

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD

Vaccinatie van de zuigeling tegen gastro-enteritis veroorzaakt door het rotavirus

Validatiedatum 18/10/2006
HGR dossiernummer: 8203

1. Inleiding en vraagstelling

Rotavirussen (RV) zijn wereldwijd de frequentste etiologische agentia van ernstige acute gastro-enteritis (GE) bij zuigelingen en jonge kinderen.

De mortaliteit en morbiditeit die te wijten zijn aan rotavirus-gastro-enteritis (RVGE) zijn afhankelijk van het economische ontwikkelingsniveau van de landen. Wereldwijd zijn rotavirusinfecties jaarlijks verantwoordelijk voor 125 miljoen gevallen van gastro-enteritis bij kinderen en voor ongeveer 400.000 tot 600.000 sterfgevallen, waarvan 82 % in ontwikkelingslanden.^{1,2}

In geïndustrialiseerde landen vertonen deze RV-infecties een zeer lage letaliteit maar zijn ze verantwoordelijk voor 15–50 % van de gastro-enteritis gevallen. Ze zijn de belangrijkste oorzaak van braken en ernstige diarree, met zware uitdroging tot gevolg. In deze landen is gastro-enteritis de frequentste oorzaak van ziekenhuisopname en de tweede oorzaak van medische raadpleging voor kinderen jonger dan 5 jaar.³

Een betere kennis van de epidemiologie van de RV-infecties en van de geïnduceerde beschermingsgraad door natuurlijke infecties vormde de basis voor het onderzoek naar nieuwe vaccins tegen het RV.

In 2006 worden in ons land twee nieuwe vaccins geregistreerd en op de markt gebracht, Rotarix[®] en RotaTeq[®]. Hun doeltreffendheid maakt een betere preventie van ernstige tot matige gastro-enteritis bij zuigelingen mogelijk.

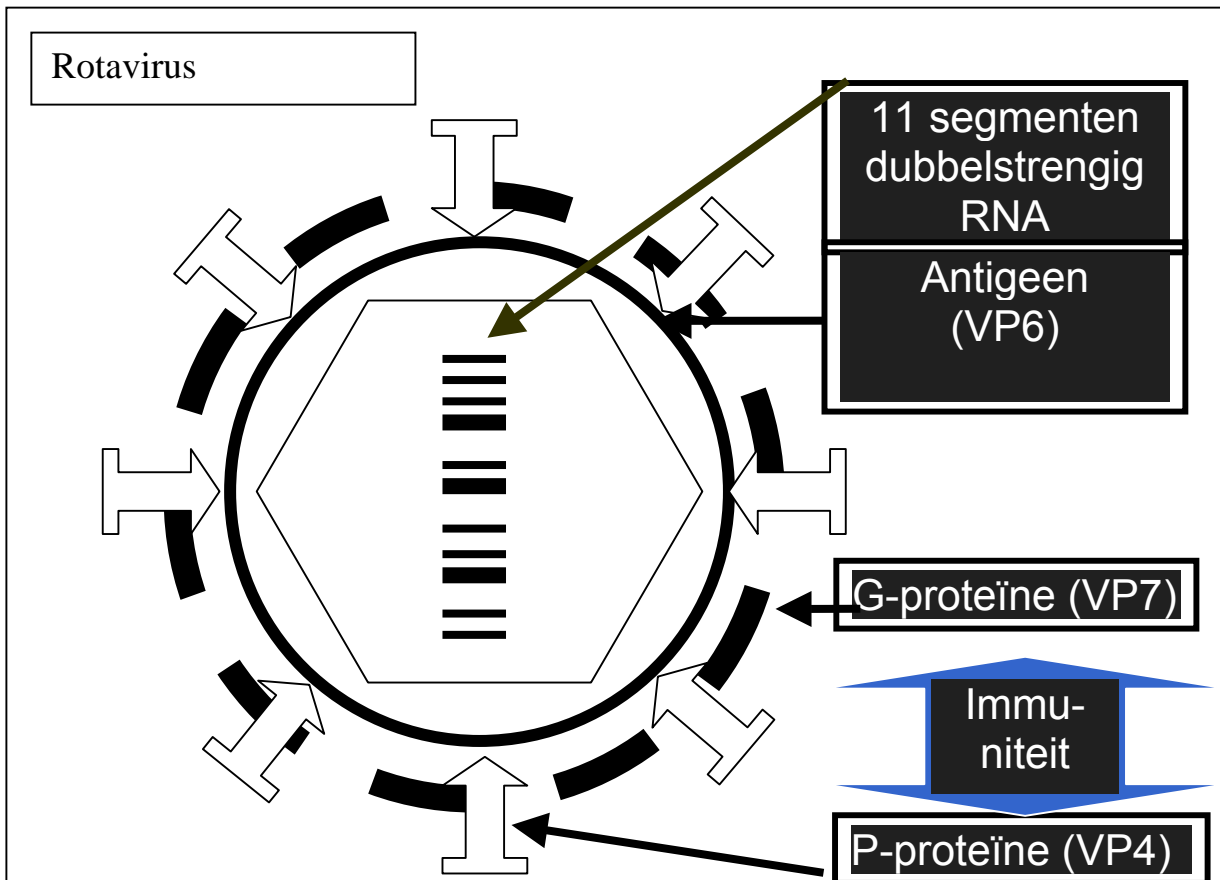
De plaats en de prioriteit van deze nieuwe vaccins in het kader van de algemene preventie door vaccinatie van kinderen moeten nog gepreciseerd worden.

2. Conclusies

1. De HGR is van oordeel dat de beschikbare gegevens over de vaccins Rotarix[®] en RotaTeq[®] hun veiligheid en hun doeltreffendheid tegen ernstige tot matige RVGE aantonen.
2. De HGR beveelt aan dat de RV-vaccinatie aan de ouders van zuigelingen aangeboden wordt en dat de verwachte voordelen ervan uitgelegd worden. Alle zuigelingen komen hiervoor in aanmerking. Elk RV-vaccinatieschema zal op de leeftijd van 2 maanden beginnen in co-administratie met de andere aanbevolen vaccins van het zuigelingen vaccinatieschema en geen enkele dosis RV-vaccin zal nog na de leeftijd van 6 maanden worden toegediend. Er is geen enkele reden om een inhaalvaccinatie voor te stellen voor oudere kinderen. Zolang er geen specifieke gegevens zijn voor patiënten met immunodeficiëntie, zal het RV-vaccin, een levend verzwakt vaccin, niet aan deze patiënten worden aangeboden.
3. In de huidige epidemiologische omstandigheden in ons land is de HGR van oordeel dat beide vaccins een gelijkaardige doeltreffendheid hebben.
4. De HGR beveelt aan dat een surveillance wordt gestart voor de circulerende RV-stammen om op lange termijn na te gaan of de vaccins nog steeds adequaat zijn. Dergelijke surveillance-inspanningen zouden eveneens moeten gebeuren voor de andere vaccineerbare aandoeningen, waarvan de vaccinatie in het basisvaccinatieschema is opgenomen.
5. De HGR beveelt aan dat meer complete gegevens over de morbiditeit in België verzameld worden, in het bijzonder over de morbiditeit in ziekenhuizen, maar ook over het belang van deze infecties in de algemene bevolking. Deze gegevens zullen toelaten de kosten-doeltreffendheid van de RV-vaccinatie beter in te schatten op maatschappelijk vlak.

3. Uitwerking en Argumentatie

Het rotavirus en zijn epidemiologie



Het rotavirus behoort tot de familie van de Reoviridae. Zijn genoom bestaat uit 11 segmenten dubbelstrengig RNA en wordt omgeven door een drievoudige eiwitmantel.

Het binnenproteïne van het VP6 capside bepaalt de groepspecificiteit (A-G). Enkel de groepen A, B en C komen bij de mens voor, waarvan groep A het frequentst.

Het externe gedeelte van het capside bevat twee eiwitten: VP7 en VP4. VP7 bepaalt het G-type en VP4 het P-type.

Voor het G-type bestaan er 15 serotypes met een volledige overeenstemming tussen genotype en serotype. Het G-type wordt aangeduid met een Arabisch cijfer (bv. G1, G2, G3,...); 10 serotypes werden geïdentificeerd in virussen die bij mensen geïsoleerd werden.

Dit geldt niet voor het P-type dat 11 serotypes omvat, op basis van 23 P-genotypes.

Conventioneel wordt het P-serotype met een Arabisch cijfer geïdentificeerd, net zoals het G-type (bv. G1P1), maar het P-genotype wordt tussen vierkante haakjes aangeduid (bv. P[8]). Meestal wordt enkel het genotype in de classificatie opgenomen (bv. G1P[8], G2P[4]).

De virale proteïnen worden door verschillende RNA-segmenten gecodeerd die kunnen recombineren in dubbel geïnfecteerde cellen. Dit leidt tot een grote verscheidenheid aan circulerende virussen.

In landen met gematigd klimaat (Europa inbegrepen) overheersen 4 genotypen die bij 90-95 % van de gehospitaliseerde gevallen teruggevonden worden. Het gaat om de genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8].⁴ De genotypische verdeling kan sterk verschillen van het ene winterseizoen tot het andere en varieert op lange termijn. In eenzelfde land werden tijdens eenzelfde seizoen ook geografische variaties van de circulerende RV-stammen vastgesteld. Volgens sommige studies kan het percentage gemengde infecties meer dan 20 % bedragen. Serotype G9 is ook in Europa opgedoken, nadat het eerst werd vastgesteld in Indië en de VS. In België heeft een *follow-up* studie van RVGE tussen 1999-2003 bij ziekenhuispatiënten (Gasthuisberg-KULeuven) de predominantie van serotype G9 aangetoond bij gehospitaliseerde kinderen tijdens het laatste jaar van de studie.⁵ De leeftijdsspreiding van de infecties door G9 is vergelijkbaar met die van de andere RV-serotypen. Serotype G9 wordt nu beschouwd als het vijfde belangrijkste serotype in landen met gematigd klimaat.

In tropische en subtropische landen bestaat er een grotere diversiteit van circulerende stammen dan in geïndustrialiseerde landen.

Epidemiologie van rotavirusinfecties

In de algemene bevolking (*community acquired*) komen RV-infecties het meest voor tussen de leeftijd van 6 en 24 maanden. Tegen de leeftijd van 5 jaar heeft 95 % van de kinderen minstens één infectie doorgemaakt.

Vóór de leeftijd van 3 maanden verlopen de infecties meestal asymptomatisch omwille van de bescherming door moederlijke antilichamen, borstvoeding of de immaturiteit van het darmepitheel. Elke nieuwe RV-infectie leidt tot een betere en bredere bescherming tegen de volgende infecties zodat symptomatische infecties uitzonderlijk boven de leeftijd van 5 jaar voorkomen.⁶

In Europa zijn RV-infecties seizoensgebonden met een piekincidentie in de winter tijdens de maanden februari en maart.⁷ Verscheidene studies hebben aangetoond dat het RV het etiologische agens was in 20 tot 50 % van de gehospitaliseerde gevallen van GE bij kinderen jonger dan 5 jaar. Deze ernstigere RVGE vereisen meestal parenterale rehydratie.⁸

De mortaliteit door RV-infecties is zeer laag in Europa. Deze infectie vermindert vooral de levenskwaliteit van geïnfecteerde kinderen, hun ouders en hun familie. De impact en de kosten ervan zijn echter niet goed gekend.

Over het algemeen ontbreken betrouwbare gegevens over de morbiditeit te wijten aan RVGE. Verschillende redenen kunnen dit uitleggen: het belangrijke aantal niet-gediagnosticeerde

gevallen, het geringe aantal stoelgangonderzoeken, de afwezigheid van verplichte aangifte van RV-infecties en de afwezigheid van prospectieve studies in de bevolking. De incidentie van RV-infecties is dus grotendeels onderschat.

Aan de hand van het CDC-model dat door U. Parashar¹ werd ontwikkeld en aangepast aan de Europese gegevens, schat een recente studie, die door één van beide vaccinproducenten werd gefinancierd, het jaarlijks aantal RV-infecties op 3,6 miljoen op een populatie van 23,6 miljoen kinderen jonger dan 5 jaar in Europa. Dit stemt overeen met een jaarlijkse incidentie van 15.250/100.000 kinderen jonger dan 5 jaar.³

Het jaarlijkse risico voor symptomatische infectie bedraagt 1 op 7 kinderen, het hospitalisatierisico 1 op 54 gevallen. De mortaliteit bedraagt 1 op 54.000 kinderen jonger dan 5 jaar.

De incidentie van ziekenhuisopnamen voor RVGE varieert in Europa, afhankelijk van het land en de procedures voor opname van kinderen wegens GE: 3,2 per duizend in Nederland⁹; 3,7 per duizend in Zweden¹⁰; en 5,2 per duizend in Engeland.¹¹

De nosocomiale RV-infecties (NRV) vormen een ander belangrijk aspect van de morbiditeit te wijten aan RVGE. Een studie in de VS suggereert dat bij 25 % van de kinderen met als diagnose RVGE bij ontslag uit het ziekenhuis, de infectie opgelopen werd in het ziekenhuis.¹²

De beschikbare gegevens over deze nosocomiale infecties zijn nog zeer fragmentarisch en weinig vergelijkbaar; het belang van deze nosocomiale component is momenteel moeilijk in te schatten. Een recent overzicht van gegevens in 6 Europese landen schuift enkele belangrijke punten naar voren⁷:

- Nosocomiale GE zijn voornamelijk van virale oorsprong (90 %); het RV is het frequentste etiologische agens maar talrijke andere virussen (norovirus, astrovirus...) worden steeds vaker gevonden wanneer ze opgespoord worden.
- NRV komen meer voor bij kinderen tussen 0-5 maanden terwijl in de bevolking de RVGE vooral voorkomen bij kinderen van 6-23 maanden.
- NRV vertonen dezelfde wintercyclus die overeenkomt met de winterpiek van de RVGE in de bevolking.
- Asymptomatische infecties komen frequent voor, vooral bij pasgeborenen (18 % tot 39 %); ze komen ook voor bij volwassenen.
- De overdracht gebeurt voornamelijk via faeco-orale weg. De infectieuze virusdosis is zeer laag en de hoeveelheid virus die door patiënten wordt geëxcreteerd is hoog. De omgeving vormt vaak de belangrijkste besmettingsbron. Het verzorgend personeel is hierbij dikwijls de vector van de overdracht. Correcte hygiënemaatregelen kunnen de overdracht beperken maar het is niet altijd mogelijk ze correct toe te passen. Hun doeltreffendheid is minder evident voor virale GE dan voor bacteriële GE.

Volgens de Minimale Klinische Gegevens (MKG) zou het jaarlijkse aantal ziekenhuisopnamen wegens RVGE in België tussen 6.000 en 7.000 schommelen. Op basis van de gegevens die door het netwerk van peillaboratoria worden verstrekt, wordt de incidentie van RV-infecties bij kinderen jonger dan 2 jaar geschat op 4,0/100 en bij kinderen jonger dan 5 jaar op 1,8/100.¹³

Een RVGE-piek gebonden aan het winterseizoen wordt ook in ons land genoteerd; ze zou zelfs nog iets vroeger in het seizoen voorkomen: januari-februari. De mortaliteit te wijten aan alle GE (uitgezonderd salmonella) bij kinderen jonger dan 5 jaar is zeer laag: 2-5 sterfgevallen per jaar (op basis van nationale gegevens voor de periode van 1987 tot 1997).¹⁴

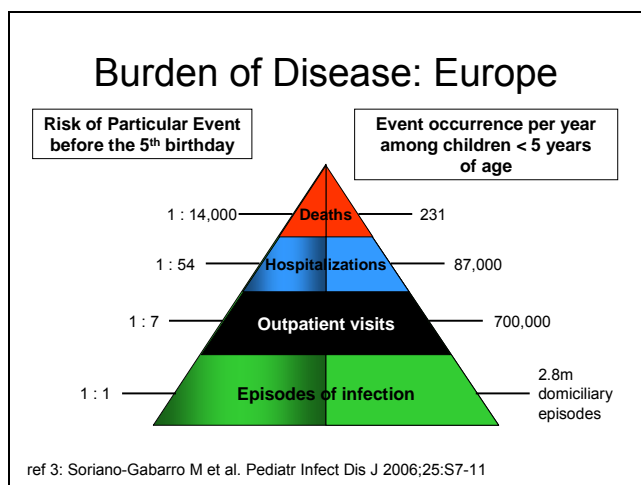
Kosten van rotavirusinfecties

In de Europese landen zijn de kosten van de RV-infecties afhankelijk van de organisatie van de gezondheidszorg en het type voorziening waar ouders een beroep op doen. De kosten van ziekenhuisopnamen en medische behandelingen van ernstige RVGE gevallen is een zware last voor het gezondheidsbudget.

Het *Pediatric ROTavirus European CommitTee* (PROTECT, gefinancierd door één van de vaccinproducenten) is van oordeel dat de totale kosten voor de ziekenhuisopnamen wegens RVGE meer dan 91 miljoen euro bedragen.¹⁵

Andere studies die momenteel worden uitgevoerd, zouden moeten toelaten de maatschappelijke kosten van deze RV-infecties in verschillende Europese landen in te schatten, zoals bijvoorbeeld de REVEAL studie (*Rotavirus gastroenteritis Epidemiology & Viral types in Europe Accounting for Losses in public health and society*). Ook deze studie wordt door één van de producenten gefinancierd.

Kostendoeltreffendheidstudies die onafhankelijk zijn van de producenten zouden welkom zijn om het nut van de veralgemeende vaccinatie in te schatten evenals haar impact op economisch vlak. In deze optiek heeft de Hoge Gezondheidsraad nota genomen van de vraag van de Minister van Volksgezondheid aan het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg om een farmaco-economische studie over rotavirus vaccinatie te laten uitvoeren.



De vaccins tegen rotavirus: doeltreffendheid en nevenwerkingsprofiel

Het feit dat een natuurlijke RV-infectie bescherming induceert tegen de volgende RV-infectie-episodes steunt de hypothese om via vaccinatie bescherming te bieden tegen RV-infecties.⁶ De eerste generatie van RV-vaccins (eind jaren '70 van de twintigste eeuw) was gebaseerd op een Jenneriaanse benadering van de vaccinatie: niet-menselijke RV-stammen, die oraal werden toegediend, moesten een heterotypische immuniteit verschaffen die tegen de infecties veroorzaakt door menselijke RV zou beschermen. Stammen van runderen, resusapen of schapen, verzwakt door talrijke passages op celcultuur, werden gebruikt. Na de eerste veelbelovende resultaten hebben klinische proeven in Afrika en Zuid-Amerika slechts een wisselende en lage doeltreffendheid aangetoond.

Omwille van de wisselende resultaten met monovalente vaccins op basis van niet-menselijke stammen werden verschillende wijzigingen aangebracht om een gerecombineerd tetravalent vaccin te ontwikkelen (rhesusstam gereassorterd met drie menselijke stammen). Dit vaccin dat door de FDA in 1998 onder de naam RotaShield[®] werd geregistreerd, verstreekte een bescherming van 50-60 % tegen alle RVGE en had een doeltreffendheid van 70 tot 100 % tegen ernstige RVGE. De bescherming tegen verscheidene serotypen bleef gedurende minstens 3 RV seizoenen gehandhaafd.¹⁶ Dit vaccin werd in het vaccinatieschema in de VS opgenomen, maar één jaar later werd het uit de markt genomen omwille van een licht toegenomen maar bewezen risico op darminvaginatie na vaccinatie. Onafhankelijk van de vaccinatie neemt de incidentie van invaginatie bij kinderen toe met de leeftijd tijdens de eerste zes levensmaanden. De post-vaccinale surveillance na het op de markt brengen van het RotaShield[®] vaccin, heeft duidelijk gemaakt dat de toename van het risico op invaginatie tijdens de 21 dagen na de toediening van het vaccin afhankelijk was van de leeftijd van het kind bij het toedienen van de eerste vaccindosis. Dit risico is nog groter als het vaccin na de leeftijd van 6 maanden wordt toegediend als inhaalvaccinatie. Dit risico werd initieel geschat op 1/2.500 gevaccineerde kinderen en wordt nu, op basis van modelmatige benadering, geschat op 1/38.000-1/58.000 als 2 dosissen van het RotaShield[®] vaccin vóór de leeftijd van 2 maanden worden toegediend.^{17,18}

In 2006 werden twee RV-vaccins, die op verschillende wijze ontwikkeld werden, door EMEA geregistreerd voor preventie van RV-infecties. Het betreft een monovalent vaccin (menselijke stam), Rotarix[®] en een gerecombineerd pentavalent vaccin (5 gecombineerde stammen van rund en mens), RotaTeq[®].

Het menselijke monovalente RV-vaccin : Rotarix[®]

Het monovalente RV-vaccin G1P[8] is een levend verzwakt oraal vaccin waarvan 2 dosissen met een minimuminterval van 4 weken worden toegediend tussen 6 en 24 levensweken.

De vaststelling dat er bescherming is tegen ernstige ziekte na twee natuurlijke infecties en het feit dat deze bescherming verschillende RV-stammen betreft, vormde de basis voor de ontwikkeling van een monovalent vaccin met een humane stam dat de natuurlijke infectie zou nabootsen en zo tot een immuunrespons zou leiden zonder een GE met zich mee te brengen.

Rotarix[®] werd ontwikkeld op basis van een stam, die bij een ziek kind van Cincinnati werd geïsoleerd. De verzwakte vaccinstam werd bekomen na talrijke opeenvolgende passages op Vero-cellen.

De doeltreffendheid van dit vaccin werd voor het eerst in Finland aangetoond in een dubbelblinde gerandomiseerde case-control pilootstudie (RCT) met *follow-up* tijdens 2 opeenvolgende epidemische seizoenen (n = 405).¹⁹

De tolerantie van het vaccin was uitstekend: de frequentie van de te rapporteren nevenwerkingen (koorts, diarree, braken, prikkelbaarheid of eetlustverlies) was dezelfde in de groep van gevaccineerden als in de controlegroep. Excretie van het vaccinvirus in de stoelgang na vaccinatie komt voor met een piek rond de 7^{de} dag, vooral na de eerste dosis. Gevallen van overdracht van uitgescheiden vaccinvirus werden bij contactpersonen van gevaccineerden waargenomen; deze ondervonden echter geen klinische symptomen.

De doeltreffendheid over de hele opvolgingsperiode bedroeg 72 % (95 % BI: 42-87 %) voor alle RVGE en 85 % (95 % BI: 42-97 %) voor ernstige RVGE.

Multicentrische RCT studies (fase II) werden vervolgens uitgevoerd in Zuid-Amerika (Brazilië, Mexico en Venezuela) (n = 2.155) en in Azië (Singapore) (n = 2.464). Ze hebben een doeltreffendheid aangetoond van 86 % (95 % BI: 63-96 %) tegen ernstige RVGE en bijna 90 % bescherming tegen RVGE die ziekenhuisopname vereisen.²⁰

Begin dit jaar werden ten slotte de resultaten gepubliceerd van een zeer omvangrijke dubbel blinde multicentrische fase III studie bij meer dan 63.000 kinderen in Finland en Zuid-Amerika, die als doelstelling had de doeltreffendheid en de veiligheid van het vaccin (in het bijzonder voor risico op darminvaginatie) te meten.²¹ De kinderen werden tussen de leeftijd van 2 en 4 maanden gevaccineerd. De doeltreffendheid van Rotarix[®], voor de periode van 2 weken na de toediening van de tweede dosis tot de leeftijd van 1 jaar, bedroeg 85 % voor bescherming tegen ziekenhuisopnamen, 92% voor infecties veroorzaakt door G1P[8] en 87 % voor de serotypen G3 P[8], G4 P[8] en G9 P[8]. In verband met het nevenwerkingsprofiel van het vaccin, werden minder ernstige ongewenste effecten, waaronder de ziekenhuisopname, in de gevaccineerde groep genoteerd: met een relatief risico van 0,88 (95 % BI: 0,81 tot 0,96). Gevallen van darminvaginatie werden actief opgezocht door de capture-recapture methode tijdens de post-vaccinale monitoring in het ziekenhuis of door een actieve *follow-up*. Tijdens de hele periode werden 9 gevallen van invaginatie bij gevaccineerden genoteerd tegenover 16 gevallen in de controlegroep, wat leidt tot een niet-significante risicobeperking van 2,23. Er werd dus geen verhoogd risico op invaginatie waargenomen na RV-vaccinatie, wat de veiligheid van dit vaccin bevestigt.

Het nut van deze vaccinatie in de Europese landen waar RV-infecties een minder ernstig verloop kennen dan in de ontwikkelingslanden en de mogelijkheid om de RV-vaccinatie in de vaccinatieschema's op te nemen, werden door een grote dubbelblinde RCT studie (fase III) bestudeerd in 6 Europese landen (Tsjechië, Finland, Frankrijk, Duitsland, Italië en Spanje). De preliminaire resultaten bij 2.600 kinderen die 2 dosissen RV-vaccin gekregen hebben, tonen een doeltreffendheid van 96 % tegen ernstige RVGE en 100 % tegen ziekenhuisopnamen, onafhankelijk van het serotype.²² Er werd geen interferentie waargenomen met de bescherming door andere pediatrische vaccins. De bescherming is doeltreffend tegen de stammen G1, G3, G4 en G9.

Ook in de Europese context blijkt dit vaccin doeltreffend te zijn, en over een goed veiligheidsprofiel te beschikken.

Het pentavalent gerecombineerd RV-vaccin: RotaTeq®.

Het pentavalent RV-vaccin is een oraal, levend, verzwakt vaccin dat 5 virusstammen, ontstaan uit een combinatie (re-assortering) van rotavirussen van bovine en humane oorsprong, bevat. Vier gecombineerde rotavirussen zorgen elk voor de expressie van één van de humane genotypen G1, G2, G3 of G4 samen met het bovine P[5] genotype; het vijfde gecombineerde rotavirus zorgt op haar beurt voor de expressie van het humane P[8] samen met het bovine G6 genotype. Deze zogenaamde "gereassorteerde" virussen zijn dan: G1P[5], G2P[5], G3P[5], G4P[5] en G6P[8].²³

De werkzaamheid van dit vaccin berust op de aanwezigheid van type-specifieke neutraliserende RV-antistoffen.

Het vaccin wordt oraal toegediend in 3 dosissen met een interval van 4 weken tussen elke dosis, te starten vanaf de leeftijd van 6 weken en af te ronden ten laatste op de leeftijd van 26 weken. De tolerantie en de doeltreffendheid van dit vaccin werden in een eerste RCT fase II-studie aangetoond, uitgevoerd in Finland bij 328 kinderen. Het vaccin werd goed verdragen en de doeltreffendheid werd geschat op 74 % tegen elke vorm van RVGE en zelfs op 100 % tegen de ernstige vormen van RVGE.²⁴

Een uitgebreidere dubbelblinde RCT studie, de zogenaamde REST studie (*Rotavirus Efficacy and Safety Trial*), startte in 2001 in Finland en de VS en werd naderhand uitgebreid naar 3 Europese landen (Duitsland, België en Zweden) en landen in Zuid-Amerika. Aan deze studie namen in totaal meer dan 70.000 kinderen deel, waarvan er 56.000 gedurende één jaar na de eerste vaccindosis gevolgd werden.²⁵

De goede tolerantie werd aangetoond door een vergelijkbare incidentie van koorts, braken, diarree of gedragsverandering in de groep gevaccineerden en de controlegroep. Excretie van het vaccinvirus in de faeces was weinig frequent: bij slechts 7 % van de kinderen was dit het geval in

de loop van de 15 dagen na toediening van de eerste 2 dosissen.²³ Deze uitgebreide studie heeft evenmin een toegenomen risico op darminvaginaties bij de gevaccineerden kunnen aantonen. De doeltreffendheid van dit vaccin bedroeg 74 % (95 % BI: 66,8-79,9 %) voor alle RVGE en 98 % (95 % BI: 91,2-96,6 %) voor ernstige RVGE.

Het vaccin heeft het aantal raadplegingen voor RVGE voor de types G1-G4 met 86 % verminderd en het aantal ziekenhuisopnamen en raadplegingen op spoedgevallen voor deze infecties met 94 % doen dalen. Tijdens het tweede RV-seizoen na vaccinatie bedroeg de doeltreffendheid van de vaccinatie tegen de RV infecties G1-G4 nog 63 % voor alle RVGE en 88 % voor ernstige RVGE.

Fase III-studies met RotaTeq[®] in Afrika en in Azië zijn gepland om in 2006 te starten.

Beide vaccins Rotarix[®] en RotaTeq[®] zijn dus vaccins met een uitstekend veiligheidsprofiel en een bewezen doeltreffendheid in geïndustrialiseerde landen, waar vooral de morbiditeit door RVGE (en minder de mortaliteit) belangrijk is. Als ze samen met de vaccins tegen DTPa-HBV-IPV/Hib en Pn7V worden toegediend, wordt er geen interferentie met de ontwikkeling van de immuniteit tegen deze 7 ziekten vastgesteld.

Het gebruik van deze vaccins zou het moeten mogelijk maken om de RV-infecties in Europa onder controle te houden.

Vaccinatieschema's

RV-vaccins kunnen redelijk gemakkelijk worden opgenomen in het aanbevolen basisvaccinatieschema in België.

Alle kinderen zullen een RV-infectie doormaken vóór de leeftijd van 2-3 jaar (gemiddelde leeftijd 18 maand). Er bestaan geen bijzondere risicogroepen voor deze infectie, noch predisponerende factoren voor ernstige infecties.

De vaccinatie zal voor alle kinderen aanbevolen worden.

Om elk tijdsgebonden verband te vermijden tussen de vaccinatie en het risico op darminvaginaties, waarvan de natuurlijke incidentiepiek na de leeftijd van 6 maanden ligt, zal de vaccinatie vóór die leeftijd worden uitgevoerd. Na de leeftijd van 6 maanden wordt geen inhaalvaccinatie aanbevolen.

Studies hebben ook aangetoond dat het RV-vaccin mag toegediend worden samen met de andere aanbevolen zuigelingenvaccins die in het basisvaccinatieschema zijn opgenomen.

Wanneer het RV-vaccin niet simultaan met andere aanbevolen zuigelingenvaccins kan worden toegediend, moet geen minimuminterval in acht genomen worden.

In functie van het basisvaccinatieschema van het kind dat door de HGR in ons land wordt aanbevolen, is het schema dat de HGR voor de vaccinatie tegen rotavirus aanbeveelt het volgende:

- **Voor Rotarix®** : 2 dosissen op de leeftijd van 2 maand en 3 maand.
- **Voor RotaTeq®** : 3 dosissen op de leeftijd van 2, 3 en 4 maand.
- De HGR beveelt aan het oraal RV-vaccin samen met de vaccins die op dezelfde leeftijd worden aanbevolen (DTPa-VHB-IPV-Hib en Pn7V) toe te dienen, maar RV-vaccinatie mag op elk mogelijk interval met deze vaccins.
- De HGR stelt voor de eerste dosis ten laatste vóór de leeftijd van 3 maand toe te dienen en het schema vóór de leeftijd van 6 maand af te werken.

Dit schema aanbevolen door de HGR is in overeenstemming met de bijsluiters van beide vaccins. Inderdaad :

- Volgens de bijsluiter van **Rotarix®**: “De eerste vaccindosis mag vanaf de leeftijd van 6 weken worden toegediend. Een tussentijd van 4 weken tussen de dosissen zal worden nageleefd. De vaccinatie zal bij voorkeur vóór de leeftijd van 16 weken worden toegediend en moet vóór de leeftijd van 24 weken beëindigd zijn.”
- Volgens de bijsluiter van **RotaTeq®**: “De eerste vaccindosis mag vanaf de leeftijd van 6 weken en niet later dan 12 weken worden toegediend. Een tussentijd van 4 weken tussen de dosissen moet worden nageleefd. Het verdient de voorkeur dat de 3 dosissen vóór de leeftijd van 20-22 weken worden toegediend. De vaccinatie (3 dosissen) moet tegen de leeftijd van 26 weken vervolledigd zijn.”

Tot op heden onbeantwoorde vragen

- De RV-vaccins beïnvloeden de ernst van de pathologie maar niet de infectie zelf, die ze niet voorkomen. Hun impact op de epidemiologie van de RV-infecties in de algemene bevolking, maar ook op de incidentie van nosocomiale infecties, zal beter kunnen worden geëvalueerd indien specifieke studies worden opgezet op het moment van invoering en veralgemening van deze vaccinatie bij kinderen. Surveillance van nosocomiale RV-infecties in onze ziekenhuizen is gewenst.
- Op dit ogenblik zijn de gegevens over de beschermingsduur van deze vaccins nog beperkt tot 2 à 3 jaar *follow-up* in klinische studies en dit voor een relatief beperkt aantal gevaccineerde kinderen. Het includeren van kinderen voor de klinische studies is meestal binnen een zeer korte tijdsperiode gebeurd, dikwijls juist vóór de winterpiek van RV-infecties. De werkelijke doeltreffendheid van deze vaccins zal moeten worden herzien in het kader van een veralgemeende vaccinatie, onafhankelijk van de winterincidentiepiek.

- De toediening van levende verzwakte vaccins moet steeds met de nodige voorzorgen gebeuren bij immuungedepimeerde kinderen. In een bevolking met een belangrijk percentage HIV-positieve kinderen zal men hiermee rekening dienen te houden. De studies in Afrika en meer bepaald in Zuid-Afrika zijn opgezet om hiervoor meer gegevens te kunnen genereren.

4. Referentie(s)

- ¹ 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.
- ² Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12/2: 304-306.
- ³ Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T: Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7-11.
- ⁴ Gentsch, J R. Woods, P A. Ramachandran, et al: Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J infect Dis* 1996; 174: S30-36.
- ⁵ Rahman M, Matthijssens J, Goegebuer T, et al: Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003., *J Clin Virol.*2005; 33:1-6.
- ⁶ Velazquez F R, Matson D O, Calva J J, et al: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
- ⁷ Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al: 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: S12-21.
- ⁸ Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bedard L: Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004; 22: 2013-2017.
- ⁹ de Wit MA, Koopmans MP, van der Blij JF, van Duynhoven YT: Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 31(3): 698-704.
- ¹⁰ Johansen K, Bennet R, Bondesson K, et al: Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; 88: 20-3.
- ¹¹ Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG: Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *JID*1996, 174(Suppl 1):S12-8.
- ¹² Fischer TK, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004, 22(Suppl 1) S49-54.
- ¹³ HanquetG, Lernout T , ICID 2006 poster.
- ¹⁴ Source: http://www.iph.fgov.be/scripts/broker.exe?_service=default&_program=pspma.evolspec.sas (ICD9=001 et 004-009). Accessed on 21september 2006.
- ¹⁵ Protect, Espid 2006.
- ¹⁶ CDC: Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999; 48 (RR-2):1-20.
- ¹⁷ Kramarz P, France EK, Destefano F, et al: Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *PIDJ* 2001; 20 (4):410-6.
- ¹⁸ Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ: More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *JID* 2005;192 (Suppl 1) S36-43.
- ¹⁹ Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al: Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *PIDJ* 2004, 23(10):937-943.

²⁰ De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al: A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *PIDJ* 2004, 23 (10):S179-182.

²¹ Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Human Rotavirus Vaccine Study Group: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.

²² Vesikari T, *Espid* 2006 abstract.

²³ Heaton P M, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF: Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *JID* 2005,192 (Suppl) S17-21.

²⁴ Vesikari T, *Espid* 2004 abstract.

²⁵ Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354, 23-33.

5. Redactie/samenstelling van de werkgroep

P Goubau, K Hoppenbrouwers, J Lévy, W Peetermans, M Schetgen, J Senterre, P Van Damme, N Vandevyver, F Van Gompel, Y Van Laethem, M Van Ranst
T Lernout, R Moriaux, D Reynders, R Snacken, B Swennen, G Top, G Waeterloos