

Rotavirusvaccin: een nieuw wapen in de preventie van ernstige gastro-enteritis bij kinderen

Rotavirus vaccine: a new opportunity for the prevention of severe gastro-enteritis in children

Auteurs S. Pillen, J.H.M. Pillen, J.F.G.M. Meis en G.P.J.M. Gerrits

Trefwoorden gastro-enteritis, kinderen, rotavirus, rotavirusvaccin

Key words children, gastro-enteritis, rotavirus, rotavirus vaccine

Samenvatting

Het rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van ernstig verlopende gastro-enteritiden. Wereldwijd sterven jaarlijks meer dan 600.000 kinderen aan een rotavirusinfectie. Door een goed gezondheidszorgsysteem verlopen ernstige rotavirusinfecties in Nederland zelden fataal. Zij zijn echter nog altijd verantwoordelijk voor veel bezoeken aan de huisarts en voor ongeveer 1.500 tot 3.500 ziekenhuisopnames per jaar. In de zomer van 2006 is een veilig en effectief vaccin tegen het rotavirus op de markt toegelaten: Rotarix®. Het betreft een levend verzwakt vaccin dat in 2 dosissen oraal wordt gegeven. Dit vaccin wordt in diverse landen in Zuid- en Midden-Amerika reeds als standaardvaccinatie toegediend aan pasgeborenen. In Nederland bestaat nog geen consensus over grootschalige toepassing van het rotavirusvaccin. Aangezien het rotavirus ook hier voor een grote ziektelast en druk op de gezondheidszorg zorgt, zal in Nederland de discussie eveneens gaan ontstaan of dit orale vaccin dient te worden opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma.

(Tijdschr Infect 2007;2:99-103)

Summary

Rotavirus is the most common cause of severe diarrhoea in children. Each year, more than 600,000 children die of rotavirus infection. In developed countries rotavirus infections are seldom lethal because of good health care systems, but are still responsible for a high number of clinical visits and hospitalization. Recently a new, effective and safe vaccine against rotavirus has been licensed in the Netherlands: Rotarix®. This oral vaccine contains a live attenuated human rotavirus and should be administered twice. In some Latin countries this vaccine is already used as routine vaccination in children. In the Netherlands, Rotarix® can be obtained, but routine vaccination has not (yet) started. As rotavirus infections cause a high burden for both patients as well as the healthcare system, it will be discussed whether admission of rotavirus vaccine to childhood immunisation programs should be initiated.

Inleiding

Diarree is een van de meest voorkomende klachten bij kinderen. Hoewel waarschijnlijk meer dan 20 soorten micro-organismen (bacteriën, parasieten en virussen) verantwoordelijk kunnen zijn voor

infectieuze diarree, veroorzaakt het rotavirus de meeste gevallen van ernstig verlopende diarree.¹ In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 66.000 kinderen tussen 0 en 4 jaar een rotavirusinfectie, waarvan 1.500 tot 3.500 kinderen worden opgenomen

in een ziekenhuis.^{2,3} In ontwikkelingslanden zijn rotavirusinfecties een veel groter probleem, mede door de slechte voedingstoestand en toegankelijkheid van de gezondheidszorg. Jaarlijks sterven ongeveer 600.000 kinderen aan een rotavirusinfectie. De hoogste mortaliteit wordt gezien in Afrikaanse landen ten zuiden van de Sahara en in Azië, waar 1 op de 200 kinderen sterft aan een rotavirusinfectie.⁴ Ook in geïndustrialiseerde landen sterven echter kinderen aan het rotavirus.^{3,5}

Rotavirus

Het rotavirus behoort tot de familie van de reovirussen en is een dubbelstrengs RNA-virus. Elf RNA-segmenten worden omsloten door een 3-laags kapsel. Het buitenste kapsel is opgebouwd uit 2 eiwitten: een glycoproteïne (G-eiwit) en een 'protease-cleaved' proteïne (P-eiwit). Deze eiwitten zijn het primaire doel van het immuunsysteem om antistoffen tegen te vormen. De verschillende rotavirussen worden onderverdeeld aan de hand van hun G- en P-eiwitkarakteristieken. Hoewel 10 G-types en 11 P-types geïdentificeerd zijn, en er daarmee dus 110 combinaties mogelijk zijn, wordt meer dan 90% van de infecties veroorzaakt door 5 G-types (G1, G2, G3, G4 en G9) in combinatie met P[4] of P[8]. Tegen deze serotypes richt men zich dan ook bij de ontwikkeling van vaccins.

De verspreiding van de serotypes over de wereld verschilt sterk. In Noord-Amerika en Europa is het G1P[8]-serotype verantwoordelijk voor 70% van de infecties, terwijl hetzelfde serotype in Azië en Afrika slechts voor 25% van de infecties zorgt. In ontwikkelingslanden worden vaker ongewone serotypes gevonden, waarbij tot 30% van de kinderen geïnfecteerd is met meerdere serotypes tegelijk. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een hogere infectiedruk.⁶ Een infectie met een rotavirus leidt tot een heterotypische bescherming. Dit houdt in dat na een infectie met 1 serotype, de bescherming tegen andere serotypes eveneens groter is. Om deze reden hoeft een vaccin niet alle serotypes te bevatten om toch tot een goede bescherming te leiden.

Studies over het natuurlijke beloop van rotavirusinfecties toonden aan dat er, indien de infectie optreedt in de eerste levensweken (en vaak asymptomatisch verloopt door de beschikbare antistoffen van de moeder), bescherming is tegen latere infecties. Indien een kind geïnfecteerd is geraakt in de neonatale periode, verloopt de 1^e infectie na de neonatale periode wel symptomatisch, maar leidt

niet tot ernstige symptomen. Na de 2^e infectie treden zelden nog klachten op.⁷ Dit geeft aan dat orale rotavirusvaccins reeds op jonge leeftijd kunnen worden toegediend.

Rotavirusvaccin

Door de grote wereldwijde ziektelast van het rotavirus, probeert de farmaceutische industrie al sinds het begin van de jaren 80 van de vorige eeuw een vaccin tegen het rotavirus te ontwikkelen. Het eerste geregistreerde vaccin was Rotashield[®], een levend, verzwakt rotavirusvaccin dat oraal werd toegediend en in Amerika (met veel enthousiasme) werd aanbevolen als routine-immunisatie van pasgeborenen. Negen maanden later werd dit vaccin echter van de markt gehaald in verband met een toename van het aantal gevallen van darminvaginaties binnen 14 dagen na toediening van het vaccin.⁴ De pathofysiologische achtergrond hiervan is nog altijd niet geheel opgehelderd. Recentelijk zijn 2 nieuwe vaccins op de markt toegelaten die deze bijwerking niet lijken te hebben: Rotateq[®] van Merck en Rotarix[®] van GlaxoSmithKline.^{8,9} Beide vaccins worden oraal toegediend en leiden tot actieve immunisatie van zuigelingen. Rotateq[®] is gebaseerd op een bovine rotavirusstam die niet pathogeen is voor de mens. Aan deze stam is genetisch materiaal toegevoegd zodat de eiwitten G1, G2, G3, G4 en P[8] tot expressie komen. Hiermee is het een pentavalent vaccin. Dit vaccin is geregistreerd in de Verenigde Staten. Rotarix[®] is geregistreerd in de Europese Unie en diverse landen in Zuid-Amerika. Het betreft een monovalent vaccin dat een levende, verzwakte, humane rotavirusstam RIX4414 bevat, die is afgeleid van het meest voorkomende humane rotavirus G1P[8]. Het vaccin dient 2 keer oraal te worden toegediend: de 1^e keer op een leeftijd van 6 tot 12 weken, de 2^e gift 4 tot 8 weken later, en kost ongeveer € 65 per dosis. Sinds de zomer van 2006 is Rotarix[®] ook in Nederland verkrijgbaar. Een fase III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 63.225 zuigelingen uit diverse landen in Zuid- en Midden-Amerika en Finland toonde de effectiviteit en veiligheid van Rotarix[®] aan.⁹ Alle 63.225 kinderen werden betrokken bij de veiligheidsanalyse, waarbij in het bijzonder het risico op darminvaginaties werd geëvalueerd. Deze bleek gelijk te zijn in de placebo- en de vaccingroep. Het primaire eindpunt van de effectiviteitsstudie was het optreden van ernstige gastro-enteritis waarvoor een ziekenhuisopname en/of rehydratietherapie nodig waren. Dit werd

onderzocht bij de eerste 20.169 kinderen, die gevolgd werden tot het einde van hun 1^e levensjaar. In de vaccingroep kwamen significant minder ernstige gastro-enteritiden voor dan in de placebogroep (12 versus 77; $p < 0,001$; 'number needed to treat' (NNT) 136 (95% betrouwbaarheidsinterval 125-160)). Ook het aantal ziekenhuisopnames was significant lager in de vaccingroep (9 versus 59; $p < 0,001$; NNT 176 (95% betrouwbaarheidsinterval 160-215)). De vaccineffectiviteit bedroeg 85% in de bescherming tegen rotavirusgeassocieerde ziekenhuisopnames en ernstige gastro-enteritis, maar varieerde voor de verschillende serotypes: 92% voor G1P[8] (het serotype dat volledig overeenkomt met het vaccin qua G- en P-eiwit); 87% voor G3P[8], G4P[8] en G9P[8] en 42% voor G2P[4] (het serotype dat zowel qua G- als qua P-eiwit niet overeenkomt met het vaccin). In de vaccingroep waren minder ziekenhuisopnames (ongeacht de reden van opname) dan in de placebogroep (280 versus 318 per 10.000 kinderen; $p = 0,005$), de totale sterfte verschilde echter niet significant (56 versus 43; $p = 0,20$).

De bijwerkingen van het vaccin hangen samen met het feit dat een levend virus wordt toegediend. Hierdoor krijgen veel kinderen symptomen van een milde gastro-enteritis met prikkelbaarheid en anorexie (>10%), diarree, overgeven, buikpijn en koorts (1-10%). Omdat Rotarix[®] een levend virus bevat, is het niet toegelaten voor toepassing bij immuungecompromitteerde kinderen. Toediening aan kinderen met een asymptomatische hiv-infectie wordt ook ontraden tot er meer onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Bij meer dan 50% van de kinderen wordt het verzwakte rotavirus in de feces uitgescheiden. Hierdoor kunnen mogelijk andere mensen geïnfecteerd raken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toepassing in gezinnen waar immuungecompromitteerde mensen deel van uitmaken.

Rotavirusvaccins en darminvaginatie

Rotashield[®], het 1^e geregistreerde rotavirusvaccin, werd van de markt gehaald in verband met een toename van het aantal darminvaginaties. De pathofysiologie is nog altijd niet geheel duidelijk, aangezien rotavirusgastro-enteritis zelf in grote epidemiologische studies geen associatie liet zien met darminvaginatie.¹⁰ De leeftijd lijkt een belangrijke rol te spelen: vrijwel alle kinderen die een darminvaginatie kregen, waren ouder dan 3 maanden ten tijde van de 1^e toediening van het vaccin.¹¹ Dit hangt samen met de piekincidentie van darminvaginaties, die tus-

sen 4 en 9 maanden ligt.¹⁰ Om deze reden werden de onderzoeken met de nieuwe rotavirusvaccins uitgevoerd bij kinderen jonger dan 3 maanden en wordt momenteel geadviseerd de 1^e dosis van Rotarix[®] niet te geven aan kinderen ouder dan 3 maanden.

Wel of niet toepassen in Nederland?

Gezien de hoge mortaliteit van een rotavirusinfectie bij kinderen in ontwikkelingslanden, staat het nut van de toepassing van het vaccin in deze landen buiten kijf. Wel zal de effectiviteit van het vaccin in deze landen nog verder onderzocht moeten worden, omdat factoren zoals de aanwezigheid van antistoffen in moedermelk, interferentie door infecties met andere enterale pathogenen en ondervoeding, de werkzaamheid van het vaccin kunnen verminderen.¹² Daarnaast komen, met name in Azië en Afrika, vaker afwijkende serotypes voor, waardoor de effectiviteit van het vaccin mogelijk lager is dan in de landen waar het vaccin tot nog toe is onderzocht. Dit in tegenstelling tot Nederland, waar het G1P[8]-serotype ongeveer 70% van de rotavirusinfecties uitmaakt.

In Nederland is de algemene toepassing van het vaccin momenteel punt van discussie. Ervan uitgaande dat de onderzoeksdata van Ruiz Palacios en collega's toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie, is de NNT om 1 ernstige rotavirusgastro-enteritis te voorkomen 136.⁹ Critici voeren aan dat dit een relatief hoog getal is voor een aandoening die vrij eenvoudig te behandelen is. Door de goede gezondheidstoestand en toegankelijkheid van de gezondheidszorg is rotavirusgastro-enteritis in Nederland in principe geen levensbedreigende ziekte en kan veelal worden volstaan met orale rehydratie, al dan niet via een maagsonde.¹³

Een mogelijkheid zou zijn om alleen die kinderen te vaccineren die een groter risico hebben om een zeer ernstige gastro-enteritis (met kans op overlijden) op te lopen, zoals dat bijvoorbeeld ook gebeurt bij vaccinaties tegen het respiratoir syncytieel (RS)-virus. Wanneer aandoeningen geïdentificeerd kunnen worden die geassocieerd zijn met een verhoogde mortaliteit bij een rotavirusinfectie (bijvoorbeeld metabole ziekten of ernstige hart- en longafwijkingen), dan zou het vaccin meer gericht kunnen worden toegepast. Helaas is toediening van het vaccin aan de patiënten met het grootste risico, de kinderen met immuundeficiënties, vooralsnog gecontra-indiceerd. Bovendien is het niet altijd eenvoudig om risicogroepen te identificeren, omdat het vaccin vooralsnog op jonge leeftijd dient

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het rotavirus is de meest voorkomende oorzaak van ernstig verlopende infectieuze diarree.
2. Het nieuwe rotavirusvaccin, Rotarix®, is een veilig en effectief middel voor de bestrijding van rotavirusinfecties. Het reduceert ziekenhuisopnames ten gevolge van deze infectie met 85 tot 98%.
3. De eerste gift van het vaccin dient op een leeftijd van 6 tot 12 weken te worden toegediend, een tweede dosis 4 tot 8 weken later.
4. De grootschalige toepassing van het vaccin heeft naast socio-economische voordelen en een vermindering van de ziektelast voor individuele patiënten, ook een afname van de druk op de opnamecapaciteit van kinderafdelingen tot gevolg.

te worden toegediend. Hierdoor is het in veel gevallen niet mogelijk om een a priori groter risico op een ernstig verlopende rotavirusinfectie vast te stellen.

In het kader van de grootschalige toepassing van vaccins worden in veel discussies met name socio-economische argumenten aangevoerd. Een volledige kosten-batenanalyse is momenteel echter nog niet uitgevoerd en zal een complexe exercitie zijn.¹⁴ Met name de afname van ziekenhuisopnames door rotavirusinfecties met 85-98% zal leiden tot een reductie van de kosten.^{3,9} Een milde infectie leidt echter ook tot een beroep op medische zorg, werkverzuim van ouders en andere geassocieerde kosten. In een rapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu uit 2005 worden de totale kosten van het rotavirus in Nederland geschat op € 32 miljoen tot € 35 miljoen per jaar.² Naast deze economische argumenten zijn natuurlijk ook klinische argumenten aan te voeren om het rotavirusvaccin op grotere schaal te gaan invoeren. De European Rotavirus Vaccination Advocacy Committee (ERVAC) adviseert in een recente publicatie om het vaccin op te nemen in het rijksvaccinatieprogramma, met als argumentatie dat een rotavirusinfectie een potentieel ernstige aandoening is en een grote ziektelast vormt voor patiënten, hun ouders en het gezondheidszorgsysteem, terwijl een infectie veilig en eenvoudig is te voorkomen.¹

Eenmaal doorgedrongen tot het ziekenhuis geeft het rotavirus andere problemen. Het rotavirus kan buiten het menselijk lichaam meerdere dagen overleven en hecht sterk aan oppervlakten zoals deurknoppen

en speelgoed. Een goede handhygiëne is lang niet altijd voldoende om verspreiding te voorkomen, aangezien het virus zich niet gemakkelijk laat verwijderen met water en zeep en tevens bestand is tegen vele desinfectantia. Hierdoor treedt nosocomiale verspreiding vaak op. Juist de toch al kwetsbare kinderen die opgenomen zijn in een ziekenhuis, hebben een grote kans om bij een rotavirusinfectie ernstige symptomen te ontwikkelen, met op zijn minst een verlenging van de opnameduur als gevolg.¹⁵ Daarnaast is een rotavirusinfectie een seizoensgebonden aandoening die met name optreedt in de winterperiode, een periode waarin de opnamecapaciteit op de kinderafdeling al verminderd is door andere seizoensgebonden aandoeningen zoals het RS-virus. Mede op grond van bovenstaande argumenten zal op termijn de discussie gevoerd moeten worden of het rotavirusvaccin wel of niet op grotere schaal gebruikt dient te worden of zelfs wordt opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma.

Conclusie

Het nieuwe rotavirusvaccin, Rotarix®, is een veilig en effectief middel voor de bestrijding van rotavirusgastro-enteritis, waarmee vooral in ontwikkelingslanden veel gezondheidswinst te behalen is. Over grootschalige toepassing in Nederland bestaat nog geen consensus, maar aangezien het rotavirus ook hier voor een grote ziektelast en druk op de gezondheidszorg zorgt, zal in Nederland de discussie gaan ontstaan of dit orale vaccin dient te worden opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma.

Referenties

1. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, Desgrandchamps D, Diez Domingo J, Gimenez Sanchez F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006;6:805-12.
2. Van Duynhoven YT, De Boer IM, Al MJ, Vermeer-de Bondt PE. Rotavirus. In: De Melker HE, Hahné SJ, De Boer IM (eds). *The national immunisation programme in the Netherlands: current status and potential future developments*. RIVM Report 210021002/2005. pp. 137-143.
3. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):7-11.
4. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;68:323-32.
5. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
6. 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.
7. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection. A prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309:72-6.
8. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
9. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Costa Clemens S, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
10. Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):22-9.
11. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1):36-43.
12. Parashar UD, Glass RI. Public health. Progress toward rotavirus vaccines. *Science* 2006;312:851-2.
13. Hartling L, Bellamare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004390.
14. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):48-55.
15. Chandran A, Heinzen RR, Santosham M, Siberry GK. Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006;149:441-7.

Ontvangen 22 december 2006, geaccepteerd 28 maart 2007.

Correspondentieadres

Mw. drs. S. Pillen, AIOS Kindergeneeskunde
Dr. G.P.J.M. Gerrits, kinderarts

Canisius-Wilhelmina ziekenhuis
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 9015
6500 GS Nijmegen
E-mailadres: p.gerrits@cwz.nl

Dr. J.F.G.M. Meis, arts-microbioloog

Afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten

Drs. J.H.M. Pillen, apotheker

Apotheek Bergh
Oude Doetinchemseweg 3
7041 DA 's-Heerenberg

Correspondentie graag richten aan dr. G.P.J.M. Gerrits.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.