

Rotavirusimpfung: keine Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan

Rotaviren sind Hauptursache hospitalisierungspflichtiger Durchfälle bei Kleinkindern. Es gibt dagegen neue wirksame, sichere und gut verträgliche Impfstoffe, die den weitaus grössten Teil der in der Schweiz zirkulierenden Serotypen abdecken. Da Rotavirusgastroenteritiden von kurzer Dauer sind, keine Langzeitschäden hinterlassen und in der Schweiz praktisch nie tödlich verlaufen, ist die Kosteneffektivität dieser vergleichsweise teuren Impfstoffe schlechter als die anderer in jüngerer Vergangenheit empfohlener Impfstoffe. Dies und umfragegestützte Hinweise auf mangelnde Akzeptanz unter impfenden Ärzten haben das Bundesamt für Gesundheit in Zusammenarbeit mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen nach ausgiebiger Evaluierung bewogen, die Rotavirusimpfung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht in den Schweizerischen Impfplan aufzunehmen.

Rotaviren sind weltweit die häufigste Ursache schwerer hospitalisierungspflichtiger Durchfälle bei Kindern. In Entwicklungsländern verläuft die Erkrankung vielfach tödlich. Praktisch jedes Kind infiziert sich erstmals im Laufe seiner ersten zwei bis drei Lebensjahre. Die durch starke Dehydratation gekennzeichneten schwereren Verlaufsformen werden jedoch vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren beobachtet [1]. Daneben sind bis auf seltene primäre Immunschwächerkrankungen, die bei Rotavirusinfektionen chronische Durchfälle begünstigen können [2], keine weiteren Risikofaktoren für schwere Rotavirusgastroenteritiden (RVGE) bekannt. Reinfektion mit Rotaviren führt zu mildereren [3], bei Erwachsenen meist asymptomatischen Verläufen [4].

Zum Schutz vor schweren RVGE wurden zwei neue Impfstoffe (Rotarix®, RotaTeq®) entwickelt, die im Laufe der letzten Jahre in den USA [5], Österreich, Belgien, Luxemburg [6], Finnland [7] und einigen lateinamerikanischen Ländern [8] Eingang in die nationalen Säuglingsimpfprogramme fanden. In der Schweiz ist

Rotarix® seit Januar 2007 zugelassen [9] und die Zulassung von RotaTeq® beantragt.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) nahmen in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe anhand eines öffentlich zugänglichen Kriterienkataloges (<http://www.ekif.ch/de/downloads/Evaluationskriterien.pdf>) eine Evaluierung von Rotarix® und RotaTeq® vor. Diese Evaluierung bildete die Grundlage für den EKIF-Beschluss am 12. März 2008, die Rotavirusimpfung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht in den Schweizerischen Impfplan aufzunehmen. Im Folgenden soll der Standpunkt von EKIF und BAG näher erläutert und begründet werden.

KRANKHEITSLAST

Rotaviren verursachen jährlich weltweit etwa 111 Millionen Gastroenteritiden, 25 Millionen Arztbesuche, 2 Millionen Hospitalisationen und 611 000 Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren. Während die Inzidenz weitgehend unabhängig vom Brutto- sozialprodukt eines Landes ist,

entfallen über 80% der Mortalität auf Entwicklungsländer [10, 11].

Schätzungen für unter 5-jährige Kinder in der Schweiz auf der Grundlage verfügbarer Studien [12, 13] belaufen sich auf jährlich etwa 6200 RVGE mit Arztbesuch, 600 Hospitalisationen nach ambulater erworbenener Infektion und 400 nosokomiale Infektionen. Die Todesursachenstatistik des Bundesamtes für Statistik weist für die Jahre 1995 bis 2005 keine rotavirusbedingten Todesfälle aus. Die sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen einer in der Schweiz durch Rehydratation gut behandelbaren, etwa eine Woche dauernden kindlichen Durchfallerkrankung ohne Mortalität oder Langzeitfolgen halten sich in Grenzen.

IMPFSTOFFE

Rotarix® und RotaTeq® sind attenuierte virale Lebendimpfstoffe, die Säuglingen ab einem Alter von sechs Wochen in zwei bzw. drei Dosen innerhalb streng definierter Zeitfenster (letzte Dosis vor vollendetem 24. bzw. 26. Lebenswoche) oral verabreicht werden. Sie können zeitgleich mit den übrigen im Säuglingsalter empfohlenen Basisimpfungen und der ergänzenden Impfung gegen Pneumokokken – Rotarix® auch zeitgleich mit einem Impfstoff gegen Meningokokken C – gegeben werden, ohne einander immunologisch oder hinsichtlich des Sicherheitsprofils zu beeinträchtigen [14, 15]. Rotarix® enthält als Wirkkomponente ein Rotavirus-Humanisolat, das sich im Unterschied zu den in RotaTeq® enthaltenen human-bovinen Reassortanten im menschlichen Darm gut vermehrt und nach der Impfung häufig mit dem Stuhl ausgeschieden wird [14].

Rotarix® und RotaTeq® schützen während der ersten auf die Impfung folgenden Rotavirusseason zu 87 bzw. 74% vor RVGE und zu 96 bzw. 98% vor schwerer RVGE [16, 17]. Während der anschliessenden zweiten Season beträgt die jeweilige Schutzwirkung gegen RVGE 72 bzw. 63% und gegen schwere RVGE 86 bzw. 88% [16, 17]. Für RotaTeq® ist bis Ende der dritten auf die Impfung folgenden Rotavirusseason eine Wirksamkeit gegen RVGE von 69% belegt [18].

In plazebokontrollierten Doppelblindstudien mit jeweils über 60 000 Teilnehmern erwiesen sich beide Impfstoffe als sicher [17, 19]. Es zeigte sich im Unterschied zu einem früheren Rotavirusimpfstoff [20] insbesondere kein erhöhtes Invasionsrisiko, was Postmarketing-Surveillance- und Daten aus den USA für RotaTeq bestätigen [21].

Rotarix® enthält ein Impfvirus des Typs G1P[8], RotaTeq® besteht aus 5 verschiedenen Serotypen (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] und P1[8]). Eine unlängst in Genf und Luzern durchgeführte Studie ergab, dass beide Impfstoffe in der Schweiz über 90% der bei Kindern unter 5 Jahren zirkulierenden Rotavirusstämme abdecken würden (Prof. Alain Gervais, persönliche Mitteilung).

KOSTENEFFEKTIVITÄT

Die einzige (unveröffentlichte) Kostennutzwertanalyse zur Rotavirusimpfung in der Schweiz stammt vom Rotarix®-Hersteller GlaxoSmithKline. Danach stehen Impfkosten pro Person von 216 CHF bei Berücksichtigung der direkten Krankheitskosten für ambulante und stationäre Behandlung Einsparungen von 48 CHF gegenüber. Setzt man die Nettoimpfkosten ins Verhältnis zum geschätzten qualitätsadjustierten Lebenszeitgewinn, erhält man Kosten von 69 100 CHF pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY). Dies liegt deutlich über den Kostennutzwertverhältnissen anderer jüngst empfohlener Impfungen wie beispielsweise jener gegen Pneumokokken mit 39 300 CHF/QALY [22], gegen Meningokokken mit 32 560 CHF/QALY [23] oder gegen humane Papillomaviren mit 26 000 CHF/QALY [24]. Auch in anderen europäischen Ländern wie England [25] und Frankreich [26] wurde die Rotavirusimpfung für nicht kosteneffektiv befunden.

AKZEPTANZ

Die ärztliche Akzeptanz der Rotavirusimpfung in der Schweiz wurde 2007 durch einen Onlinesurvey via InfoVac (<http://www.infovac.ch/>

[index.php](#)) untersucht, an dem sich 977 (26%) von 3799 Abonnenten (489 (38%) von 1304 Pädiatern) beteiligten. Jeweils 64% der antwortenden Ärzte hielten eine Basisimpfung gegen Rotaviren angesichts der hiesigen Krankheitslast für nicht gerechtfertigt und würden auch ihr eigenes Kind nicht gegen Rotaviren impfen. Einer offiziellen Impfempfehlung würden 48% folgen, sofern die Kosten der Impfung im Rahmen der Grundversicherung übernommen würden. Bei ausbleibender Kostenübernahme sank der Anteil der empfehlungskonform handelnden Ärzte auf 18%.

Selbst für den Fall einer Kostenübernahme erwarteten 73% der teilnehmenden Ärzte eine Inanspruchnahme der Rotavirusimpfung von unter 60% der in Frage kommenden Kinder. Bei ausbleibender Kostenübernahme läge nach Ansicht von 63% der Ärzte die Inanspruchnahme unter 20%. In Ermangelung direkter Daten zur elterlichen Akzeptanz einer Rotavirusimpfung mag als ein weiteres Indiz für die zu erwartende begrenzte Nachfrage gelten, dass die Zahl vertriebener Rotarix®-Dosen in der Schweiz auf sehr niedrigem Niveau verharrt, obwohl der Impfstoff bereits seit einem Jahr erhältlich ist.

IMPFSTRATEGIEN

BAG und EKIF definierten 2005 vier Arten von Impfempfehlungen: Empfohlene Basisimpfungen, empfohlene ergänzende Impfungen, empfohlene Impfungen für Risikogruppen und Impfungen ohne Empfehlung [27].

Die Voraussetzungen für eine empfohlene Basisimpfung gegen Rotaviren, insbesondere der erforderliche substanzielle Nutzen für die öffentliche Gesundheit, sind nicht erfüllt: RVGE gehen in der Schweiz mit keiner nennenswerten Sterblichkeit einher und hinterlassen keine Langzeitschäden; schwere Verläufe lassen sich durch rasche Rehydratation wirksam verhindern. Gegen eine Basisimpfung sprechen des Weiteren das ungünstige Kostennutzenverhältnis der aktuell verfügbaren Impfstoffe und die mangelnde Akzeptanz unter impfenden Ärzten.

Die Voraussetzungen für eine empfohlene ergänzende Impfung gegen Rotaviren wären grundsätzlich erfüllt: RVGE sind vergleichsweise häufig, aber nicht lebensbedrohlich, und die Verhinderung einer dadurch bedingten Hospitalisation läge im individuellen Interesse eines optimalen Impfschutzes. Andererseits steht das ungünstige Kostennutzenverhältnis einer Kostenübernahme im Rahmen der Grundversicherung entgegen. Eine empfohlene ergänzende Impfung ohne Kostenübernahme wiederum stiesse auf mangelnde Akzeptanz. Ärzte sähen sich verpflichtet, über eine Impfung zu informieren, die sie in dieser Form mehrheitlich ablehnen, der Zugang zur Impfung hinge von den finanziellen Möglichkeiten der Eltern ab and würde als ungerecht empfunden.

Die Voraussetzungen für eine empfohlene Impfung gegen Rotaviren für Risikogruppen sind nicht erfüllt, da keine Faktoren bekannt sind, die das Risiko für schwere RVGE in einem relevanten Ausmass erhöhen. Bei bevorstehendem Aufenthalt in einem Land mit schlechter medizinischer Infrastruktur erscheint eine reisemedizinische Indikation denkbar, die allerdings in die persönliche finanzielle Verantwortung der Eltern fiele.

Das Belassen der Rotavirusimpfung als eine Impfung ohne Empfehlung trüge der fehlenden Nachfrage und Kosteneffektivität Rechnung. Auch nennenswerte Zugangsgerechtigkeitslücken stünden so nicht zu befürchten. Zwar weiss man, dass vor allem Pädiater dazu tendieren, ihre eigenen Kinder auch ohne offizielle Empfehlung und Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu impfen, wenn sie vom Nutzen des jeweiligen Impfstoffes überzeugt sind [28]. Eine solche Ungleichbehandlung ist nach den bereits erwähnten Umfrageergebnissen hinsichtlich der Rotavirusimpfung jedoch wenig wahrscheinlich. Da im Falle einer Impfung ohne Empfehlung Ärzte nur auf explizite Nachfrage der Patienten über die Möglichkeit einer Impfung gegen Rotaviren informieren müssten, wäre allerdings ein für alle Einwohner gleicher Informationszugang durch geeignetes schriftliches Material sicherzustellen.

EMPFEHLUNG

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen haben BAG und EKIF entschieden, die Rotavirusimpfung bis auf Weiteres als Impfung ohne Empfehlung zu belassen. Eine mögliche Empfehlung als ergänzende Impfung zu einem späteren Zeitpunkt wird primär von der künftigen Entwicklung der Impfstoffpreise und damit der Kosteneffektivität abhängen.

Die Entscheidung bedeutet, dass die Rotavirusimpfung nicht in den Schweizerischen Impfplan aufgenommen wird. Ärzte brauchen Patienten nur auf Anfrage über die Möglichkeit einer solchen Impfung zu informieren. BAG und EKIF werden geeignetes Material erstellen und öffentlich zugänglich machen, um in der Bevölkerung Informationsgleichheit zu gewährleisten.

Die vorhandenen Rotavirusimpfstoffe sind wirksam, sicher und gut verträglich. Ein erstes Produkt ist derzeit auf dem Schweizer Markt verfügbar. Die Rotavirusimpfung kann somit auf persönlichen Wunsch oder bei reisemedizinischer Indikation auf private Kosten der Eltern durchgeführt werden, stützt sich jedoch auf keine offizielle Empfehlung. ■

Bundesamt für Gesundheit
Arbeitsgruppe Rotavirusimpfung
Eidgenössische Kommission
für Impffragen

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Impfungen
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Dormitzer PR. Rotaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg.). Principles and practice of infectious diseases. 6. Ausgabe. Philadelphia: Elsevier; 2005. S. 1902–1913.
2. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980; 97: 61–65.
3. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022–1028.

4. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 91–99.
5. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1–13.
6. Kudjavu Y, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L, O’Flanagan D, Salmaso S, Lopalco P, Mullins N, Bacci SobotVwg. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU – preliminary results of a VENICE survey. *Euro Surveill* 2007; 12: E070426.1.–
7. Vesikari T. Rotavirus – does it affect adults and will infant vaccination protect adults? Vortrag, 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, 19.–22. April 2008.
8. Pan American Health Organization. XVII Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable diseases, final report. 2006; 20–21.
9. Swissmedic. Neuzulassungen. *Swissmedic Journal* 2007; 324–325, 360.
10. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565–572.
11. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304–306.
12. Laubereau B, Gateau S, Ehlken B, Huber K, Rohwedder A, Gervais A, Heining U, Schaad UB. Rotavirus-Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1822–1830.
13. Bucher B, Aepli C. Population-based epidemiology of rotavirus hospitalisations in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 726–731.
14. GlaxoSmithKline AG. Rotarix(r). Arzneimittel-Kompendium der Schweiz (online) 2007; abgerufen am 23.8.2007 unter: <http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=de>
15. Sanofi Pasteur MSD SNC. RotaTeq® – Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. European Medicines Agency, product information 2007; abgerufen am 23.8.07 unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rotateq/H-669-Pl-de.pdf>
16. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. 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: 1757–1763.
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Gouveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gofhefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O’Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23–33.
18. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Gouveia MG, Ward RL, Schodde F, Karvonen A, Drummond JE, DiNubile MJ, Heaton PM. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821–4829.
19. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, Lopez P, Macias-Parra M, Ortega-Barria E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmeron J, Ruttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nunez E, Guerrero ML, Yazabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Saez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O’Ryan M. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11–22.
20. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564–572.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Postmarketing monitoring of intussusception after RotaTeq vaccination – United States, February 1, 2006–February 15, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 218–222.
22. Ess SM, Schaad UB, Gervais A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003; 21: 3273–3281.
23. Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145–4152.
24. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen, Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Richtlinien und Empfehlungen. 2007; 25–27.

25. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 3971–3979.
26. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* 2008; 26: 706–715.
27. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfeempfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. *Bull BAG* 2005; Nr.45: 817–821.
28. Posfay-Barbe KM, Heininger U, Aebi C, Desgrandchamps D, Vaudaux B, Siegrist CA. How do physicians immunize their own children? Differences among pediatricians and nonpediatricians. *Pediatrics* 2005; 116: e623–e633.