

Epidemiologie van rotavirus-hospitalisaties en implicaties voor vaccinatiestrategieën

Epidemiology of rotavirus hospitalizations and implications for vaccination strategies

dr. P. Bruijning-Verhagen¹

Samenvatting

Op 17 januari 2013 promoveerde mw. dr. P. Bruijning-Verhagen aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift 'Epidemiology of Rotavirus Hospitalizations and Implications for Vaccination Strategies'. Het onderzoek werd verricht onder begeleiding van promotor prof. dr. Marc Bonten (hoogleraar moleculaire epidemiologie van infectieziekten aan de Universiteit Utrecht) en copromotor dr. Caroline Quach (kinderarts-infectioloog en associate professor in Pediatrics aan McGill University, Montreal, Canada). Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(*Tijdschr Infect* 2013;8(3):100-102)

Inleiding

Infectieuze gastro-enteritis komt veelvuldig voor op de kinderleeftijd. Omdat bij zuigelingen en jonge kinderen diarree, al dan niet in combinatie met braken en koorts, snel tot uitdroging leidt komen ziekenhuisopnames onder deze leeftijdsgroep frequent voor.

Rotavirus is één van de belangrijkste gastro-intestinale pathogenen op de kinderleeftijd en verantwoordelijk voor 10-20% van alle infectieuze gastro-enteritis bij 0-5 jarigen. Rotavirus gastro-enteritis verloopt vaak heftiger dan andere vormen waardoor zij verantwoordelijk is voor 40-50% van de gastro-enteritis gerelateerde ziekenhuisopnames. Driekwart van de opgenomen kinderen is onder de twee jaar.

Het rotavirus is zeer besmettelijk en overleeft langdurig buiten het menselijk lichaam waardoor het zich ook gemakkelijk verspreidt binnen ziekenhuizen. Rotavirus is daarmee een frequente oorzaak van ziekenhuisinfecties (nosocomiale infecties) op kinder- en zuigelingenafdelingen.

Rotavirusvaccins

Rotavirusvaccins zijn sinds enkele jaren op de markt en bieden uitstekende bescherming tegen ernstige rotavirus

gastro-enteritis. Het betreft levend verzwakte vaccins, ontwikkeld voor orale toediening aan zuigelingen in twee of drie doses, afhankelijk van het vaccintype. De eerste dosis wordt rond de leeftijd van twee maanden gegeven, volgende doses met tussenpozen van 4-10 weken. In enkele westerse landen waaronder de Verenigde Staten, Australië, België, Oostenrijk en recent ook Finland, Canada en het Verenigd Koninkrijk is rotavirusvaccinatie onderdeel van het standaard zuigelingenvaccinatieprogramma. Sinds implementatie worden in deze landen reducties gezien van 75-90% in rotavirusgerelateerde ziekenhuisopnames onder 0-5 jarigen.¹⁻⁵

In de besluitvorming rondom nieuw vaccinatiebeleid zijn resultaten van kosteneffectiviteitanalyses in toenemende mate richtinggevend. In een kosteneffectiviteitanalyse worden de gezondheidswinst en economische besparingen wegens ziektereductie enerzijds, en de vaccinatiekosten anderzijds onderzocht voor verschillende vaccinatiestrategieën.

Het proefschrift heeft beoogd de incidentie, ziektelast en kosten van rotavirusgerelateerde ziekenhuisopnames,

¹kinderarts-epidemioloog, afdeling Infectieziekten, Epidemiologie en Public Health, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Huispostnummer Str 6.131, postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 0 88 75 68 137, e-mailadres: P.Bruijning@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: rotavirus, vaccinatie.

Keywords: rotavirus, vaccination.

Ontvangen 16 januari 2013, geaccepteerd 15 april 2013.

inclusief de nosocomiale rotavirusinfecties, vast te stellen en potentiële risicogroepen te identificeren. Voorts zijn de bevindingen gebruikt voor een kosteneffectiviteitsanalyse van verschillende rotavirusvaccinatie strategieën voor de Nederlandse situatie.

Ziekenhuisopnames voor rotavirus gastro-enteritis

In een observationele multicenterstudie onder vier Nederlandse ziekenhuizen werden incidentie, ziektebeloop en kosten als gevolg van rotavirus ziekenhuisopnames onder kinderen 0-15 jaar onderzocht over een periode van vijf jaar.⁶ Op basis van deze studieresultaten wordt geschat dat er in Nederland jaarlijks gemiddeld 4.400 kinderen worden opgenomen wegens rotavirus gastro-enteritis (1 op de 40 kinderen). De zorgkosten bedragen €2200-€2600 per opname. Bijna 90% van deze opnames vindt plaats in de periode januari-mei en draagt daarmee voor 31% bij aan de sterke toename van kindergeneeskundige opnames gedurende de wintermaanden. Hoewel rotavirus gastro-enteritis typisch beschouwd wordt als een infectie van de kinderleeftijd, werden rotavirusinfecties ook gevonden in een academische volwassen ziekenhuispopulatie met een vergelijkbaar seizoensverloop.⁷ Rotavirusdiagnostiek was echter weinig frequent onder volwassenen met gastro-enteritis (12% van episodes). Extrapolaties van op rotavirus onderzochte ziekenhuispatiënten suggereren dat ca. 6% van gastro-enteritis episodes onder volwassenen wordt veroorzaakt door het rotavirus.

Nosocomiale rotavirus gastro-enteritis

In een meta-analyse werd de incidentie van nosocomiale rotavirus gastro-enteritis in landen van Noord-Amerika en West-Europa geëvalueerd.⁸ De gemiddelde incidentie van nosocomiale rotavirus gastro-enteritis was 0,4 per 100 ziekenhuisopnames (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,1-2,1), waarmee gemiddeld 1 op de 250 opgenomen kinderen een rotavirus ziekenhuisinfectie oploopt. Het risico bleek vooral groot onder kinderen onder de twee jaar die tijdens de wintermaanden in het ziekenhuis verblijven (incidentie: 8,1/100, 95% betrouwbaarheidsinterval: 6,4-9,9).

Een studie naar nosocomiale rotavirus gastro-enteritis in een tertiair kinderziekenhuis in Montreal, Canada, toonde een vergelijkbare incidentie (0,30/100, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,26, 0,35).⁹ De Nederlandse multicenterstudie toonde dat naar schatting jaarlijks 500 gevallen van nosocomiale rotavirusinfectie onder kinderen voorkomen. In 62% en 63% van alle onder-

zochte nosocomiale rotavirusinfecties in Canada en Nederland was rehydratie noodzakelijk, de gemiddelde extra ligduur in het ziekenhuis was drie dagen en kosten per infectie bedroegen €2000-€2100.

Risicofactoren

Ondanks dat rotavirus gastro-enteritis onder alle kinderen voorkomt, is in de literatuur beschreven dat kinderen met onderliggende chronische aandoeningen of met vroeggeboorte mogelijk een risicopopulatie vormen. In de Nederlandse multicenterstudie is dit verder onderzocht en bleken vroeggeboorte (zwangerschapsduur <36 weken), laag geboortegewicht (<2500 gram) en ernstige congenitale afwijkingen significant vaker voor te komen bij kinderen opgenomen met rotavirus gastro-enteritis dan in de algemene populatie (relatief risico: 1,6 tot 4,4).¹⁰ Ook bleken deze kinderen vaker te worden opgenomen op een intensivere afdeling (relatief risico: 4,2 tot 7,9), langer in het ziekenhuis te verblijven (1,5 tot 3,0 dagen langer) en hogere zorgkosten te hebben (€648 tot €1533 meer kosten). Er werden zeven gevallen van rotavirusgerelateerde sterfte geobjectiveerd onder hoog-risico kinderen, hetgeen na extrapolatie neerkomt op jaarlijks zes tot zeven hoog-risico kinderen die in Nederland aan de gevolgen van rotavirusinfectie overlijden. Er werden geen sterfgevallen waargenomen onder kinderen zonder risicofactoren.

Hoog-risico kinderen bleken eveneens vaker nosocomiale rotavirus gastro-enteritis op te lopen (odds ratio: 3,2 tot 3,6), een observatie die overeenkomt met bevindingen uit de Canadese studie waar 126 van de 214 kinderen (56%) onderliggende chronische aandoeningen hadden. Onder volwassen rotaviruspatiënten was 57% ernstig immuungecompromiteerd.

Kosteneffectiviteit rotavirusvaccinatie in Nederland

Twee alternatieven voor rotavirusvaccinatie werden onderzocht op kosteneffectiviteit: universele vaccinatie van alle zuigelingen en doelgroepen-vaccinatie van alleen hoog-risico kinderen.¹⁰ Beide opties werden vergeleken met de huidige situatie zonder vaccinatie. Doelgroepen-vaccinatie bleek zeer kosteneffectief; alle geteste scenario's binnen de doelgroepen-vaccinatie resulteerden in een kosten/baten verhouding ver onder de in Nederland gehanteerde bovengrens van €20.000 per 'Quality Adjusted Life Year' (QALY). Universele rotavirusvaccinatie leidde weliswaar tot grotere gezondheidswinst, maar vereiste ook hogere investeringen resulterend in een kosten/baten verhouding van €60.000/QALY (zie Tabel 1 op pagina 102).

Tabel 1. Modelschattingen van rotavirusziektelast en zorgkosten zonder vaccinatie, met doelgroepenvaccinatie of universele zuigelingenvaccinatie voor Nederland.

	RV-ziektelast (95%CI)				RV ziektekosten (€ miljoen, niet verdisconteerd)		Vaccinatie kosten (€ miljoen) [‡]
	Ziekte episodes (x1000)	Ziekenhuis-opnames*	Sterfgevallen	QALY's verlies	Directe zorgkosten	Kosten voor samenleving	
Zonder vaccinatie	74,1 (57,8; 90,0)	4870 (4310; 5430)	6,5 (3,2; 11,0)	257 (136; 422)	11,9 (10,5; 13,3)	18,2 (16,2; 20,3)	-
Doelgroepen RV vaccinatie <i>procent reductie</i>	67,3 (51,3; 82,4)	4370 (3890; 4870) 10%	0,7 (0,2; 1,6) 89%	119 (79; 177) 54%	10,5 (9,3; 11,8) 12%	16,4 (14,6; 18,2) 10%	1.5
Universele RV vaccinatie <i>procent reductie</i>	40,6 (30,1; 51,2) 45%	1370 (1150; 1650) 72%	0,4 (0,2; 0,8) 94%	60 (42; 81) 77%	3,4 (2,8; 4,1) 71%	5,9 (5,0; 6,9) 67%	15.2

*inclusief nosocomiale infecties RV: Rotavirus

‡: Vaccinatie kosten op basis van geschatte 'tender'vaccinaprijs van €100 en €75 per kind in geval van doelgroepen en universele vaccinatie, respectievelijk

Conclusie

Rotavirus heeft met bijna 5000 opnames per jaar een grote impact op de kindergeneeskundige zorg in Nederland, met name tijdens de wintermaanden. Onder volwassenen lijkt sprake van forse onderrapportage van rotavirus en de rol hiervan in infectieuze gastro-enteritis wordt mogelijk onderschat.

Nosocomiale rotavirusinfecties komen frequent voor in westerse landen en leiden tot extra medische interventies en langduriger ziekenhuisopnames.

Prematuren, kinderen met een laag geboortegewicht en ernstige congenitale pathologie vormen een risicogroep waarbij rotavirusgerelateerde ziekenhuisopnames en gecompliceerd ziektebeloop frequenter voorkomen met in een enkel geval sterfte tot gevolg.

Met de nieuwe inzichten in de rotavirusziektelast in Nederland en identificatie van risicogroepen blijkt vooral de kosteneffectiviteit van doelgroepenvaccinatie van hoog-risico kinderen zeer gunstig. Geconcludeerd wordt derhalve dat ten minste het vaccineren van hoog-risico kinderen met prioriteit zou moeten worden ingevoerd.

Referenties

1. Payne DC, Boom JA, Staat MA, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years old, 2009-2011. Clin Infect Dis 2013 April 9 (Epub ahead of print).

2. Braeckman T, Van HK, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. BMJ 2012;345:e4752.

3. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus Gastroenteritis: Impact on Hospitalization Rates in Austrian Children. Pediatr Infect Dis J 2010;29(4): 319-23.

4. Macartney KK, Porwal M, Dalton D, et al. Decline in rotavirus hospitalisations following introduction of Australia's national rotavirus immunisation programme. Journal of Paediatrics and Child Health 2011;47:266-70.

5. Hemming M, Räsänen S, Huhti L, et al. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. Eur J Pediatr 2013 Jan 9 (Epub ahead of print).

6. Bruijning-Verhagen P, Sankatsing V, Kunst A, et al. Rotavirus related hospitalizations are responsible for high seasonal peaks in all-cause pediatric hospitalizations. Pediatr Infect Dis J 2012;31: e244-49.

7. Bruijning-Verhagen P, de Graaf H, Bonten M. Rotavirus among immunocompromised patients; significant and underestimated disease burden among both children and adults in a tertiary care medical centre. In: Bruijning-Verhagen P. Epidemiology of Rotavirus Hospitalizations and Implications for Vaccination Strategies. 2013. p. 117-33.

8. Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis. Pediatrics 2012;129(4):e1011-e9.

9. Verhagen P, Moore D, Manges A, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: incidence, disease burden and patients affected. J Hosp Infect 2011;79(1):59-63.

10. Bruijning-Verhagen P, Mangen MJ, Felderhof M, et al. Targeted rotavirus vaccination of high-risk infants; a low cost and highly cost-effective alternative to universal vaccination. BMC Medicine 2013;11(1):112 (Epub ahead of print).