

# Rotavirus: Durchfälle, die nicht sein müssten

Neue Impfstoffe verändern die Szenerie

Durch Rotaviren verursachte, mitunter massive Brechdurchfälle verlaufen in aller Regel benigne, bedingen aber allein in der Schweiz jährlich Tausende von Arztkonsultationen und Hunderte von Hospitalisationen. Ein erster Impfstoff ist zugelassen und sucht seinen Platz im Impfplan – und seine Kostenräger.

## THE LANCET

Bei Kleinkindern und Säuglingen sind Rotaviren die häufigste Ursache akuter Gastroenteritiden. Der Erreger ist ein Doppelstrang-RNA-Virus, das vergleichsweise stabil ist und im Wasser sogar über Wochen infektiös bleiben kann. Die Übertragung erfolgt fäkooral oder auch durch Tröpfchen- und Oberflächenkontakt. Typisch ist das saisonale Auftreten im Winter. Mikrobiologisch und für die Impfstoffentwicklung interessant ist die Fähigkeit zur ständig neuen Anordnung des in elf Abschnitte segmentierten Genoms, was zu neuen, «reassortierten» antigenetischen Varianten führt. Bei menschlichen Infektionen mit dem Rotavirus dominieren weltweit zurzeit lediglich fünf sogenannte G-P-Kombinationen (1).

### Eine «ganz normale» Infektion

Bis zum Alter von fünf Jahren haben sich praktisch alle Kinder schon mit Rotaviren angesteckt. Klinisch äussert sich dies nach einer relativ kurzen Inkubationszeit von zwei bis vier Tagen in einer akuten schweren Gastroenteritis mit Fieber, Erbrechen, Bauchweh und wässrigen Durchfällen, die über einige Tage anhalten können und wegen Dehydratationsgefahr ärztliches Eingreifen nötig machen können. Es gibt aber auch asymptomatische Infektionen. Weltweit gibt es jährlich Millionen von Menschen die von Rotavirus-Gastroenteritiden betroffen sind, wobei Entwicklungsländer mit ihren geringeren hygienischen und pflegerischen Standards ganz besonders betroffen sind. Eine Schätzung für die entwickelten Länder Europas geht davon aus, dass auf jedes wegen einer Rotavirusinfektion hospitalisierte Kind etwa 8 Konsultationen in der Grundversorgung kommen und 32 Kinder zu Hause gepflegt werden. Die

erste Rotavirusinfektion hinterlässt nur eine teilweise Immunität, Reinfektionen sind häufig, verlaufen dann aber immer weniger schwer.

Ausser dem Alter (unter 5 Jahre), beengten Wohnverhältnissen, fehlendem Stillen und seltenen Immundefekten gibt es kaum gewichtige Risikofaktoren. Die Letalität ist in unseren Breitengraden ist sehr gering, bleibende Störungen für die Gesundheit sind nicht bekannt.

### Impfstoffe gegen Rotaviren

Kürzlich sind zwei oral verabreichbare Impfstoffe mit lebenden attenuierten Rotaviren auf den weltweiten Markt gekommen. Rotarix® ist eine monovalente Vakzine aus einem humanen G1P-Rotavirusstamm (RIX4414). Der Impfstoff wird mit einem speziellen Applikator auf die Wangenschleimhaut des Säuglings aufgebracht. Die Impfung besteht aus zwei Dosen, die im Abstand von mindestens vier Wochen verabreicht werden. Es wird empfohlen, die erste Dosis ab sechs Wochen zu geben. Die Serie sollte bis zum Alter von 16 Wochen, in jedem Fall aber bis zur 24. Woche abgeschlossen sein. Der orale Impfstoff kann mit anderen bei Säuglingen üblichen Vakzinationen appliziert werden. Zu Wirksamkeit und Sicherheit dieses Impfstoffs liegen jetzt je eine europäische (2) und eine in Lateinamerika (3) durchgeführte Studie vor. An der europäischen Untersuchung, einer randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie, nahmen Zentren in Finnland, Tschechien, Deutschland, Spanien, Frankreich und Belgien teil. Im Rahmen des Routineimpfplans erhielten 2646 Säuglinge die Rotavirusvakzine und 1348 Plazebo. Für die Auswertung mussten

## ..... Merksätze .....

- Rotaviren verursachen jeden Winter viele Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern, die zu häufigen Arztkonsultationen und auch zu Hospitalisationen führen. Durch zwei neue orale Impfstoffe für Säuglinge lassen sich die Gastroenteritiden zu einem hohen Prozentsatz verhindern.
- Die Analyse der Kosteneffektivität ist zurzeit ein Hindernis für die Empfehlung zur breiten Anwendung der oral einfach zu verabreichenden und gut verträglichen Rotavirusimpfstoffe.

### Welchen Platz hat die Rotavirusimpfung in der Schweiz?

Für eine Impfung gegen Rotaviren spricht auch hierzulande die hohe Inzidenz solcher Infekte bei kleinen Kindern, unabhängig von den spezifischen Risikofaktoren, der absehbaren Reduktion der Bettenüberbelegung in Kinderspitälern im Winter, der guten Wirkung und einfachen Verabreichung des Impfstoffs sowie einer zu erwartenden Herdenimmunität (4). Dagegen liesse sich anführen, dass der Rotavirus-Brechdurchfall bei uns praktisch nie tödlich verläuft, Langzeiterfahrungen mit der Vakzination noch ausstehen (wechselhafte Epidemiologie der Serotypen, «Reassortment» von Impf- und Wildviren) und der zurzeit hohe Preis keine Kosteneffektivität zulässt. Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) hat sich der Frage der zukünftigen Stellung der Rotavirusimpfung im schweizerischen Impfplan angenommen. Eine Arbeitsgruppe befasst sich mit den Kosten-Effektivitäts-Analysen der beiden Impfstoffe und weiteren Daten aus der Schweiz und dürfte noch in diesem Herbst Empfehlungen abgeben. Eine Stellung als empfohlene Basisimpfung ist nicht zu erwarten, als empfohlene ergänzende Impfung zwar denkbar, aber für die Krankenkassen zum derzeitigen Preis von 244 Franken für die notwendigen zwei Dosen von Rotarix sehr teuer, weshalb die zuständigen Behörden die Kostenübernahme durch die Grundversorgung ablehnen dürften. Vielleicht entdecken findige Köpfe bei Industrie, Experten und Kostenträgern eine originelle Lösung?

120 Kinder ausgeschlossen werden. Während der ersten Rotavirus-saison erkrankten 24 von 2572 aktiv Geimpften und 94 von 1302 in der Placebogruppe an einer bestätigten Rotavirus-Gastroenteritis, die Impfstoffwirksamkeit betrug somit 87,1 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI] 79,6–92,1). Die Wirksamkeit insgesamt, das heisst über die der Impfung folgenden zwei Rotavirus-saisons, betrug hinsichtlich der Verhinderung schwerer Gastroenteritiden 90,4 Prozent (95%-KI 85,1–94,1;  $p < 0,0001$ ), für die Verhütung einer Hospitalisation wegen Rotavirus-Brechdurchfall 96,0 Prozent (95%-KI 76,8–88,9;  $p < 0,0001$ ) und für die Verhinderung einer entsprechenden ärztlichen Konsultation 83,8 Prozent (95%-KI 76,8–88,9;  $p < 0,0001$ ). Zudem konnte ein signifikanter Schutz gegen Rotavirus-Gastroenteritiden der zirkulierenden Typen G1, G2, G3, G4 und G9 dokumentiert werden, offenbar liegt also eine Kreuzprotektion vor.

Damit war für die Gegebenheiten in Europa belegt, dass zwei Dosen des RIX4414-Impfstoffs einen hohen Schutz vor Rotavirusinfekten überhaupt und auch vor schweren Rotavirus-Brechdurchfällen sowie eine Reduktion der durch diese Viren verursachten Hospitalisationen bieten können. Die zweite Studie aus Lateinamerika verlief mit vergleichbaren, insgesamt etwas weniger guten Ergebnissen. Der Schutz gegen schwere Rotavirusinfekte lag im ersten Jahr bei 83 Prozent, im zweiten bei 79 Prozent. In den beiden beobachteten Jahren waren unterschiedliche Virustypen aufgetreten, gegen die der Impfstoff vergleichbaren Schutz bot, lediglich bei den in Lateinamerika selteneren G2P[4]-Stämmen betrug die Wirkung nur 39 Prozent und war nicht signifikant. Am Ende der zweijährigen Beobachtungsperiode hatte der Impfstoff die Spital-

einweisungen wegen Rotavirus-Gastroenteritis um 83 Prozent und jene wegen Brechdurchfall überhaupt um 39 Prozent gesenkt. Dies kann als Zeichen gewertet werden, dass die Immunisierung die Gesamtlast der Rotavirusinfektionen gesenkt hatte, wie Analysen aus Brasilien zeigen (5).

Beim zweiten Impfstoff Rotateq® handelt es sich um einen modifizierten human-bovinen Rotavirusstamm, der mit den fünf gängigsten Serotypen versehen ist. Hier müssen drei Dosen der Schluckimpfung verabreicht werden (1. Dosis ab 6. bis 12. Woche, 2. Dosis spätestens bis 12 Wochen, 3. Dosis bis 32 Wochen). Dieser Impfstoff vermittelte in kontrollierten Studien eine vergleichbare Schutzwirkung. Er ist in den USA und einigen europäischen Ländern zugelassen, jedoch noch nicht in der Schweiz.

Beide Impfstoffe dürfen als gut verträglich gelten. Ein erster Rotavirusimpfstoff hatte in den Neunzigerjahren für Aufsehen (und Marktrücknahme) gesorgt, da er mit einer erhöhten Inzidenz von Darminvaginationen assoziiert war. Dieser Frage galt in den grossen Phase-III-Studien mit je über 60 000 Säuglingen besondere Aufmerksamkeit. Sowohl für Rotarix als auch für Rotateq ergab sich im Vergleich mit Placebo eine gleiche Invaginationshäufigkeit. ■

#### Literatur:

1. Keith Grimwood, Jim P. Buttery: Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet* 2007; 370: 302–304.
2. T. Vesikari 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: 1757–1763.
3. Alexandre C. Linhares et al.: Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008; 371: 1181–1188.
4. Christoph Aebi: Impfung gegen Rotaviren – Notwendigkeit oder Luxus? *Paediatrica* 2008; 19: 30–32.
5. Keith Grimwood, Carl D. Kirkwood: Human rotavirus vaccines: too early for the strain to tell. *Lancet* 2008; 371: 1144–1145.

Interessenlage: Die angeführten Studien zum Impfstoff Rotarix® entstanden unter Ägide der Herstellerfirma GlaxoSmithKline.

**Halid Bas**