.8.1 Unsicherheiten bezogen auf Wirkungen des Impfstoffs, Auswirkungen der Empfehlung oder die Epidemiologie

Serotypverteilung:

Ob und wie sich die Serotypverteilung unter dem Selektionsdruck einer weitverbreiteten Impfung ändert und dadurch die Wirksamkeit der bestehenden Impfstoffe schmälert, ist noch nicht bekannt. Studien in Europa, Australien, Brasilien und den USA haben eine Veränderung der Stämme nach der Einführung von Impfprogrammen gezeigt [52–55]. Jedoch sind diese Ergebnisse noch nicht als abschliessend zu betrachten, da noch zu wenig Zeit seit der Einführung der Impfung verstrichen ist, um zwischen natürlicher Fluktuation und einem Replacement aufgrund der Impfungen differenzieren zu können.

Dauer des Impfschutzes:

Gemäss Angaben der WHO verfügten die RCTs über zu wenig Teilnehmende für eine klare Aussage über die Dauer des Impfschutzes [4]. Zudem bleibt abzuwarten, inwieweit sich durch eine Impfung im Säuglingsalter mit unbekannter Wirksamkeitsdauer der Häufigkeitsgipfel symptomatischer Rotavirusinfektionen in Richtung älterer Kinder verlagert. Langjährige Erfahrungen aus den USA deuten *nicht* in diese Richtung [56].

5.9 Zugangsgerechtigkeit der Empfehlung

Eine ergänzende Impfeempfehlung *ohne* Kostenübernahme im Rahmen der obligatorischen Grundversicherung wäre ethisch problematisch, weil damit all jene Säuglinge nicht von einem Impfschutz profitieren würden, deren

¹⁵ SPSU: http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00737/index.html?lang=de

¹⁶ SPSU: "Kawasaki disease in children", 01.03.2013, http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00737/index.html?lang=de

Eltern sich die relativ teure Impfung nicht leisten könnten [3].

5.10 Rechtliche Erwägungen

Keine.

5.11 Konformität der Empfehlung

Die vorgeschlagene Impfeempfehlung ist in vollem Umfang mit den Empfehlungen auf internationaler und europäischer Ebene kompatibel. Nur wenige Länder haben die Rotavirusimpfung noch nicht implementiert (siehe auch 5.3.4).

6 Entscheidung der EKIF/Décision de la CFV

Auf der Grundlage dieses von der Arbeitsgruppe „Rotavirusimpfung“ erstellten Dokumentes hat die EKIF an ihrer Sitzung vom 18. Juni 2014 beschlossen, die Rotavirusimpfung, sofern eine Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung erfolgt, als ergänzende Impfung für Säuglinge zu empfehlen.

C'est sur la base du présent document – établi par le groupe de travail « Vaccination contre les rotavirus » – que la CFV a décidé lors de sa réunion du 18 juin 2014, de recommander la vaccination contre les rotavirus à titre de vaccination recommandée complémentaire pour les nourrissons, pour autant qu'elle soit prise en charge par l'assurance obligatoire des soins.

7 Literatur

- 1 Swissmedic. Zulassung eines neuen Impfstoffes: Rotarix. *Swissmedic Journal* 2007; 6(5): 324–5.
- 2 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Rotavirusimpfung: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan. *Bull BAG* 2008; Nr. 28: 492–5.
- 3 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfpfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. *Bull BAG* 2005; Nr. 45: 817–21.
- 4 World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper -- January 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88: 49–64.
- 5 Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg.Infect.Dis.* 2003; 9(5): 565–72.
- 6 Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect.Dis.* 2012; 12(2): 136–41.
- 7 Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J.Pediatr.* 2006; 149(4): 441–7.
- 8 Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paediatr.Scand.* 1991; 80(5): 500–7.
- 9 Forster J, Guarino A, Perez N et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009; 123(3): e393.
- 10 Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand.J.Infect.Dis.* 1990; 22(3): 259–67.
- 11 Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC.Infect.Dis.* 2012; 12: 62.
- 12 The Pediatric Rotavirus European Committee. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol.Infect.* 2006; 134(5): 908–16.
- 13 Bucher B, Aebi C. Population-based epidemiology of rotavirus hospitalisations in Switzerland. *Swiss.Med.Wkly.* 2006; 136(45-46): 726–31.
- 14 Desgrandchamps D, Munzinger J. Infektiöse Gastroenteritis beim immunkompetenten Kind. Bedeutung von *Cryptosporidium* spp. und *Aeromonas* ssp. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1989; 119(9): 276–81.
- 15 Essers B, Burnens AP, Lanfranchini FM et al. Acute community-acquired diarrhea requiring hospital admission in Swiss children. *Clin.Infect.Dis.* 2000; 31(1): 192–6.
- 16 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(8): 784–91.
- 17 Lacroix L, Galetto-Lacour A, Altwegg M et al. Disease burden of rotavirus gastroenteritis in children up to 5 years of age in two Swiss cantons: paediatrician- and hospital-based surveillance. *Eur.J.Pediatr.* 2010; 169(3): 319–25.
- 18 Laubereau B, Gateau S, Ehlken B et al. Rotavirus-Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1999; 129(47): 1822–30.
- 19 Nielsen J, Schilt U, Heinzer I, Schaad UB. Les diarrhées infectieuses de l'enfant. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1987; 117(14): 518–26.
- 20 Buettcher M, Heininger U. Prospective surveillance of nosocomial viral infections during and after hospitalization at a university children's hospital. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2010; 29(10): 950–6.
- 21 Foppa IM, Karmaus W, Ehlken B et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland. *Infect.Control Hosp.Epidemiol.* 2006; 27(6): 633–5.

- 22 Sidler JA, Haberthur C, Dumoulin A et al. A retrospective analysis of nosocomial viral gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2012; 31(12): 1233–8.
- 23 Loosli J, Gyr K, Stalder H et al. Etiology of acute infectious diarrhea in a highly industrialized area of Switzerland. *Gastroenterology* 1985; 88(1 Pt 1): 75–9.
- 24 Wildi-Runge S, Allemann S, Schaad UB, Heininger U. A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *Eur.J.Pediatr.* 2009; 168(11): 1343–8.
- 25 World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89: 325–35.
- 26 Swissmedic. Zulassung eines neuen Impfstoffes: Rotarix. *Swissmedic Journal* 2007; 6(5): 360.
- 27 GlaxoSmithKline. Rotarix® liquid; 2012.
- 28 Ward RL, Bernstein DI. Rotarix: a rotavirus vaccine for the world. *Clin.Infect.Dis.* 2009; 48(2): 222–8.
- 29 Patel M, Glass RI, Jiang B et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J.Infect.Dis.* 2013; 208(2): 284–94.
- 30 Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD008521.
- 31 Leshem E, Moritz RE, Curns AT et al. Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *Pediatrics* 2014; 134(1): 15–23.
- 32 Koch J, Wiese-Posselt M, Renschmidt C et al. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56: 957–84.
- 33 Cortese MM, Immergluck LC, Held M et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2013; 132(1): e25.
- 34 Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep.* 1999; 48(43): 1007.
- 35 Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J et al. Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. *Pediatrics* 2007; 120(3): 473–80.
- 36 Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N.Engl.J.Med.* 2001; 344(8): 564–72.
- 37 Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N.Engl.J.Med.* 2006; 354(1): 11–22.
- 38 Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N.Engl.J.Med.* 2011; 364(24): 2283–92.
- 39 Velazquez 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(7): 736–44.
- 40 Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin.Infect.Dis.* 2013; 57(10): 1427–34.
- 41 Weintraub ES, Baggs J, Duffy J et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N.Engl.J.Med.* 2014; 370(6): 513–9.
- 42 World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 December 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89: 53–60.
- 43 Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J.Paediatr.Child Health* 2013; 49(9): 704–8.
- 44 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(9601): 1757–63.
- 45 World Health Organization. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 -- conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 220–36.

- 46 Parez N, Giaquinto C, Du Roure C et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect.Dis.* 2014; 14(5): 416–25.
- 47 Public Health England. Early evidence of the impact of the national rotavirus immunisation Programme. *Health Protection Report* 2014; 8(12): Number 12.
- 48 Uhlig U, Kostev K, Schuster V et al. Impact of rotavirus vaccination in Germany: rotavirus surveillance, hospitalization, side effects and comparison of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11): e299-304.
- 49 Aballea S, Millier A, Quilici S et al. A critical literature review of health economic evaluations of rotavirus vaccination. *Hum.Vaccin.Immunother.* 2013; 9(6): 1272–88.
- 50 Aidelsburger P, Grabein K, Bohm K et al. Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine* 2014; 32(17): 1964–74.
- 51 Agyeman P, Desgrandchamps D, Vaudaux B et al. Interpretation of primary care physicians' attitude regarding rotavirus immunisation using diffusion of innovation theories. *Vaccine* 2009; 27(35): 4771–5.
- 52 Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch.Virol.* 2008; 153(3): 591–3.
- 53 Kirkwood CD, Cannan D, Boniface K et al. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2007/08. *Commun.Dis.Intell.Q.Rep.* 2008; 32(4): 425–9.
- 54 Clark HF, Lawley D, DiStefano D et al. Distribution of rotavirus genotypes causing nosocomial and community-acquired acute gastroenteritis at the Children's Hospital of Philadelphia in the new rotavirus vaccine era. *Hum.Vaccin.* 2011; 7(11): 1118–23.
- 55 Usonis V, Ivaskeviciene I, Desselberger U, Rodrigo C. The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine* 2012; 30(31): 4596–605.
- 56 Gastañaduy PA, Curns AT, Parashar UD, Lopman BA. Gastroenteritis hospitalizations in older children and adults in the United States before and after implementation of infant rotavirus vaccination. *JAMA* 2013; 310(8): 851–3.