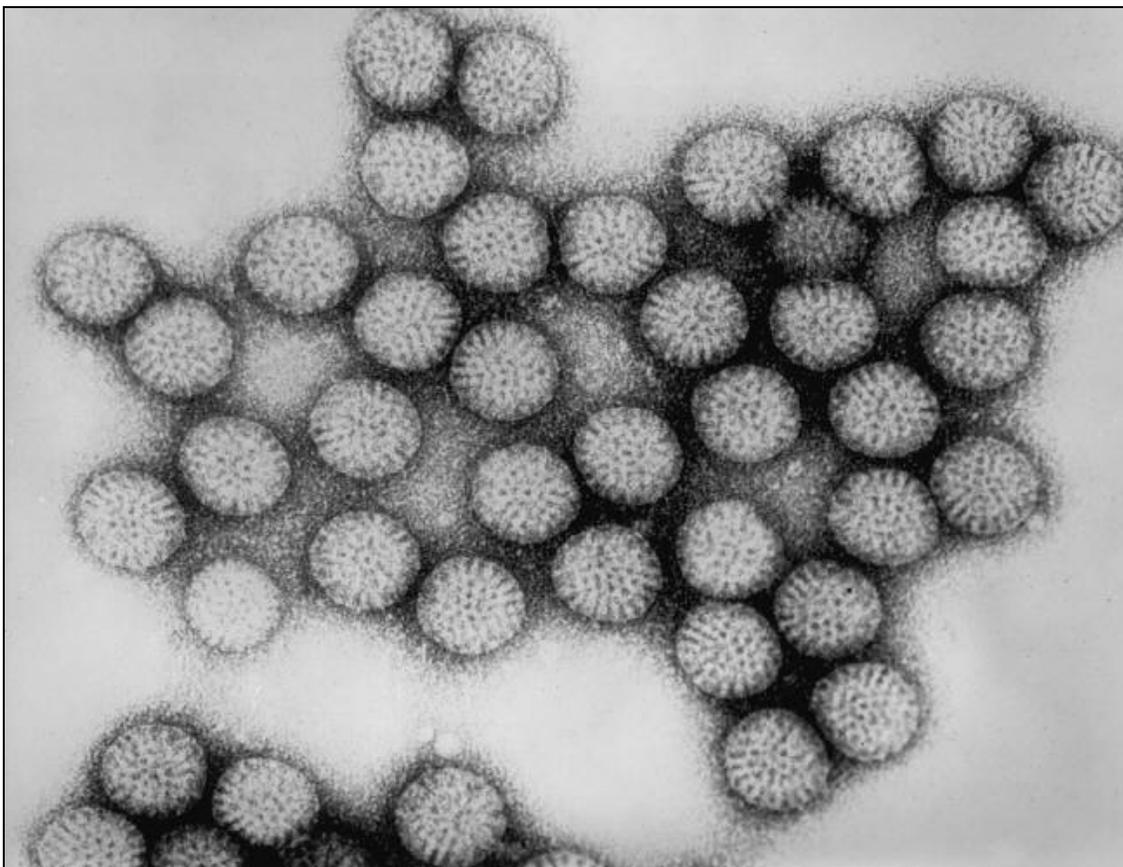

Impfung gegen Rotaviren in der Schweiz

Evaluierung durch die Eidgenössische Kommission für
Impffragen und ihrer zuständige Arbeitsgruppe
(Avec résumés en français)



Quelle: Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung / Résumé.....	3
1. Krankheitslast	6
2. Impfstoffe	9
3. Impfstrategie	15
4. Kostenwirksamkeit der Strategien	17
5. Akzeptanz	19
6. Umsetzbarkeit der Empfehlung	22
7. Evaluationsfähigkeit der Empfehlung	24
8. Offene Fragen	25
9. Zugangsgerechtigkeit der Empfehlung	26
10. Rechtliche Erwägungen	27
11. Konformität der Empfehlung	28
12. Literatur	29
Anhang	36

Zusammenfassung

- Rotaviren sind für die Mehrzahl dehydrierender Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern verantwortlich. In Entwicklungsländern verursachen sie einen erheblichen Anteil der Mortalität (über 600'000 Todesfälle pro Jahr) und Morbidität.
- In der Schweiz bestätigen die verfügbaren Daten, dass Rotavirusinfektionen häufig vorkommen. Auf ihr Konto gehen jährlich etwa 6'000 Arztkonsultationen (1,6 pro 100 Kinder < 5 Jahren). Rotavirusgastroenteritiden (RVGE) verlaufen in der Schweiz jedoch selten schwer. Man beobachtet jährlich etwa 600 Hospitalisationen (1,6 pro 1'000 Kinder < 5 Jahren) und 400 Nosokomialinfektionen (0,7 pro 1'000 Spitaltage). Zwischen 1995 und 2005 waren keine Todesfälle zu verzeichnen, wahrscheinlich dank eines raschen Zugangs zu medizinischer Versorgung und oraler Rehydratation. Da RVGE keine bleibenden Schäden hinterlassen, können sie somit in der Schweiz als überwiegend ungefährliche Erkrankung betrachtet werden.
- Expositionelle Risikofaktoren sind verbreitet (z.B. enge Wohnverhältnisse), erhöhen jedoch nicht das Risiko einer schweren Erkrankung. Man kennt nur wenige Risikofaktoren (z.B. schwere Immunschwäche), die für komplizierte Verläufe prädisponieren.
- Zwei wirksame und gut verträgliche Impfstoffe gegen RVGE stehen zur Verhütung von Rotavirusinfektionen bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten zur Verfügung. Die Verwendung unterschiedlicher Kriterien im Rahmen der klinischen Erprobung der beiden Impfstoffe erlaubt keinen direkten Wirksamkeitsvergleich der Produkte. Wirksamkeitsschätzungen belaufen sich auf 85-95% hinsichtlich schwerer hospitalisationspflichtiger Infektionen.
- Diese Impfstoffe sind auf Grund ihrer oralen Einnahme und möglichen zeitgleichen Gabe mit den Säuglingsimpfungen leicht zu verabreichen.
- Die durchgeführten Studien ergeben keinen Anhalt für ein erhöhtes Invaginationsrisiko, wie es zuvor im Zusammenhang mit RotaShield® beobachtet wurde. Andererseits erlauben die Konfidenzintervalle nicht, ein solches Risiko formal auszuschliessen, was mit seiner geringen Grössenordnung von 1/10'000 für RotaShield®-geimpfte Kinder zusammenhängt.
- Eine Mehrheit europäischer Länder hat die Rotavirusimpfung nicht in ihre nationalen Impfpläne aufgenommen.
- Da es keine etablierten Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe gibt, kommt eine auf Risikogruppen konzentrierte Impfstrategie nicht in Betracht.
- Die Rotavirusimpfung bietet mit ihrer ausgewiesenen Schutzwirkung gegen ein Hospitalisationsrisiko von 1,6 pro 1'000 einen individuellen Nutzen zur Verhinderung einer häufigen, aber nicht lebensbedrohlichen Erkrankung. Damit rückt eine ergänzende Impfung in den Bereich des Möglichen.
- Gegen einen wesentlichen Nutzen für die öffentliche Gesundheit im Sinne einer Basisimpfung sprechen das Ausbleiben dauerhafter Schädigung, das seltene Vorkommen von Todesfällen und die Möglichkeit, eine Hospitalisation durch raschen Zugang zu einer Rehydratationsbehandlung zu verhindern.
- Die gegenwärtigen hohen Kosten der Rotavirusimpfung in der Schweiz lassen keine Impfstrategie erkennen, von der ein günstiges Kostennutzenverhältnis zu erwarten wäre. Diese Schlussfolgerung wird von der grossen Mehrheit europäischer Länder geteilt, die ähnliche Untersuchungen durchgeführt haben.

- Eine Zweidrittel-Mehrheit impfender Ärzte in der Schweiz, die von der Thematik unmittelbar betroffen sind (InfoVac-Abonnenten, die einen Internet-Fragebogen beantworteten), betrachtet Rotavirusinfektionen nicht als ausreichend schwer, um eine allgemeine Säuglingsimpfung zu rechtfertigen. Eine solche Empfehlung als Basisimpfung würde gegenwärtig also relativ schlecht aufgenommen.
- Eine Empfehlung als ergänzende Impfung wird von der Mehrzahl dieser Ärzte ebenfalls nicht gewünscht – insbesondere, wenn die Impfkosten von den Eltern getragen werden müssen. Die genannten Ärzte wollen keine zusätzliche Informationspflicht hinsichtlich einer Impfung, deren Nutzen sie als zu gering bewerten, um den Eltern dafür einen nicht unerheblichen finanziellen Betrag (hohe Impfstoffkosten) abzuverlangen. Die Mehrheit der befragten Ärzte würde auch ihre eigenen Kinder nicht impfen.
- Trotz fehlender direkter Daten zur elterlichen Akzeptanz wird die ärztliche Einschätzung einer extrem begrenzten Inanspruchnahme dadurch erhärtet, dass der Gebrauch des Impfstoffes auf sehr niedrigem Niveau verharrt, obwohl er bereits seit einem Jahr auf dem Schweizer Markt erhältlich ist.
- Die Rotavirusimpfung könnte mit Ausnahme ihrer Kosten ohne grössere Schwierigkeiten (Injektionen, zusätzliche Termine) den Säuglingsimpfungen hinzugefügt werden.
- Die Rotavirusimpfung als empfohlene ergänzende Impfung ohne Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu verabschieden, wäre eine ethisch problematische Strategie (Zweiklassenmedizin).

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte, insbesondere der relativen Harmlosigkeit von Rotavirusgastroenteritiden in der Schweiz, rät die Arbeitsgruppe der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, von einer allgemein (als Basisimpfung oder ergänzende Impfung) empfohlenen Rotavirusimpfung abzusehen, solange nicht eine günstigere Kosteneffektivität die Kostenübernahme durch die obligatorische Grundversicherung möglich macht.

Résumé

- Le rotavirus est le principal microorganisme responsable des gastroentérites déshydratantes chez les nourrissons et les petits enfants. Dans les pays en voie de développement, il est une cause majeure de mortalité (plus de 600'000 décès par an) et de morbidité.
- En Suisse, les données disponibles confirment que l'infection à rotavirus est fréquente, étant responsable chaque année d'environ 6'000 consultations médicales (1.6 pour 100 enfants < 5 ans). Par contre, les gastroentérites à rotavirus sont rarement sévères en Suisse. On compte chaque année environ 600 hospitalisations (1.6 pour 1000 enfants < 5 ans) et 400 infections nosocomiales (0.7 par 1000 jours d'hospitalisation). Aucun décès n'a été recensé entre 1995 et 2005, probablement grâce à un accès rapide aux soins et à la réhydratation orale. Les gastroentérites à rotavirus ne causent aucune séquelle permanente et peuvent donc être considérées comme majoritairement bénignes en Suisse.
- Les facteurs de risque d'exposition sont nombreux (par exemple, des maisons très densément peuplées) mais ils n'augmentent pas le risque de maladie sévère. Les facteurs de gravité identifiés sont rares (déficits immunitaires sévères).
- Deux vaccins efficaces et bien tolérés contre les gastroentérites à rotavirus ont été développés et sont disponibles pour la prévention des infections à rotavirus chez les

nourrissons de 6 semaines à 6 mois. L'utilisation de critères différents dans les études cliniques des 2 vaccins ne permet pas de comparaison directe de l'efficacité des produits, estimée à 85-95% pour les infections graves nécessitant une hospitalisation.

- Ces vaccins sont faciles d'administration (voie orale, administration simultanée avec les vaccins des nourrissons).
- Les études réalisées ne suggèrent pas d'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë préalablement observé avec le RotaShield®, même si elle ne permettent pas formellement de l'exclure (intervalles de confiance) étant donné la rareté de ce risque estimé à 1/10'000 enfants vaccinés avec du RotaShield®.
- La majorité des pays Européens n'ont pas inclus la vaccination contre les rotavirus dans leur plan de vaccination national.
- En l'absence de facteur de gravité des infections à rotavirus, une stratégie de vaccination réservée à des groupes à risques bien définis n'est pas envisageable.
- La vaccination contre les rotavirus confère un bénéfice individuel pour éviter une maladie fréquente mais ne menaçant pas la vie (protection contre un risque d'hospitalisation de 1.6 par 1000). Ce bénéfice permettrait d'envisager une vaccination complémentaire.
- L'absence de séquelles permanentes, la rareté des décès et la possibilité de prévention des hospitalisations par un accès rapide à la réhydratation n'identifie pas un bénéfice majeur de la vaccination pour la santé publique (vaccination de base).
- Les coûts actuellement élevés de la vaccination contre les rotavirus en Suisse ne permettent pas d'identifier une stratégie susceptible d'avoir un rapport coût-efficacité favorable. Cette conclusion est partagée par l'immense majorité des pays Européens ayant procédé à des analyses similaires.
- Une majorité de deux tiers des médecins vaccinateurs de Suisse directement concernés (abonnés à InfoVac et ayant répondu à un questionnaire sur l'Internet) ne considère pas les infections à rotavirus comme suffisamment sévères pour justifier une vaccination généralisée des nourrissons. Une telle recommandation (vaccination de base) serait donc actuellement relativement mal acceptée.
- Une stratégie de vaccination complémentaire n'est pas non plus souhaitée par la plupart de ces médecins – en particulier si les coûts de la vaccination sont à la charge des parents. La majorité des médecins ayant répondu ne souhaitent pas être confrontés à un devoir supplémentaire d'information au sujet d'une vaccination dont ils ne perçoivent pas les bénéfices comme suffisamment grands (ils ne vaccineraient pas leur propres enfants) pour exiger des parents un effort financier non négligeable (coûts élevés des vaccins).
- Malgré l'absence de données directes quant à l'acceptation parentale, la perception des médecins d'une utilisation extrêmement limitée est validée par une utilisation restée très limitée d'un vaccin pourtant déjà sur le marché suisse depuis un an.
- Enfin, la vaccination contre les rotavirus comme vaccination recommandée complémentaire non remboursée par l'assurance maladie serait une stratégie éthiquement problématique (médecine à deux vitesses).

En tenant compte de tous ces éléments, et en particulier de la bénignité relative des gastroentérites à rotavirus en Suisse, le groupe de travail conseille à la Commission fédérale pour les vaccinations de ne pas recommander la vaccination généralisée des nourrissons (vaccination de base ou complémentaire) tant qu'un rapport coût-efficacité plus favorable ne permet pas d'envisager sa prise en charge par l'assurance médicale obligatoire des soins.

1. Krankheitslast

1.1. Erreger

Reservoir

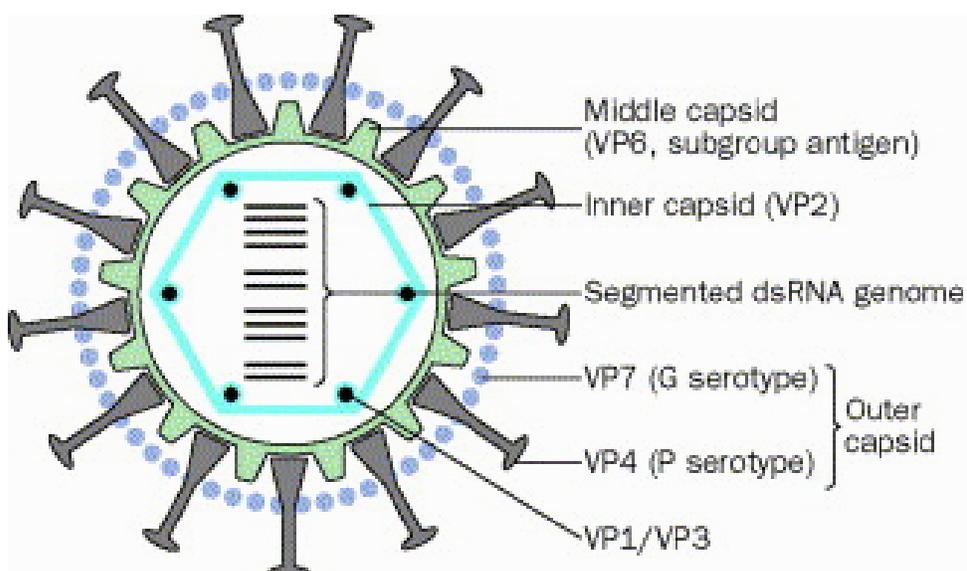
Die etwa 70nm grossen Rotaviren wurden beim Menschen erstmals 1973 in elektronenmikroskopischen Aufnahmen duodенaler Mukosa von Kindern mit akuter, nicht bakterieller Gastroenteritis entdeckt und verdanken ihren Namen ihrem radähnlichen Erscheinungsbild [1]. Auch bei Haustieren sowie vielen wildlebenden Säugetieren und Vögeln kommen Rotaviren vor, die sich in der Regel von humanpathogenen Stämmen deutlich unterscheiden [2].

Aufbau und Nomenklatur

Das Rotavirusgenom besteht aus 11 doppelsträngigen RNA-Segmenten, die jeweils ein virales Protein (VP) kodieren (Abbildung 1). Anhand antigenischer Determinanten auf vier dieser Proteine lassen sich Rotaviren in Serogruppen und Serotypen unterteilen. Die sieben bekannten Serogruppen (A-G) werden durch Epitope auf VP2 und VP6 festgelegt. Der Serotyp richtet sich nach der Epitopkonstellation von VP4, einem Protease-sensiblen Protein und VP7, einem Glykoprotein und hat entsprechend zwei nomenklatorische Komponenten: P- und G-Typ. Da P-Serotypen teilweise Kreuzreaktionen zeigen, zieht man zusätzlich – in eckigen Klammern – den P-Genotyp heran, der durch Nukleinsäureuntersuchung des dem P-Protein zugrundeliegenden Genabschnitts ermittelt wird [3]. Man unterscheidet 14 P- und 15 G-Serotypen sowie mindestens 23 P-Genotypen [4].

Durch die Segmentierung des Genoms können sich bei Mischinfektionen durch Rotaviren verschiedener Serotypen Reassortanten bilden, deren Genom sich aus Anteilen dieser verschiedenen Stämme zusammensetzt. Zwischen Rotaviren verschiedener Serogruppen wurde hingegen kein solcher genetischer Austausch beobachtet [3].

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Rotaviruspartikels und seiner wichtigsten Proteine [5]



Übertragung

Rotaviren bleiben in Wasser mehrere Wochen, in der Luft sowie auf glatten unbelebten Oberflächen mehrere Tage und auf der menschlichen Hand mindestens 4 Stunden infektiös [6]. Sie reagieren relativ unempfindlich auf handelsübliche Desinfektions- und Handreinigungsmittel, vertragen jedoch keine Luftfeuchtigkeit über 50% [6].

Über den genauen Übertragungsmodus von Rotaviren herrscht nach wie vor keine völlige Klarheit. Ausbrüche durch fäkal kontaminiertes Trinkwasser [7] und entsprechend verunreinigte Nahrungsmittel [8] sind beschrieben. Angesichts der Wintersaisonalität in gemässigten Klimazonen und der rapiden geographischen Ausbreitung von Rotavirusinfektionen wird auch eine Verbreitung durch Tröpfcheninfektion diskutiert [2,9], zumal vermehrungsfähige Rotaviren in menschlichen Atemwegssekreten nachgewiesen wurden [10]. Die weltweit hohe Endemizität im Kleinkindesalter unabhängig vom jeweiligen hygienischen Standard geht jedoch am wahrscheinlichsten auf fäkal-orale Ansteckung durch direkten Kontakt mit Infizierten zurück [2]. Dafür spricht auch, dass Rotaviren während der durch sie verursachten Durchfallerisoden in grosser Zahl mit dem Stuhl ausgeschieden werden [11], für eine Übertragung jedoch nur eine äusserst geringe Infektionsdosis benötigen [12]. Eine Übertragung vom Tier auf den Menschen ist nicht dokumentiert [2], wenngleich vereinzelte Humanisolate ein hohes Mass an Homologie mit Tierisolaten aufweisen [13].

Pathogenese

Rotaviren vermehren sich in ausgereiften Dünndarmepithelzellen, wobei die Infektion von proximal nach distal fortschreitet [2,9]. Primäre Zellschädigung, ein virales Enterotoxin und die virus-induzierte Aktivierung des enterischen Nervensystems führen im Dünndarm zu Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten durch Malabsorption und Sekretion [14].

Die klinische Bedeutung von Fallberichten über extraintestinale Nachweise von Rotaviren ist ungeklärt. So fanden sich vermehrungsfähige Rotaviren neben den oben erwähnten Atemwegssekreten [10] im Blut von Kindern mit Rotavirus-positivem Stuhl [15], bei solchen mit Immundefekt auch in Leber und Niere [16]. Rotavirus-RNA konnte in Milz, Leber, Niere, Herz, Lunge, Hoden, Blase [17] und Liquor [18] erkrankter Kinder nachgewiesen werden.

1.2. Klinik und Immunologie

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 3 Tagen rufen Rotaviren ein Krankheitsbild hervor, das bei Kindern durch zwei- bis dreitägiges Erbrechen und Fieber, gefolgt von vier bis fünf Tage währenden starken wässrigen Durchfällen gekennzeichnet ist [3]. Reinfektion führt zu milderen [19], bei Erwachsenen meist asymptomatischen Verläufen [20]. Die Erreger werden 4 bis 10 Tage nach Symptombeginn mit dem Stuhl ausgeschieden [3].

Rotavirusgastroenteritiden (RVGE) verlaufen schwerer und komplikationsreicher als andere virale Durchfallerkrankungen. Hauptkomplikation und -todesursache sind Dehydratation und die damit einhergehende Entgleisung des Elektrolythaushaltes [3]. Diskutiert wird darüberhinaus eine ätiologische Rolle bei der Entstehung von Autoantikörpern im Zusammenhang mit Typ-I-Diabetes [21] und Zöliakie [22].

Immunologie

Immunologische Kenntnisse über Rotavirusinfektionen sind lückenhaft: natürlich erworbener Langzeitschutz vor erneuter Erkrankung beruht wahrscheinlich primär auf Immunglobulin (Ig) A der Dünndarmmukosa sowie auf neutralisierenden Serumantikörpern, die sich gegen die beiden Rotavirusoberflächenantigene VP4 und VP7 (s.o.) richten. Die nach Erstinfektion serotypspezifische humorale Immunität verbreitert sich mit jeder Reinfektion und bietet zunehmend Schutz auch vor unbekanntem Serotypen [23].

1.3. Epidemiologie

Global

Rotavirusinfektionen treten weltweit auf: in gemässigten Klimazonen eher in der kälteren Jahreszeit, in den Tropen ohne deutliche Saisonalität [24]. Auf vier Serotypen (G1P1A[8], G2P1B[4], G3P1A[8], G4P1A[8]) entfallen 88% der Erkrankungen [25].

Rotaviren sind sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungsländern die häufigste Ursache schwerer, zu Dehydratation und Hospitalisation führender Durchfälle bei Kindern [3]. Praktisch jedes Kind infiziert sich im Laufe seiner ersten zwei bis drei Lebensjahre, die schwereren Verlaufsformen werden jedoch vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren beobachtet [3].

Rotaviren verursachen jährlich weltweit etwa 111 Millionen Gastroenteritiden, 25 Millionen Arztbesuche, 2 Millionen Hospitalisationen und 611'000 Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren. Bis zum Erreichen des 5. Geburtstages wird 1 von 5 Kindern wegen einer RVGE einem Arzt vorgestellt, 1 von 65 in ein Spital eingewiesen, und 1 von 211 stirbt daran. Während die Inzidenz weitgehend unabhängig vom Bruttosozialprodukt eines Landes ist, entfallen über 80% der Mortalität auf Entwicklungsländer [26,27].

Zwischen 14,3% und 50,8% aller Rotavirusinfektionen sind nosokomialer Natur und führen zu 1 bis 28 Krankheitsfällen pro 100 Spitalpatienten, überwiegend bei Säuglingen unter 6 Monaten [28].

Europa

Für den europäischen Raum belaufen sich Inzidenzschätzungen bei Kindern unter 5 Jahren auf 2 bis 5 RVGE pro 100 [29] und 3 Hospitalisationen pro 1'000, was bei etwa 23 Millionen unter 5-Jährigen in den EU-Ländern jährlich 460'000 bis 1'150'000 Erkrankungen und 72'000 bis 77'000 Spitalaufenthalten entspricht [30].

Einundzwanzig Prozent aller hospitalisationspflichtigen Rotavirus-Infektionen in der EU werden nosokomial erworben und verlängern anderweitig indizierte Spitalaufenthalte um etwa 4 Tage [30]. Die Inzidenz nosokomialer Fälle liegt bei 1,6 bis 6,3 pro 1'000 unter 5-Jährigen bzw. 1,6 bis 15,8 pro 1'000 Spitaltagen [31].

Für die rotavirusbedingte Mortalität ergeben sich auf der Grundlage von Daten einiger nord- und westeuropäischer Länder Schätzwerte zwischen 0,5 und 3 Todesfällen pro Million Kinder unter 5 Jahren [30].

Insgesamt entfallen 72% der in Europa gefundenen Rotaviren auf Serotyp G1 [25], aber auch Serotyp G9 verzeichnet wachsende Anteile (28-53%) in mehreren europäischen Ländern [32-38].

Schweiz

In der Schweiz besteht keine Meldepflicht für Rotavirusnachweise. Alle epidemiologischen Schätzungen stammen aus relativ wenigen räumlich begrenzten Studien (Tabelle 1), überwiegend unter 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 Gastroenteritiden, der mit 22,4 bis 42,5% [39-45], bei nosokomialen Gastroenteritiden auf 48,6% beziffert wird [46].

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 11,3% ermittelt [42]; weitere Studien ergaben für dieselbe Altersgruppe Inzidenzen von 1,5 bzw. 1,7 rotavirusbedingten Hospitalisationen pro 1'000 Kindsjahren [43,44] sowie 0,7 bis 1,2 nosokomialen Fällen pro 1'000 Spitaltagen [43,44,46]. Zwei Studien liefern altersspezifische Inzidenzen [44,46] (Tabelle 2), eine davon vergleicht zusätzlich Inzidenzen nach Nationalität und Lebensraum [44]. Danach werden Kin-

Tabelle 1: Studien zur Epidemiologie von Rotavirusinfektionen in der Schweiz

Zeitraum	Ort	Population	Anteil Rotavirus an GE ^a (%)	Hospitalisationsinzidenz pro 1'000 Kindsjahre	Anteil Rotavirus an nosokomialer GE (%)	Inzidenz pro 1'000 Spitaltage	Ref.
1981-1982	Basel (Unispital)	119 Erwachsene > 15 J. mit Hospitalisation wegen akuter Diarrhoe 28 hospitalisierte Kontrollen ohne Diarrhoe	3,4 0				[47]
1981-1984	Bern (Unispital)	352 Kinder ≤15 J. mit Hospitalisation wegen Diarrhoe	42,5				[39]
1987-1988	Luzern (Unispital)	210 Kinder ≤16 J. mit Hospitalisation wegen GE oder mit noso. GE	22,4				[40]
1990-1994	Bern (Unispital)	312 Kinder mit Hospitalisation wegen Diarrhoe	24,0				[41]
1997-1998	Genf, Basel (6 päd. Praxen)	292 Kinder ≤ 4 J. mit Arztbesuch wegen akuter GE	41,0				[42]
1997-1998	Genf, Basel (Unispitäler und 6 päd. Praxen)	336 Kinder ≤ 4 J. mit Arztbesuch wegen akuter GE oder mit noso. GE	37,5	1,7 ^b	48,6	1,0	[43]
1997-1998	Genf, Basel (Unispitäler)	44 Kinder ≤ 4 J. mit nosokomialer GE			48,6	1,2	[46]
1999-2003	Bern (Unispital)	385 Kinder < 5 J. mit Hospitalisation wegen GE oder mit nosokomialer GE	38,0	1,5		0,7 ^c	[44]
2006-2007	Genf, Luzern	87 (ITT ^d :113) Kinder < 5 J. mit Arztbesuch/Hospitalisation wegen Rotavirus-GE	25,3				[45]

^a GE: Gastroenteritis

^b post hoc [44]

^c mündliche Mitteilung, C. Aebi

^d ITT: Intention to treat

der ausländischer Herkunft trotz nicht schwererer Dehydratation signifikant häufiger wegen RVGE hospitalisiert als Kinder aus schweizerischen Familien (3,0 versus 1,1 pro 1'000 Kindsjahren; relatives Risiko 2,7, 95%-VI 2,2-3,4) und Kinder aus dichter besiedelten städtischen Gebieten signifikant häufiger als solche aus entlegeneren Bergregionen (1,7 versus 0,7 pro 1'000 Kindsjahren; relatives Risiko 2,2, 95%-VI 1,6-3,1). Die Autoren führen diese Unterschiede im einen Fall auf Sprachbarrieren zurück, die aus Sicht des einweisenden Arztes eine adäquate Krankenbetreuung im familiären Umfeld als nicht gewährleistet erscheinen lassen; im anderen Fall vermuten sie die Erklärung in der unterschiedlich grossen räumlichen Distanz zum nächstgelegenen Spital.

Zwei der Studien untersuchten die Serotypverteilung der nachgewiesenen Rotaviren. 1997/98, in Basel und Genf, gehörten von 78 Isolaten 56% zum Serotyp G1P[8] und 30,8% zum Serotyp G4P[8], wobei im Raum Basel G1P[8] und im Raum Genf G4P[8] dominierte [42]. 2006/07, in Luzern und Genf, entfielen 64,8% und 4,4% von 91 Isolaten auf G1P[8] bzw. G4P[8] und insgesamt 91,6% auf die Genotypen P[8] und [4]. Regionale Unterschiede fielen hier geringer aus [45].

Tabelle 2: Altersspezifische Inzidenz rotavirusbedingter Hospitalisationen und nosokomialer Infektionen in der Schweiz

Alter (Jahre)	Hospitalisationsinzidenz pro 1'000 Kindsjahre [44]	Inzidenz pro 1'000 Spiltage [46]
< 1	2,5	1,2
1	2,6	1,9
2	1,3	0
3	0,6	0
4	0,6	Keine Angaben

1.4. Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für Rotavirusinfektionen wurden neben dem Alter des Kindes Kontakt zu einer Person mit Gastroenteritis [48,49], mangelnde Lebensmittelhygiene [48], Säuglingsernährung mit der Flasche [49] und beengter Wohnraum [49] ermittelt. Der Besuch von Kindertagesstätten ist laut einiger Studien mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert [50,51], laut anderer Studien nicht [48,49]. Rotavirusbedingte chronische Durchfälle beobachtet man bei Kindern mit verschiedenen Formen einer Immunschwäche [52], jedoch nicht bei HIV-positiven Kindern [53]. Rotavirusbedingte Hospitalisation findet sich signifikant häufiger bei Knaben [54], Geburtsgewicht unter 2'500g [54,55], Kindern, die sich im Monat vor Spitaleinweisung in Kindertagesstätten aufhielten oder in diesem Zeitraum nicht gestillt wurden [55] und Kindern aus Familien mit niedrigem sozialem Status [54,55]. Das Risiko nosokomialer Rotavirusinfektionen steigt mit der Spitalaufenthaltsdauer [56].

1.5. Therapie und Prävention (ausser Impfung)

Therapie

Rotavirusbedingte Gastroenteritiden werden primär durch orale, in schweren Fällen auch intravenöse Rehydratation behandelt [3].

Prävention

Mehrere Fall-Kontroll-Studien [49-51,55,57] und eine Kohortenstudie [58] fanden einen protektiven Effekt für Stillen. Allerdings war dieser Zusammenhang bei altersstratifizierter Betrachtung nur für Kinder unter 6 Monaten [50] bzw. unter 12 Monaten [57] nachweisbar, was zu der Annahme führte, Stillen verhindere Rotaviruserkrankungen nicht, sondern schiebe sie nur auf [57].

Eine nicht-randomisierte Interventionsstudie zeigte, dass sich durch verbesserte Handhygiene die Inzidenz nosokomialer Rotavirusinfektionen in einem Kinderspital signifikant reduzieren liess [59].

1.6. Gesundheitliche Auswirkungen auf die Bevölkerung

Rotaviren sind die Hauptursache von Gastroenteritiden bei Kindern unter 5 Jahren und dadurch bedingte Hospitalisationen. Legt man die unter Kapitel 1.3. aufgeführten, für die Schweiz geschätzten epidemiologischen Parameter zugrunde (1,6 Erkrankungen pro 100 Kinder, Hospitalisationsanteil 11,3% oder 1,6 Hospitalisationen pro 1000 Kinder, 0,7 nosokomiale Infektionen pro 1'000 Spitaltage), ergeben sich bei 365'000 Kindern unter 5 Jahren und den auf sie entfallenden 580'000 Spitaltagen jährlich etwa 6'200 rotavirusbedingte Erkrankungen in dieser Altersgruppe, davon 400 nosokomiale Infektionen und 600 Hospitalisationen nach ambulant erworbener Infektion. In der medizinischen Statistik der Krankenhäuser des Bundesamtes für Statistik finden sich 2002 bis 2004 pro Jahr durchschnittlich 900 Spitalaufenthalte mit Haupt- oder Nebendiagnose „Enteritis durch Rotaviren“ (ICD-10-Code A08.0), davon 90% bei Kindern unter 5 Jahren. Die Todesursachenstatistik des Bundesamtes für Statistik weist für die Jahre 1995 bis 2005 keine rotavirusbedingten Todesfälle aus.

1.7. 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 einer Woche. Ein Teil der Patienten muss hospitalisiert werden, was die Lebensqualität der ihrem gewohnten Umfeld entrissenen 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.

1.8. Wirtschaftliche Auswirkungen

Die gesamtgesellschaftlichen Kosten von Rotavirusinfektionen in der Schweiz sind unbekannt. Eine entsprechende Studie in sieben grossen europäischen Ländern [60] ermittelte pro Rotavirus-Krankheitsfall direkte und indirekte Kosten von umgerechnet 270 bis 769 CHF bei ambulanter und 2'479 bis 3'416 CHF bei stationärer Versorgung. Legt man angesichts des hohen Schweizer Preisniveaus die jeweils maximalen Schätzwerte (aus Belgien bzw. Schwe-

den) zugrunde, ergeben sich bei angenommenen 6'200 Erkrankungen und 900 Hospitalisationen in der Schweiz jährliche Gesamtkosten von 7'150'100 CHF für Leistungen des Gesundheitswesens sowie für Produktivitätsausfälle der Elternteile, die ihre erkrankten Kinder zu Hause oder im Spital betreuen.

Aus 1.1. bis 1.8. folgt:

- Rotaviren sind für die Mehrzahl dehydrierender Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern verantwortlich. In Entwicklungsländern verursachen sie einen erheblichen Anteil der Mortalität (über 600'000 Todesfälle pro Jahr) und Morbidität.
- In der Schweiz bestätigen die verfügbaren Daten, dass Rotavirusinfektionen häufig vorkommen. Auf ihr Konto gehen jährlich etwa 6'000 Arztkonsultationen (1,6 pro 100 Kinder < 5 Jahren). Rotavirusgastroenteritiden (RVGE) verlaufen in der Schweiz jedoch selten schwer. Man beobachtet jährlich etwa 600 Hospitalisationen (1,6 pro 1'000 Kinder < 5 Jahren) und 400 Nosokomialinfektionen (0,7 pro 1'000 Spitaltage). Zwischen 1995 und 2005 waren keine Todesfälle zu verzeichnen, wahrscheinlich dank eines raschen Zugangs zu medizinischer Versorgung und oraler Rehydratation. Da RVGE keine bleibenden Schäden hinterlassen, können sie somit in der Schweiz als überwiegend ungefährliche Erkrankung betrachtet werden.
- Expositionelle Risikofaktoren sind verbreitet (z.B. enge Wohnverhältnisse), erhöhen jedoch nicht das Risiko einer schweren Erkrankung. Man kennt nur wenige Risikofaktoren (z.B. schwere Immunschwäche), die für komplizierte Verläufe prädisponieren.

En conclusion:

- Le rotavirus est le principal microorganisme responsable des gastroentérites déshydratantes chez les nourrissons et les petits enfants. Dans les pays en voie de développement, il est une cause majeure de mortalité (plus de 600'000 décès par an) et de morbidité.
- En Suisse, les données disponibles confirment que l'infection à rotavirus est fréquente, étant responsable chaque année d'environ 6'000 consultations médicales (1.6 pour 100 enfants < 5 ans). Par contre, les gastroentérites à rotavirus sont rarement sévères en Suisse. On compte chaque année environ 600 hospitalisations (1.6 pour 1000 enfants < 5 ans) et 400 infections nosocomiales (0.7 par 1000 jours d'hospitalisation). Aucun décès n'a été recensé entre 1995 et 2005, probablement grâce à un accès rapide aux soins et à la réhydratation orale. Les gastroentérites à rotavirus ne causent aucune séquelle permanente et peuvent donc être considérées comme majoritairement bénignes en Suisse.
- Les facteurs de risque d'exposition sont nombreux (par exemple, des maisons très densément peuplées) mais ils n'augmentent pas le risque de maladie sévère. Les facteurs de gravité identifiés sont rares (déficits immunitaires sévères).

2. Impfstoffe

2.1. Eigenschaften

Es gibt gegenwärtig zwei gut erforschte Impfstoffe gegen Rotaviren: Rotarix® (GlaxoSmithKline) und RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD).

Rotarix® 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 [61,62]. Die lyophilisierte Rotaviruskomponente liegt als weisses Pulver vor, dem als Hilfsstoffe Saccharose, Dextran, Sorbitol, Aminosäuren und Dulbecco's modified Eagle Medium beigefügt wurden. Das Lösungsmittel besteht aus Kalziumkarbonat, Xanthan und Wasser [61].

RotaTeq® ist ein pentavalenter viraler Lebendimpfstoff aus human-bovinen Rotavirusreassortanten und enthält pro Impfdosis mindestens $2,2 \times 10^6$ infektiöse Einheiten (IE) des Serotyps G1, $2,8 \times 10^6$ IE des Serotyps G2, $2,2 \times 10^6$ IE des Serotyps G3, $2,0 \times 10^6$ IE des Serotyps G4 und $2,3 \times 10^6$ IE des Serotyps P1[8]. Dabei sind die verwendeten fünf Stämme überwiegend bovinen Ursprungs, einzig die Gensegmente für die Oberflächenproteine stammen von humanpathogenen Rotaviren [63]. Als Hilfsstoffe dienen Saccharose, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumhydroxid, Polysorbat 80, Nährmedien und gereinigtes Wasser [64].

Die Impfviren beider Produkte können mit dem Stuhl ausgeschieden werden [61,64].

Eine unlängst in Genf und Luzern durchgeführte Studie ergab, dass beide Impfstoffe über 90% der gegenwärtig zirkulierenden Stämme bei Kindern unter 5 Jahren mit RVGE abdecken (Prof. Alain Gervaix, persönliche Mitteilung).

2.2. Verfügbarkeit

Rotarix® wurde in der Schweiz am 29.1.2007 zugelassen [65] und ist für 122,35 CHF pro Dosis erhältlich [61]. Die Zulassung von RotaTeq® ist beantragt. Die europäische Arzneimittelbehörde hat RotaTeq® am 27.6.2006 zugelassen [64].

2.3. Verabreichung

Rotarix® und RotaTeq® werden oral verabreicht, unabhängig von der Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Muttermilch [61,64]. Die Impfung mit Rotarix® 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 [61].

Die Impfung mit RotaTeq® umfasst drei Dosen mit einem Mindestabstand von jeweils vier Wochen. Die erste Dosis kann ab vollendeter 6. Lebenswoche, sollte jedoch nicht später als vor Vollendung der 12. Lebenswoche verabreicht werden. Die gesamte Impfung sollte vor Vollendung der 22., spätestens aber der 26. Lebenswoche abgeschlossen sein [64].

Beide Impfstoffe können zeitgleich mit den im Säuglingsalter empfohlenen Basis- und Ergänzungsimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), *Haemophilus influenzae* b, Polyomyelitis (inaktiviert), Hepatitis B, Pneumokokken sowie mit den verschiedenen Kombinationsimpfstoffen verabreicht werden, ohne einander immunologisch

oder hinsichtlich des Sicherheitsprofils zu beeinträchtigen [61,64]. Rotarix® kann darüberhinaus gleichzeitig mit Meningokokken-C-Impfstoff oder mit oralem Polioimpfstoff gegeben werden [61].

2.4. Immunogenität

Es ist nicht bekannt, welche immunologischen Parameter sicheren Schutz vor Rotaviruserkrankungen versprechen.

In Studien zur Immunogenität von Rotarix® wurde Serokonversion als Nachweis von ≥ 20 Einheiten IgA pro ml Serum oder von Impfviren im Stuhl primär seronegativer Impflinge nach Verabreichung des Impfstoffs definiert. Die IgA-Schwelle überschritten nach einer Dosis Rotarix® 43 bis 88% der Impflinge [66-69] und kein Placeboempfänger [66], nach der zweiten Dosis 65-96% der Impflinge [66-70] gegenüber 0 bis 6% der Placeboempfänger [66,68,69]. In einer Studie, in der die Teilnehmer länger nachverfolgt wurden, waren nach der ersten darauffolgenden Rotavirussaison 77% der Impflinge und 18% der Kontrollen, nach der zweiten Saison 67% der Impflinge und 29% der Kontrollen rotavirus-seropositiv [70]. Mittlere Rotavirus-IgA-Konzentrationen nach der zweiten Dosis überstiegen nicht die entsprechenden Werte nach der ersten Dosis. Vielmehr liess sich beobachten, dass einige der Kinder erst nach der zweiten Dosis serokonvertierten, was eher auf einen Catch-up- als einen Boostereffekt der zweiten Dosis Rotarix® hindeutet [66-69]. Mit dem Stuhl ausgeschieden wurden Rotaviren nach der ersten Dosis von 44-80% der Impflinge [66-69] und bis zu 2% der Kontrollen [66,67,69], nach der zweiten Dosis von 0-58% der Impflinge [66-69] und bis zu 5% der Kontrollen [66-69]. In Einzelfällen konnten noch 60 Tage nach jeder der beiden Dosen Impfviren im Stuhl nachgewiesen werden [68,69]. Bei kombinierter Betrachtung von Serologie und Stuhlagnostik ergibt sich nach zwei Dosen Rotarix® eine Immunogenität von 75 bis 98% [66-68].

In Studien zur Immunogenität von RotaTeq® wurde Serokonversion als mindestens dreifacher Titeranstieg von Serum-IgA oder serotypspezifischen neutralisierenden Antikörpern im Vergleich zum Ausgangsniveau vor Impfung definiert. Ein mindestens dreifacher Titeranstieg von Rotavirus-IgA nach der dritten Dosis zeigte sich bei 93-99% der Impflinge und 12-14% der Kontrollen [71-73]. Einen entsprechenden Titeranstieg neutralisierender Antikörper wiesen 57-86% der Impflinge (Placebo:2-7%) für Serotyp G1, 10-34% (Placebo: 0-1%) für G2, 9-85% (Placebo:0-1%) für G3, 39-65% (Placebo:1-2%) für G4 und 24-60% (Placebo: 0-6%) für P1[8] auf. Bei 1-13% der Impflinge wurde nach der ersten Dosis RotaTeq® Impfvirus im Stuhl nachgewiesen, bei 0-0,6% nach der zweiten und dritten Dosis [71,72].

2.5. Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Rotarix® wurde neben mehreren Phase-2-Studien [69,70] in einer randomisierten, placebo-kontrollierten doppelblinden Phase-3-Studie an 20'169 Säuglingen aus 11 lateinamerikanischen Ländern und Finnland erforscht [74]. Die Beobachtungsdauer dieser Studien umfasste mindestens den Zeitraum zwei Wochen nach der zweiten Dosis bis zum Alter von einem Jahr. In dieser Zeit lag die Wirksamkeit von Rotarix® hinsichtlich jeglicher Form von RVGE bei 70-82% [69,70], hinsichtlich schwerer Verläufe bei 85-90% [69,70,74] und hinsichtlich rotavirusbedingter Hospitalisation bei 85% [74] (Tabelle 3). In einer Phase-2-Studie mit längerer Beobachtungsdauer besass Rotarix® zwischen Ende der ersten und Ende der zweiten auf die Impfung folgenden Rotavirussaison eine Schutzwirkung von 72% gegen jede Form von RVGE und von 85% gegen schwere Verläufe [70].

Die klinische Wirksamkeit von RotaTeq® wurde neben mehreren Phase-2-Studien [71,73] in einer Phase-3-Studie an einer Subpopulation von 4'512 Säuglingen aus Finnland und den USA untersucht [72]. Die Endpunkte wurden in diesen Studien mindestens während des Zeitraumes zwei Wochen nach der dritten Dosis bis zum Ende der darauffolgenden Rotavirussaison erfasst. RotaTeq® erwies sich in dieser Zeit, bezogen auf die im Impfstoff enthaltenen Serotypen G1-G4, als zu 68-74% wirksam hinsichtlich jeglicher RVGE, zu 98-100% wirksam hinsichtlich schwerer Verläufe und zu 96% wirksam hinsichtlich rotavirusbedingter Hospitalisation (Tabelle 3). In der Phase-3-Studie, deren Beobachtungsdauer länger währte, besass RotaTeq®, wiederum bezogen auf die im Impfstoff enthaltenen Serotypen G1-G4, zwischen Ende der ersten und Ende der zweiten auf die Impfung folgenden Rotavirussaison eine Schutzwirkung von 63% hinsichtlich jeglicher Form von RVGE und von 88% hinsichtlich schwerer Verläufe [72]. In einer Phase-2-Studie ergab sich für den gesamte Zeitraum zwei Wochen nach der dritten Dosis bis zum Ende der dritten auf die Impfung folgenden Rotavirussaison eine Impfwirksamkeit von 69% hinsichtlich jeglicher Form von RVGE [71].

Tabelle 3: Wirksamkeit (%) von 2 Dosen Rotarix® [69,70,74] bzw. von 3 Dosen RotaTeq® [71-73] bei geimpften Säuglingen verglichen mit Säuglingen, die ein Plazebo erhielten

	Rotarix® G1P[8]	RotaTeq® G1-G4
<i>Serotypunabhängige RVGE^a</i>		
Jegliche RVGE	70-73	61-73
Schwere RVGE	85-90	k.A.
Hospitalisation wegen RVGE	85	k.A.
<i>Impfserotypspezifische RVGE</i>		
Jegliche RVGE	k.A.	68-74
Schwere RVGE	88-92	98-100
Hospitalisation wegen RVGE	k.A.	96
<i>Nicht impfserotypspezifische RVGE</i>		
Schwere RVGE durch G3P[8], G4P[8], G9P[8]	87	
<i>GE^b jeglicher Ursache</i>		
Schwere GE	40	k.A.
Hospitalisation wegen schwerer GE	42	k.A.

^a Rotavirusgastroenteritis

^b Gastroenteritis

2.6. Auswirkungen auf Übertragung von Rotaviren

Rotavirusimpfstoffe schützen wie natürliche Rotavirusinfektionen vor schwerer RVGE und dadurch erforderlicher Hospitalisation bei Reinfektion, nicht aber vor Übertragung des Erregers.

2.7. Wirksamkeit in der Bevölkerung

Zur Wirksamkeit von Rotavirusimpfstoffen in der Bevölkerung sind bislang nur Modellrechnungen im Rahmen gesundheitsökonomischer Evaluierungen veröffentlicht. So erwarten beispielsweise französische Forscher von einem Impfprogramm mit drei Dosen RotaTeq® bei 90% Durchimpfung jährlich 74% weniger RVGE-Fälle, 77% weniger rotavirusbedingte Hospitalisationen, 54% weniger nosokomiale RVGE, 80% weniger rotavirusbedingte Notfälle, 72% weniger rotavirusbedingte Arztbesuche, 74% weniger durch RVGE verlorene Elternarbeitstage und 79% weniger rotavirusbedingte Todesfälle [75].

Eine Herdimmunität erscheint angesichts der verschiedentlich dokumentierten Übertragung von Rotavirusimpfstoffen auf Placeboempfänger [67,68] wahrscheinlich, lässt sich aber gegenwärtig noch nicht beziffern.

2.8. Sicherheit

Beide Rotavirusimpfstoffe erwiesen sich als gut verträglich und sicher. Häufigkeiten akuter Symptome nach Impfung sind Tabelle 4 zu entnehmen. Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, Erbrechen, Durchfall, Reizbarkeit und Appetitlosigkeit traten bei Kindern, die mit Rotarix® geimpft worden waren, nicht häufiger auf als bei Placebokontrollen und nach der zweiten Dosis nicht häufiger oder schwerer als nach der ersten [66-70]. Gleiches galt grundsätzlich für RotaTeq® [71-73]; einzig eine Studie [73] berichtete hier über signifikant häufiger auftretendes Fieber nach der ersten Impfdosis im Placebovergleich (13,4 versus 8,8%; $p=0,01$).

Der erste jemals zugelassene und 1998 in den USA 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 [76]. Das entsprechende bevölkerungsattributable, d.h. über das vorhandene Hintergrundrisiko hinausgehende Rotashield®-bedingte Risiko wurde mit 1:10'000 Impfungen beziffert [77]. Die beiden Phase-3-Studien zur Zulassung der neuen Rotavirusimpfstoffe waren deshalb mit 63'225 (Rotarix®) bzw. 70'301 Teilnehmern (RotaTeq®) darauf ausgelegt, ein solches erhöhtes Invaginationsrisko auszuschließen. Beide Impfstoffe erwiesen sich in dieser Hinsicht als sicher. Insgesamt waren nach einer Dosis Rotarix® 9 und nach Placebo 16 Fälle einer Invagination zu verzeichnen, davon 6 bzw. 7 Fälle innerhalb von 31 Tagen nach Verabreichung [74]. Nach der ersten Dosis RotaTeq® traten binnen eines Jahres 12 Invaginationen bei Impfungen und 15 bei Placeboempfängern auf, binnen 42 Tagen nach jedweder Dosis 6 Fälle bei Impfungen und 5 bei Placeboempfängern [72].

Sonstige Ereignismeldungen waren im Zusammenhang mit Rotarix® signifikant seltener als in der Kontrollgruppe, die jeweilige Anzahl an Todesfällen unterschied sich nicht signifikant voneinander [74]. Nach Verabreichung von RotaTeq® gab es mehr Meldungen über Dermatitis als in der Placebogruppe und 5 Fälle von Kawasaki-Syndrom gegenüber 1 Fall unter den Kontrollen, ansonsten jedoch eine vergleichbare Zahl sonstiger Krankheitsereignisse sowie Todesfälle [72,78].

Postmarketingüberwachung von RotaTeq® in den USA zwischen 1. Februar 2006 und 15. Februar 2007 ergab 17 Invaginationen bei Säuglingen innerhalb von 21 Tagen nach Impfung, davon 11 innerhalb von 7 Tagen nach Impfung. Diese Zahlen überstiegen nicht die ent-

sprechenden erwarteten Häufigkeiten in dieser Altersgruppe (52 bzw. 17 Fälle) [79]. Ferner wurden im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von RotaTeq® in den USA drei Fälle von Kawasaki-Syndrom gemeldet; auch diese Zahl überstieg nicht die erwartete Häufigkeit in der Bevölkerung [78].

Beide Impfstoffe sind kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe, anamnestischer Invagination oder entsprechend prädisponierender Missbildung des Gastrointestinaltraktes sowie bei bekannter oder vermuteter Immundefizienz inklusive asymptomatischer HIV-Infektion [61,64]. Sie werden vonseiten der Hersteller auch bei Kontakt zu immundefizienten Personen nicht empfohlen [61,64]. Bei gastrointestinalen Krankheiten oder Wachstumsstörungen sollte Rotarix® nicht [61] und RotaTeq® nur dann verabreicht werden, „wenn nach Meinung des Arztes der Verzicht auf die Impfung das grössere Risiko darstellt“ [64].

Tabelle 4: Symptommhäufigkeit (%) 7-15 Tage nach Verabreichung von Rotarix® [66-70] bzw. RotaTeq® [71-73]

Symptom	Rotarix®	RotaTeq®
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	3-60	13-41
Erbrechen	6-36	13
Durchfall	2-10	20
Reizbarkeit	59-68	k.A.
Appetitlosigkeit	24-39	k.A.

2.9. Vergleich zwischen Erkrankung und Impfung

Sämtliche Symptome treten bei natürlicher Rotavirusinfektion häufiger auf als nach Impfung (Tabelle 5).

Tabelle 5: Risikovergleich zwischen Rotaviruserkrankung [19,80-83] und -impfung [66-73]

	Erkrankung	Impfung
Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	34-38	3-60
Fieber $> 39^{\circ}\text{C}$	14	0-1
Erbrechen	48-69	6-36
Durchfall	44-65	2-20

Aus 2.1. bis 2.9. folgt:

- Zwei wirksame und gut verträgliche Impfstoffe gegen RVGE stehen zur Verhütung von Rotavirusinfektionen bei Säuglingen im Alter von 6 Wochen bis 6 Monaten zur Verfügung. Die Verwendung unterschiedlicher Kriterien im Rahmen der klinischen Erprobung der beiden Impfstoffe erlaubt keinen direkten Wirksamkeitsvergleich der Produkte. Wirksamkeitsschätzungen belaufen sich auf 85-95% hinsichtlich schwerer hospitalisationspflichtiger Infektionen.
- Diese Impfstoffe sind auf Grund ihrer oralen Einnahme und möglichen zeitgleichen Gabe mit den Säuglingsimpfungen leicht zu verabreichen.
- Die durchgeführten Studien ergeben keinen Anhalt für ein erhöhtes Invaginationsrisiko, wie es zuvor im Zusammenhang mit RotaShield® beobachtet wurde. Andererseits erlauben die Konfidenzintervalle nicht, ein solches Risiko formal auszuschliessen, was mit seiner geringen Grössenordnung von 1/10'000 für RotaShield®-geimpfte Kinder zusammenhängt.

En conclusion:

- Deux vaccins efficaces et bien tolérés contre les gastroentérites à rotavirus ont été développés et sont disponibles pour la prévention des infections à rotavirus chez les nourrissons de 6 semaines à 6 mois. L'utilisation de critères différents dans les études cliniques des 2 vaccins ne permet pas de comparaison directe de l'efficacité des produits, estimée à 85-95% pour les infections graves nécessitant une hospitalisation.
- Ces vaccins sont faciles d'administration (voie orale, administration simultanée avec les vaccins des nourrissons).
- Les études réalisées ne suggèrent pas d'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë préalablement observé avec le RotaShield®, même si elle ne permettent pas formellement de l'exclure (intervalles de confiance) étant donné la rareté de ce risque estimé à 1/10'000 enfants vaccinés avec du RotaShield®.

3. Impfstrategie

3.1. Empfehlungen anderer Länder

Ende März 2007 hatten nur Österreich, Belgien und Luxemburg die Rotavirusimpfung in ihre nationalen Impfpläne übernommen, während Frankreich und Deutschland sich vorerst dagegen entschieden haben und die spanische Impfkommission den Gesundheitsbehörden ebenfalls eine Ablehnung empfahl [84]. Elf weitere europäische Länder planen eine entsprechende Evaluierung, in neun Ländern steht die Rotavirusimpfung nicht auf der Tagesordnung [84]. In den USA sind seit August 2006 allen Säuglingen drei Dosen RotaTeq® im Alter von 2, 4 und 6 Monaten empfohlen [85]. Die WHO befürwortet nachdrücklich die Aufnahme der Rotavirusimpfung in nationale Impfprogramme von Ländern oder Regionen, für die eigene Wirksamkeitsdaten einen signifikanten Einfluss auf die öffentliche Gesundheit erwarten lassen, enthält sich jedoch einer globalen Empfehlung [86].

3.2. Ziel der Impfung

Da Rotaviren bei zahlreichen Spezies vorkommen, lassen sie sich nicht eradizieren. Vordringliches Ziel der Impfung gegen Rotaviren in der Schweiz wäre vielmehr die Verhütung der durch diesen Erreger hervorgerufenen schwereren Krankheitsformen und der teilweise erforderlichen Hospitalisationen bei Säuglingen und Kleinkindern.

3.3. Mögliche Strategien

In Abhängigkeit von der Bewertung des Nutzens aus Sicht der öffentlichen Gesundheit wäre die Impfung gegen Rotaviren als Basisimpfung oder als ergänzende Impfung denkbar. Eine Impfung von Risikogruppen stiesse auf die Schwierigkeit, Personen mit erhöhtem Risiko rechtzeitig ausfindig zu machen, zumal die wissenschaftliche Literatur zu entsprechenden Risikofaktoren überwiegend widersprüchliche Aussagen liefert.

3.4. Impfstellen

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

3.5. Spezifische Ziele jeder möglichen Impfstrategie

Unter Annahme einer Durchimpfung, Serotypabdeckung und Wirksamkeit von jeweils 90%, sollten durch eine Basisimpfung schwere RVGE und rotavirusbedingte Hospitalisationen um mindestens 70% ($0,9 \times 0,9 \times 0,9 = 0,7$) zurückgedrängt werden. Mit der Empfehlung einer ergänzenden Impfung gegen Rotaviren erhielten Public-Health-Ziele einen untergeordneten Stellenwert; die Impfung diene eher dem individuellen Schutz.

3.6. Angestrebte Durchimpfung

Für das Durchimpfungsziel einer Basisimpfung wäre vor allem das Erzielen einer Herdimmunität massgeblich. Noch ist jedoch kein Schwellenwert bekannt, ab dem eine Herdimmunität gegen Rotaviren zu erwarten wäre. Mit einer ergänzenden Impfung wären keine Durchimpfungsziele verbunden.

Aus 3.1. bis 3.6. folgt:

- Eine Mehrheit europäischer Länder hat die Rotavirusimpfung nicht in ihre nationalen Impfpläne aufgenommen.
- Da es keine etablierten Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe gibt, kommt eine auf Risikogruppen konzentrierte Impfstrategie nicht in Betracht.
- Die Rotavirusimpfung bietet mit ihrer ausgewiesenen Schutzwirkung gegen ein Hospitalisationsrisiko von 1,6 pro 1'000 einen individuellen Nutzen zur Verhinderung einer häufigen, aber nicht lebensbedrohlichen Erkrankung. Damit rückt eine ergänzende Impfung in den Bereich des Möglichen.
- Gegen einen wesentlichen Nutzen für die öffentliche Gesundheit im Sinne einer Basisimpfung sprechen das Ausbleiben dauerhafter Schädigung, das seltene Vorkommen von Todesfällen und die Möglichkeit, eine Hospitalisation durch raschen Zugang zu einer Rehydratationsbehandlung zu verhindern.

En conclusion:

- La majorité des pays Européens n'ont pas inclus la vaccination contre les rotavirus dans leur plan de vaccination national.
- En l'absence de facteur de gravité des infections à rotavirus, une stratégie de vaccination réservée à des groupes à risques bien définis n'est pas envisageable.
- La vaccination contre les rotavirus confère un bénéfice individuel pour éviter une maladie fréquente mais ne menaçant pas la vie (protection contre un risque d'hospitalisation de 1.6 par 1000). Ce bénéfice permettrait d'envisager une vaccination complémentaire.
- L'absence de séquelles permanentes, la rareté des décès et la possibilité de prévention des hospitalisations par un accès rapide à la réhydratation n'identifie pas un bénéfice majeur de la vaccination pour la santé publique (vaccination de base).

4. Kostenwirksamkeit der Strategien

4.1. Kosten des Impfstoffs

Der einzige bislang in der Schweiz zugelassene Impfstoff gegen Rotaviren, Rotarix®, kostet 122,35 CHF pro Dosis oder 244,70 CHF pro kompletter Serie.

4.2. Kosten einer jeden Strategie

Die jährlichen Kosten einer Basisimpfung gegen Rotaviren lägen bei einer angenommenen Durchimpfung von 90% bei knapp 17 Millionen CHF, die Kosten einer ergänzenden Impfung mit niedrigerer Durchimpfung zwischen 3,75 und 15 Millionen CHF (Tabelle 6).

4.3. Epidemiologische Auswirkungen einer jeden Strategie

Eine Basisimpfung gegen Rotaviren würde jährlich 729, eine ergänzende Impfung je nach Durchimpfung 162 bis 648 hospitalisationspflichtige bzw. nosokomial erworbene schwere RVGE verhindern (Tabelle 6).

4.4. Wirtschaftlicher Nutzen einer jeden Strategie

Den Impfkosten stünden im Gefolge einer Basisimpfung Krankheitskosteneinsparungen von 5,4 Millionen CHF gegenüber. Eine ergänzende Impfung würde Kosteneinsparungen zwischen 1,2 und 4,8 Millionen CHF nach sich ziehen (Tabelle 6).

4.5. Kostenwirksamkeit einer jeden Strategie

Die Verhinderung einer hospitalisationspflichtigen bzw. nosokomial erworbenen schweren RVGE durch Rotavirusimpfung würde in der Schweiz unabhängig von der Strategie oder Durchimpfung 15'740 CHF kosten (Tabelle 6). Dies liegt beispielsweise deutlich über den für Frankreich und Grossbritannien ermittelten Werten von umgerechnet 10'539 bzw. 8'114 CHF, die jeweils für nicht kosteneffektiv befunden wurden [87,88].

Die Firma GlaxoSmithKline hat für den Impfstoff Rotarix® eine eigene Kosteneffektivitätsanalyse für die Schweiz durchgeführt und der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt (unveröffentlicht). Für das verwendete Modell wurden epidemiologische und ökonomische Input-Daten teils aus der Schweiz, teils aus der EU herangezogen. Das Modell errechnete für die direkte Kosten einen Aufwand von knapp 80'000 CHF pro QALY, für die direkten und indirekte Kosten (nosokomiale Infektionen eingerechnet) knapp 34'000 CHF pro QALY. Bei zu erwartenden Preissenkungen ergäben sich entsprechende Werte von etwa 69'000 bzw. 23'000 CHF pro QALY.

Tabelle 6: Kosten (CHF) und Nutzen der Rotavirusimpfung in der Schweiz in Abhängigkeit von der Durchimpfung eines Geburtsjahrgangs von 73'000 Kindern

Impfstrategie	Durchimpfung (%)	Impfkosten ^a brutto	Krankheitskosteneinsparung ^b	Impfkosten netto	Verhinderte schwere RVGE ^{c,d}	Kosten/verhinderter schwerer RVGE
Basisimpfung	90	16'880'630	5'405'543	11'475'087	729	15'740
Ergänzende Impfung	80	15'005'004	4'805'098	10'199'906	648	15'740
	60	11'253'753	3'603'439	7'650'314	486	15'740
	40	7'502'502	2'402'549	5'099'953	324	15'740
	20	3'751'251	1'200'890	2'550'361	162	15'740

^a Impfkosten=Impfstoffkosten + 5% Aufschlag für Behandlung von Nebenwirkungen

^b direkte und indirekte Kosten/ambulanter Fall=769 CHF; direkte und indirekte Kosten/hospitalisierter Fall=3'416 CHF (s. 1.8.)

^c Schwer=ambulant erworben und hospitalisationspflichtig + nosokomial

^d Serotypabdeckung=90%; Impfwirksamkeit=90%

Aus 4.1. bis 4.5. folgt:

Die gegenwärtigen hohen Kosten der Rotavirusimpfung in der Schweiz lassen keine Impfstrategie erkennen, von der ein günstiges Kostennutzenverhältnis zu erwarten wäre. Diese Schlussfolgerung wird von der grossen Mehrheit europäischer Länder geteilt, die ähnliche Untersuchungen durchgeführt haben.

En conclusion:

Les coûts actuellement élevés de la vaccination contre les rotavirus en Suisse ne permettent pas d'identifier une stratégie susceptible d'avoir un rapport coût-efficacité favorable. Cette conclusion est partagée par l'immense majorité des pays Européens ayant procédé à des analyses similaires.

5. Akzeptanz

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 rotavirusbedingter Gastroenteritiden 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.

5.2. 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. Die Mehrzahl unter ihnen hielt eine Basisimpfung gegen Rotaviren in der Schweiz durch die hiesige Krankheitslast für nicht gerechtfertigt, würde eine Impfempfehlung ohne Kostenübernahme nicht umsetzen und auch ihr eigenes Kind nicht gegen Rotaviren impfen (Tabellen 7a und b).

Tabelle 7a: Einstellung impfender Ärzte in der Schweiz zur Rotavirusimpfung und zu verschiedenen denkbaren Impfempfehlungen; Ergebnisse des Infovac-Onlinesurvey 2007

Frage	Ja (%)	Nein (%)	Unentschieden (%)
Rechtfertigt die Rotavirus-Krankheitslast in CH eine Empfehlung als Basisimpfung?	15	64	20
Würden Sie die Rotavirusimpfung empfehlen, wenn es eine offizielle Empfehlung mit Kostenübernahme gäbe?	48	20	31
Würden Sie die Rotavirusimpfung empfehlen, wenn es eine offizielle Empfehlung ohne Kostenübernahme gäbe?	18	59	22
Würden Sie Ihr eigenes Kind gegen Rotaviren impfen?	15	64	20
Würden Sie Ihr klinisches Management einer Gastroenteritis ändern, wenn Sie wüssten, dass der Patient gegen Rotavirus geimpft ist?	6	84	10
Haben Sie den Rotavirusimpfstoff bereits einmal verabreicht?	6	94	0

Tabelle 7b: Einschätzung impfender Ärzte (%) hinsichtlich der elterlichen Akzeptanz der Rotavirusimpfung in Abhängigkeit von der Kostenübernahme; Ergebnisse des Infovac-Onlinesurvey 2007

Frage	<20%	20-40%	40-60%	60-80%	>80%
Geschätzte Inanspruchnahme der Rotavirusimpfung mit Kostenübernahme?	10	31	32	21	6
Geschätzte Inanspruchnahme der Rotavirusimpfung ohne Kostenübernahme?	63	26	9	1,3	0,2

5.3. Priorität

Schwere Rotaviruserkrankungen kommen vergleichsweise häufig vor, sind in der Schweiz aber nicht lebensbedrohlich und verursachen keine Langzeitschäden. Die Priorität der Rotavirusimpfung entspricht nach zu verhütender Krankheitslast etwa jener der ergänzenden Impfungen gegen Pneumo- oder Meningokokken.

Aus 5.1. bis 5.3. folgt:

- Eine Zweidrittel-Mehrheit impfender Ärzte in der Schweiz, die von der Thematik unmittelbar betroffen sind (InfoVac-Abonnenten, die einen Internet-Fragebogen beantworteten), betrachtet Rotavirusinfektionen nicht als ausreichend schwer, um eine allgemeine Säuglingsimpfung zu rechtfertigen. Eine solche Empfehlung als Basisimpfung würde gegenwärtig also relativ schlecht aufgenommen.
- Eine Empfehlung als ergänzende Impfung wird von der Mehrzahl dieser Ärzte ebenfalls nicht gewünscht – insbesondere, wenn die Impfkosten von den Eltern getragen werden müssen. Die genannten Ärzte wollen keine zusätzliche Informationspflicht hinsichtlich einer Impfung, deren Nutzen sie als zu gering bewerten, um den Eltern dafür einen nicht unerheblichen finanziellen Betrag (hohe Impfstoffkosten) abzuverlangen. Die Mehrheit der befragten Ärzte würde auch ihre eigenen Kinder nicht impfen.
- Trotz fehlender direkter Daten zur elterlichen Akzeptanz wird die ärztliche Einschätzung einer extrem begrenzten Inanspruchnahme dadurch erhärtet, dass der Gebrauch des Impfstoffes auf sehr niedrigem Niveau verharrt, obwohl er bereits seit einem Jahr auf dem Schweizer Markt erhältlich ist.

En conclusion:

- Une majorité de deux tiers des médecins vaccinateurs de Suisse directement concernés (abonnés à InfoVac et ayant répondu à un questionnaire sur l'Internet) ne considère pas les infections à rotavirus comme suffisamment sévères pour justifier une vaccination généralisée des nourrissons. Une telle recommandation (vaccination de base) serait donc actuellement relativement mal acceptée.
- Une stratégie de vaccination complémentaire n'est pas non plus souhaitée par la plupart de ces médecins – en particulier si les coûts de la vaccination sont à la charge des parents. La majorité des médecins ayant répondu ne souhaitent pas être confrontés à un devoir supplémentaire d'information au sujet d'une vaccination dont ils ne perçoivent pas les bénéfices comme suffisamment grands (ils ne vaccineraient pas leur propres enfants) pour exiger des parents un effort financier non négligeable (coûts élevés des vaccins).

- Malgré l'absence de données directes quant à l'acceptation parentale, la perception des médecins d'une utilisation extrêmement limitée est validée par une utilisation restée très limitée d'un vaccin pourtant déjà sur le marché suisse depuis un an.

6. Umsetzbarkeit der Empfehlung

6.1. Verfügbarkeit des Impfstoffs und langfristige Versorgung

In der Schweiz ist gegenwärtig nur Rotarix® zugelassen (s. 2.2.). Die langfristige Versorgung ist selbst bei Empfehlung einer Basisimpfung nicht gefährdet.

6.2. Operationsplan

Der Impfstoff würde unabhängig von der Art der Empfehlung in erster Linie durch niedergelassene Ärzte empfohlen und verabreicht werden. Eines gesonderten Operationsplanes bedarf es nicht.

6.3. Integration in den bestehenden Impfkalender

Der Impfstoff wird oral eingenommen und kann gleichzeitig mit den in der Schweiz empfohlenen Basisimpfungen verabreicht werden.

6.4. Auswirkungen auf Impfstellen und übrige Sektoren der Gesundheitsversorgung

Beratungsaufwand: eine Basisimpfung gegen Rotaviren müsste vom betreuenden Arzt empfohlen werden, über eine ergänzende Impfung müsste er Eltern von Säuglingen eingehend informieren.

Therapeutische Ressourcen: eine Basisimpfung würde die Zahl der rotavirusbedingten Arztbesuche, Hospitalisationen und Nosokomialinfektionen drastisch reduzieren. Eine ergänzende Impfung könnte die rotavirusbedingte Belastung in Arztpraxen und Spitälern zumindest teilweise senken.

6.5. Zugänglichkeit und Durchimpfung

Die Impfung gegen Rotaviren wäre grundsätzlich allgemein zugänglich.

Da es sich um einen oral einzunehmenden, gut verträglichen Impfstoff zum Schutz von Säuglingen vor schweren Durchfällen handelt, wäre bei Empfehlung einer Basisimpfung eine Durchimpfung von 80 bis 90%, bei Empfehlung einer ergänzenden Impfung auch ein um 20 bis 30 Prozentpunkte niedrigerer Wert vorstellbar.

6.6. Verfügbarkeit geeigneter Dokumente

Sowohl eine Basisimpfung als auch eine ergänzende Impfung gegen Rotaviren liesse sich auf dem Impfausweis unterbringen. Ein Factsheet zur Laieninformation liegt gegenwärtig nicht vor.

Aus 6.1. bis 6.6. folgt:

- Die Rotavirusimpfung könnte mit Ausnahme ihrer Kosten ohne grössere Schwierigkeiten (Injektionen, zusätzliche Termine) den Säuglingsimpfungen hinzugefügt werden.
- Um Eltern, die einen optimalen Schutz vor einer milden, aber unangenehmen Krankheit wünschen, eine wohlinformierte Entscheidung zu ermöglichen, könnte – selbst ohne Empfehlung – die Ausarbeitung eines Factsheet notwendig werden.

En conclusion:

- La vaccination contre les rotavirus pourrait être ajoutée à la vaccination des nourrissons sans autre difficulté majeure (injections, visites supplémentaires) que celle de son coût.
- Afin de garantir une information équitable et de permettre un choix éclairé aux parents souhaitant une protection optimale contre une maladie peu sévère mais désagréable, la réalisation d'une fiche d'information pourrait être nécessaire même en l'absence d'une recommandation.

7. Evaluationsfähigkeit der Empfehlung

7.1. Messung der Durchimpfung, des Impfstoffverbrauchs sowie der Qualität der Impfstellen

Die Durchimpfung wird in der Schweiz regelmässig erhoben. Die Impfstoffhersteller übermitteln den Gesundheitsbehörden jährlich ihre Verkaufszahlen. Eine systematische Qualitätsmessung der Impfstellen findet nicht statt.

7.2. Überwachung von Krankheitsinzidenz und Komplikationen

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 (Bundesamt für Statistik), deren Qualität allerdings mit der Richtigkeit und Vollständigkeit der Kodierung steht und fällt und letztlich nicht systematisch überprüft wird.

7.3. Überwachung unerwünschter Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen werden in der Schweiz Swissmedic gemeldet.

8. Offene Fragen

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

Es ist ungeklärt, ob Rotavirusimpfstoffe eine Herdimmunität verursachen. Ebenso wenig weiss man, ob die Serotypverteilung sich unter dem Druck einer weitverbreiteten Impfung ändert und dadurch die Wirksamkeit der bestehenden Impfstoffe schmälert (dagegen spricht, dass natürliche Rotavirusinfektionen eine zunehmende Kreuzimmunität hinterlassen; dass aus keinem der Länder mit Basisimpfung gegen Rotaviren über *replacement disease* berichtet wird; und schliesslich, dass durch den in den Impfstoffen enthaltenen Genotyp P[8] und die dadurch verliehene Kreuzimmunität gegen P[4] [89] über 90% der in der Schweiz isolierten Rotavirusstämme abgedeckt wären). Schliesslich bleibt abzuwarten, inwieweit sich durch eine Impfung im Säuglingsalter mit unbekannter Wirksamkeitsdauer der Häufigkeitsgipfel symptomatischer Rotavirusinfektionen in Richtung älterer Kinder verlagert.

8.2. Laufende Studien

Die laufende Postmarketingüberwachung in Ländern mit allgemeiner Impfeempfehlung gegen Rotaviren muss zeigen, ob die Impfstoffe nicht mit einem erhöhten Risiko einer Invagination, eines Kawasaki-Syndroms oder noch seltenerer Krankheitsbilder assoziiert sind. Tatsächlich ist es den auf die Sicherheit der Impfstoffe abzielenden Studien trotz ihres Umfangs nicht gelungen, ein niedriges Invaginationsrisiko auszuschliessen. Dem wurde in den Zulassungsunterlagen mit einer oberen Altersgrenze von 6 Monaten Rechnung getragen, die zum Ziel hat, (zufällige) zeitliche Assoziationen soweit möglich auszuschliessen.

Aus 8.1. bis 8.2. folgt:

Die offenen Fragen sind interessant und wichtig, hindern aber gegenwärtig in keiner Weise an der Einführung der Rotavirusimpfung, wie dies in den Vereinigten Staaten und einigen europäischen Ländern beschlossen wurde.

En conclusion:

Les questions ouvertes sont intéressantes et importantes, mais aucune n'empêcherait actuellement l'introduction d'une vaccination contre les rotavirus – telle que décidée par les Etats-Unis et quelques pays Européens.

9. Zugangsgerechtigkeit der Empfehlung

Mehrere Aspekte lassen vermuten, dass das Fehlen einer allgemeinen Impfpflicht mit Kostenübernahme kein entscheidendes ethisches Problem darstellen würde:

- Die Mehrheit der Ärzte, die durch RVGE und deren Prävention am unmittelbarsten betroffen sind, betrachtet eine allgemeine Impfung nicht als notwendig. Dadurch, dass sie auch ihre eigenen Kinder nicht impfen würden, vermeiden sie das ethische Dilemma, einen von ihnen als sinnvoll empfundenen Impfstoff nur Eltern empfehlen zu können, die bereit wären, die Kosten zu tragen.
- Bei Zugang zu einer angemessenen medizinischen Versorgung sollte kein Kind nach einer in der Schweiz aufgetretenen RVGE sterben oder bleibende Schäden zurückbehalten.
- Der besonderen Situation von Säuglingen mit bevorstehender Reise in ein Land mit eingeschränkter medizinischer Versorgung könnte wahrscheinlich durch eine reisemedizinische Impfung begegnet werden, die von den Eltern zu bezahlen wäre.

Eine Impfpflicht OHNE Kostenübernahme im Rahmen der obligatorischen Grundversicherung wäre demgegenüber ethisch problematisch:

- Sie würde die Ärzte verpflichten, eine Impfung zu vertreten, die ihnen nicht notwendig erscheint.
- Sie würde Eltern vor das Dilemma eines optimalen, aber teuren Impfschutzes stellen (Zweiklassenmedizin).

In jedem Fall erscheint es sinnvoll, ein Informationsblatt über die Prävention von Gastroenteritiden des Säuglings einzuplanen (Stillen, Indikation für einen Arztbesuch, Flüssigkeitszufuhr etc.). Dieses Blatt, das zum Einmonatstermin verteilt werden könnte, sollte einfach gehalten (Zeichnungen) und in den gängigsten Migrantensprachen unseres Landes erhältlich sein, da Kinder mit Migrationshintergrund häufiger mit RVGE hospitalisiert werden [44]. Durch einen zusätzlichen Hinweis auf die Möglichkeit einer Impfung würde ein solches Faktenblatt auch den Informationszugang und damit eine informierte Entscheidung gewährleisten.

Aus dem unter 9. Gesagten folgt:

Die Rotavirusimpfung als empfohlene ergänzende Impfung ohne Kostenübernahme durch die Krankenkassen zu verabschieden, wäre eine ethisch problematische Strategie (Zweiklassenmedizin).

En conclusion:

La vaccination contre les rotavirus comme vaccination recommandée complémentaire non remboursée par l'assurance maladie serait une stratégie éthiquement problématique (médecine à deux vitesses).

10. Rechtliche Erwägungen

Keine.

11. Konformität der Empfehlung

Das Fehlen einer allgemein empfohlenen Rotavirusimpfung würde mit der Wahl der Mehrheit europäischer Länder übereinstimmen. Es wiche vom entsprechenden Ansatz der Vereinigten Staaten und einiger kleiner europäischer Länder (Österreich, Belgien, Luxemburg) ab, dies aus unterschiedlichen Gründen: Subpopulationen mit eingeschränktem Zugang zu medizinischer Versorgung, Sitz eines Rotavirusimpfstoff-Herstellers etc.

Kein anderes Land verfügt bislang über die Kategorie einer empfohlenen ergänzenden Impfung für Eltern, die einen optimalen Impfschutz wünschen. Die Verabschiedung oder Unterlassung einer solchen Empfehlung in der Schweiz würde keinerlei Konformitätsproblem darstellen.

12. Literatur

1. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1281-1283.
2. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). *Vaccines*. 4. Ausgabe. Philadelphia: Elsevier; 2004. S. 1327-1345.
3. 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.
4. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24: 2718-2731.
5. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotaviruses. *Lancet* 2002; 359: 640-642.
6. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 448-461.
7. Hung T, Chen GM, Wang CG, Yao HL, Fang ZY, Chao TX, Chou ZY, Ye W, Chang XJ, Den SS, . Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 1984; 1: 1139-1142.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne outbreak of Group A rotavirus gastroenteritis among college students--District of Columbia, March-April 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1131-1133.
9. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 561-570.
10. Zheng BJ, Chang RX, Ma GZ, Xie JM, Liu Q, Liang XR, Ng MH. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children. *J Med Virol* 1991; 34: 29-37.
11. Ward RL, Knowlton DR, Pierce MJ. Efficiency of human rotavirus propagation in cell culture. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 748-753.
12. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sherwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis* 1986; 154: 871-880.
13. Mascarenhas JD, Leite JP, Lima JC, Heinemann MB, Oliveira DS, Araujo IT, Soares LS, Gusmao RH, Gabbay YB, Linhares AC. Detection of a neonatal human rotavirus strain with VP4 and NSP4 genes of porcine origin. *J Med Microbiol* 2007; 56: 524-532.
14. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004; 78: 10213-10220.

15. Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, Bennett BL, Piedra PA, Conner ME. Rotavirus Antigenemia in Children Is Associated with Viremia. *PLoS Med* 2007; 4: e121-
16. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 912-917.
17. Lynch M, Shieh WJ, Tatti K, Gentsch JR, Ferebee-Harris T, Jiang B, Guarner J, Bresee JS, Greenwald M, Cullen S, Davies HD, Trevenen C, Zaki SR, Glass RI. The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1327-1333.
18. Lynch M, Lee B, Azimi P, Gentsch J, Glaser C, Gilliam S, Chang HG, Ward R, Glass RI. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 932-938.
19. 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.
20. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 91-99.
21. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, Couper JJ, Tait BD, Colman PG, Harrison LC. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1319-1324.
22. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-2340.
23. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24: 2718-2731.
24. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 171-177.
25. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56.
26. 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.
27. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-306.
28. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006; 149: 441-447.

29. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der WM. Multicenter Prospective Study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 Suppl 1: S4-S16.
30. The Pediatric Rotavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 908-916.
31. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S12-S21.
32. Martella V, Terio V, Del Gaudio G, Gentile M, Fiorente P, Barbuti S, Buonavoglia C. Detection of the emerging rotavirus G9 serotype at high frequency in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3960-3963.
33. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, Sole M, Colomina J, Iturriza-Gomara M, Revilla A, Wilhelmi I, Gray J. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1536-1541.
34. Rahman M, Matthijnssens J, Goegebuer T, De Leener K, Vanderwegen L, van dD, I, Van Hoovels L, De Vos S, Azim T, Van Ranst M. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005; 33: 1-6.
35. Rubilar-Abreu E, Hedlund KO, Svensson L, Mittelholzer C. Serotype G9 rotavirus infections in adults in Sweden. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1374-1376.
36. Reidy N, O'Halloran F, Fanning S, Cryan B, O'Shea H. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004. *J Med Virol* 2005; 77: 571-578.
37. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R, Jakab F, Meleg E, Mihaly I, Szucs G. Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. *J Med Virol* 2005; 76: 414-423.
38. Steyer A, Poljsak-Prijatelj M, Barlic-Maganja D, Bufon T, Marin J. The emergence of rotavirus genotype G9 in hospitalised children in Slovenia. *J Clin Virol* 2005; 33: 7-11.
39. Nielsen J, Schilt U, Heinzer I, Schaad UB. Les diarrhées infectieuses de l'enfant. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 518-526.
40. Desgrandchamps D, Munzinger J. Infektiöse Gastroenteritis beim immunkompetenten Kind. Bedeutung von *Cryptosporidium* spp. und *Aeromonas* spp. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 276-281.
41. Essers B, Burnens AP, Lanfranchini FM, Somaruga SG, von Vigier RO, Schaad UB, Aebi C, Bianchetti MG. Acute community-acquired diarrhea requiring hospital admission in Swiss children. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 192-196.
42. Laubereau B, Gateau S, Ehlken B, Huber K, Rohwedder A, Gervaix A, Heininger U, Schaad UB. Rotavirus-Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1822-1830.

43. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schuler I, Mutz I, Forster J. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 784-791.
44. Bucher B, Aebi C. Population-based epidemiology of rotavirus hospitalisations in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 726-731.
45. Anonymus. Pediatrician- and hospital-based surveillance to estimate the disease burden of rotavirus gastroenteritis in children <5 years of age in Switzerland (MORBIS study). Statistical report. 2007; 1-62.
46. Foppa IM, Karmaus W, Ehlken B, Frühwirth M, Heininger U, Plenge-Bonig A, Forster J. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 633-635.
47. Loosli J, Gyr K, Stalder H, Stalder GA, Vischer W, Voegtlin J, Gasser M, Reichlin B. Etiology of acute infectious diarrhea in a highly industrialized area of Switzerland. *Gastroenterology* 1985; 88: 75-79.
48. de Wit MA, Koopmans MP, van Duynhoven YT. Risk factors for norovirus, Sapporo-like virus, and group A rotavirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1563-1570.
49. Sethi D, Cumberland P, Hudson MJ, Rodrigues LC, Wheeler JG, Roberts JA, Tompkins DS, Cowden JM, Roderick PJ. A study of infectious intestinal disease in England: risk factors associated with group A rotavirus in children. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 63-70.
50. Blake PA, Ramos S, MacDonald KL, Rassi V, Gomes TA, Ivey C, Bean NH, Trabulsi LR. Pathogen-specific risk factors and protective factors for acute diarrheal disease in urban Brazilian infants. *J Infect Dis* 1993; 167: 627-632.
51. Reves RR, Morrow AL, Bartlett AV, III, Caruso CJ, Plumb RL, Lu BT, Pickering LK. Child day care increases the risk of clinic visits for acute diarrhea and diarrhea due to rotavirus. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 97-107.
52. Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980; 97: 61-65.
53. Cunliffe NA, Gondwe JS, Kirkwood CD, Graham SM, Nhlane NM, Thindwa BD, Dove W, Broadhead RL, Molyneux ME, Hart CA. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet* 2001; 358: 550-555.
54. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999; 103: E3-
55. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, Rhodes P, Gentsch J, Ward R, Bernstein DI, Vitek C, Bresee JS, Staat MA. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1123-1131.
56. Dennehy PH, Peter G. Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection. *Am J Dis Child* 1985; 139: 935-939.

57. Clemens J, Rao M, Ahmed F, Ward R, Huda S, Chakraborty J, Yunus M, Khan MR, Ali M, Kay B, . Breast-feeding and the risk of life-threatening rotavirus diarrhea: prevention or postponement? *Pediatrics* 1993; 92: 680-685.
58. Naficy AB, Abu-Elyazeed R, Holmes JL, Rao MR, Savarino SJ, Kim Y, Wierzba TF, Peruski L, Lee YJ, Gentsch JR, Glass RI, Clemens JD. Epidemiology of rotavirus diarrhea in Egyptian children and implications for disease control. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 770-777.
59. Zerr DM, Allpress AL, Heath J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing hospital-associated rotavirus infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 397-403.
60. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der WM. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 Suppl 1: S36-S44.
61. GlaxoSmithKline AG. Rotarix®. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz* (online) 2007; abgerufen am 23.8.2007 unter: <http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=de>
62. Bernstein DI, Ward RL. Rotarix: development of a live attenuated monovalent human rotavirus vaccine. *Pediatr Ann* 2006; 35: 38-43.
63. Offit PA, Clark HF. RotaTeq: a pentavalent bovine--human reassortant rotavirus vaccine. *Pediatr Ann* 2006; 35: 29-34.
64. 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-PI-de.pdf>
65. Swissmedic. Neuzulassungen. *Swissmedic Journal* 2007; 324-325, 360.
66. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, Zepp F, Delem A, De Vos B. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22: 2836-2842.
67. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, De Vos B, Bock HL. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* 2005; 192 Suppl 1: S6-S16.
68. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, Ward RL, Alvey JC, Fischer FH, Jr., Innis BL, Rathfon H, Schuind A, De Vos B. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 481-488.
69. Salinas B, Perez S, I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, Cervantes Y, Costa CS, Damaso S, Hardt K, De Vos B. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-816.

70. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, De Vos B. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-943.
71. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, Ward RL, Schodel 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.
72. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors 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.
73. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, Bauder J, Boslego JW, Heaton PM. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics* 2007; 119: 11-18.
74. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Chevart 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, Yarzabal 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.
75. Huet F, Largeron N, Trichard M, Miadi-Fargier H, Jasso-Mosqueda G. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTeq in France. *Vaccine* 2007; 25: 6348-6358.
76. 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.
77. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002; 110: e67-
78. Centers for Disease Control and Prevention. Important Information Regarding Kawasaki Disease and RotaTeq Vaccine. 2007;
79. 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.
80. Gurwith M, Wenman W, Hinde D, Feltham S, Greenberg H. A prospective study of rotavirus infection in infants and young children. *J Infect Dis* 1981; 144: 218-224.
81. Reves RR, Hossain MM, Midthun K, Kapikian AZ, Naguib T, Zaki AM, DuPont HL. An observational study of naturally acquired immunity to rotaviral diarrhea in a cohort of 363 Egyptian children. Calculation of risk for second episodes using age-specific person-years of observation. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 981-988.

82. 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: 259-267.
83. Fischer TK, Valentiner-Branth P, Steinsland H, Perch M, Santos G, Aaby P, Molbak K, Sommerfelt H. Protective immunity after natural rotavirus infection: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, west Africa. *J Infect Dis* 2002; 186: 593-597.
84. 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.-
85. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-13.
86. World health Organization. Rotavirus vaccines. *Weekly epidemiological record* 2007; 82: 285-296.
87. 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.
88. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007; 25: 3971-3979.
89. 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.