

Rotavirové infekce v éře vakcinace

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.¹, MUDr. Jan Smetana, Ph.D.², RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.², MUDr. Jana Krausová¹

¹Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN v Hradci Králové

²Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové

Rotavirové gastroenteritidy patří mezi nejčastější onemocnění v dětském věku postihující rozvinuté i méně rozvinuté země. Vysoké procento hospitalizovaných dětí, náklady na léčbu, komplikace a v zemích s nízkou úrovní zdravotní péče i úmrtí iniciovaly snahu vytvořit vhodnou vakcínu proti této infekční chorobě. Aktuálně využívané dvě perorální atenuované vakcíny jsou postupně v souladu s doporučením Světové zdravotnické organizace (WHO) začleňovány do národních imunizačních programů. Země s kvalitní předvakační i vakcinační surveillance mají možnost sledovat ekonomický i zdravotní dopad vakcinace na zdraví dětské i dospělé populace. Příkladem středoevropské země je Rakousko s již dostupnými daty zahrnujícími i periodu plošné vakcinace. Tyto údaje mohou být využívány i dalšími státy, které takovou kvalitní surveillance nemají. Nadále vystupuje do popředí nutnost pečlivého postregistračního monitorování ve vztahu k možnému minimálnímu riziku zvýšení intususcepce.

Klíčová slova: gastroenteritida, rotaviry, surveillance, vakcinace.

Rotavirus infections in the era of vaccination

Rotavirus gastroenteritides are among the most common childhood diseases affecting both developed and less developed countries. The high proportion of hospitalized children, treatment costs, complications and even deaths in countries with a low level of health care have initiated the efforts to develop a suitable vaccine against this infectious disease. The two currently used oral attenuated vaccines are being implemented in national immunization programmes in accordance with WHO recommendations. The countries with good-quality pre-vaccination and vaccination surveillance have an opportunity to observe the economic as well as health impacts of vaccination on the health of both the paediatric and adult populations. An example of a Central European country is Austria with available data covering the period of population-wide vaccination. These data can be utilized by other countries lacking such good-quality surveillance. Careful post-registration monitoring related to the potential minimal risk of increased intussusception continues to be of utmost importance.

Key words: gastroenteritis, rotaviruses, surveillance, vaccination.

Pediatr. pro Praxi 2011; 12(1): 12–14

Úvod

Rotavirové gastroenteritidy v celosvětovém měřítku tvoří nepočetnější etiologickou skupinu závažných průjemových onemocnění v dětském věku. Do současné doby bylo identifikováno přinejmenším 7 skupin rotavirů, z nichž některé jsou čistě humánní, jiné se vyskytují i u zvířat, případně cirkulují mezi člověkem a zvířaty. Podrobná genomová analýza viru umožnila detekovat strukturální i nestrukturální proteiny a gen kódující tvorbu enterotoxinu. Pro humánní medicínu je z praktického hlediska nejvýznamnější dělení na skupiny, kde dominuje skupina A se sérotypy G 1–4 a 9. Jednotlivé sérotypy jsou svázány s geografickým a sezónním výskytem, není ale jednoznačná vazba na závažnost klinického průběhu onemocnění. Molekulárně-genetické metody, které umožnily další specifikaci cirkulujících kmenů, vedly k zavedení bližší specifikace s využitím G/P kombinace – např. G1P1 [8], G2P [4], G3P1 [8], G4P1 [8] a G9P1 [8]. V České republice prevládá výskyt sérotypu G1P1 [8] (1).

Rotaviry každoročně vyvolávají více než 110 milionů onemocnění u dětí mladších 5 let a cca 520 000 úmrtí. Více než 80 % připadá na rozvojové země, kde jsou příčinou až 6 % všech úmrtí

ve skupině dětí do 5 let věku (2, 3). Klinické onemocnění se cca u 95 % dětí manifestuje do třetího až pátého roku života s vrcholem incidence v kojeneckém a batolecím věku. Přestože rotavirové průjemy ve vyspělých zemích končí fatálně velmi vzácně, patří tato infekce k nejčastějším příčinám hospitalizací (v některých zemích až 40 %) z důvodu závažného průběhu gastroenteritidy (4, 5).

Rámcové odhady v Evropské unii ukazují na závažný socioekonomický problém, protože při udávané incidenci rotavirové gastroenteritidy na 3,6 milionů onemocnění za rok u dětí < 5 let věku a počtu hospitalizací dosahujících téměř 90 tisíc jsou náklady na tuto infekci enormní. Z toho asi 2,8 milionu případů vyžaduje domácí léčbu se všemi dalšími dopady. Ročně umírá v přímé souvislosti s rotavirovou gastroenteritidou cca 230 dětí.

V České republice je situace obdobná. V roce 2007 bylo do systému Epidat hlášeno 5 210, v roce 2010 již 7 820 epizod virových střevních infekcí, přičemž naprostá většina onemocnění je hlášena od hospitalizovaných osob. Při využití metodiky Parashara a údajů z let 2002–2004 tvoří počet rotavirových nákaz vedoucích k přijetí do nemocnice cca 1 660 případů u dětí do 3 let věku (6). V ambulantní praxi se vyšetření stolice

na rotaviry využívá nejen u nás velmi zřídka, nicméně odhadovaný počet případů přesahuje 20 000. Při analýze nemocnosti při dostupnosti výsledků z cca 80 laboratoří v roce 2006 dosáhla nemocnost u dětí do 3 let věku 792/100 000 s převahou výskytu onemocnění v zimních a jarních měsících (6). V tropických a subtropických obdobích bývá vazba na deštivější období roku. Dalším nezanedbatelným problémem jsou nozokomiální rotavirové infekce tvořící v zemích EU více než tříprocentní podíl všech rotavirových infekcí (5).

Klinický obraz, diagnostika a léčba

Rotavirová gastroenteritida patří mezi onemocnění s vysokým infekčním potenciálem, protože k přenosu a nákaze stačí malá infekční dávka. Rotaviry také snadněji překonávají bariéru žaludeční sliznice při vyšším pH, které je fyziologicky přítomno u kojenců, naopak nízké pH je inaktivuje. Přenos infekce je fekálně orální cestou – hlavně přímým kontaktem s nemocným, ale i předměty, hračkami, plenami atd., možný je zřejmě i přenos vzduchem s následným polknutím virových částic a přenos při kontaktu s domácími zvířaty infikovanými rotaviry. Šíření nákazy je usnadňováno dlouhodobým

přežíváním viru v zevním prostředí, především s vyšší vlhkostí vzduchu. Nejvyšší riziko nákazy je v prvních dnech onemocnění, kdy ve stolici je přítomno velké množství virů, které po 5. dni pozvolna klesá. Po inkubační době v délce 1–4 dnů se obvykle rozvíjejí febrilie, zvracení, průjem s meteorizmem. V 30–95 % se udává symptomatický nebo mírný průběh. Hlavním důvodem přijetí do nemocnice bývá dehydratace a porucha acidobazické rovnováhy. Doba trvání bývá 2–7 dnů. Mezi nejčastější projevy resp. komplikace kromě hyperosmolární dehydratace patří febrilní křeče při vzestupu teploty, tranzientní hepatopatie a velmi vzácně rotavirová meningoencefalitida (7, 8, 9). Sekundární komplikací je i následná malabsorpce laktózy.

Primární rotavirová infekce indukuje parciální ochranu proti následným infekcím, proto opakovaná onemocnění bývají mírnější.

Diagnostika onemocnění vychází z přímého průkazu viru a nepřímého průkazu na podkladě detekce protilátek. Z metod přímého průkazu je kultivace viru omezena na experimentální účely, obdobné omezení mají i další nákladné metody – elektronová mikroskopie a průkaz RNA rotaviru. V klinické praxi jsou hojně využívány metody k průkazu rotavirového antigenu pomocí animálních protilátek – latexová aglutinace, ELISA, imunochromatografická detekce. Poslední jmenovaná patří s cca 98% senzitivitou i specifitou k preferovaným vyšetřovacím metodám.

Terapie onemocnění je symptomatická. Základem je odpovídající rehydratace perorální nebo intravenózní s úpravou vnitřního prostředí a korekcí minerálové dysbalance. Kojení není vhodné přerušovat. Specifická antivirová terapie není známa, proto u imunodeficitních pacientů může mít onemocnění protražovaný průběh s rozvojem malnutrice.

Specifická prevence onemocnění

Snahy o účinnou specifickou prevenci rotavirových gastroenteritid spadají již do 80. let minulého století. Prvním dílčím úspěchem bylo vyvinutí živé atenuované vakcíny Rotashield, která byla ale následně stažena pro vyšší výskyt intususcepce u vakcinovaných dětí. Další vývoj se nadále ubíral k vývoji perorálních atenuovaných vakcín, které prošly rozsáhlými klinickými studiemi. Na podkladě získaných výsledků jsou v současné době v mnoha zemích světa registrované dvě živé oslabené perorální vakcíny (10, 11): monovalentní očkovací látka Rotarix s obsahem živého atenuovaného kmene RIX4414 lidského původu, který je pomnožen na Vero buňkách. Pentavalentní vakcína RotaTeq obsahuje pět sérotypů humán-

ně-bovinních rotavirových reasortantů, které jsou připravovány separátně a pomnoženy také na Vero buňkách (12). V současné době jsou obě vakcíny na podkladě studií účinnosti schváleny k aktivní imunizaci dětí od stáří 6 týdnů jako preventivní ochrana před gastroenteritidou vyvolanou rotavirovou infekcí sérotypy G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] a G9P [8] – Rotarix, G1P1 [8], G2P [4], G3P1 [8], G4P1 [8] a G9P1 [8] – RotaTeq. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix nebo RotaTeq mohl poskytnout vůči ostatním sérotypům, není přesně znám (13, 14). V případě monovalentní vakcíny Rotarix je očkovací schéma pro děti od 6 týdnů věku tvořeno dvěma dávkami s minimálním intervalem 4 týdny. Obě dávky by měly být podány nejlépe před dosažením 16 týdnů věku dítěte, nejpozději však do věku 24 týdnů. Pentavalentní vakcína RotaTeq se podává v třídávkovém schématu. První dávku lze podat od stáří 6 týdnů (ne později než ve věku 12 týdnů). Interval mezi jednotlivými dávkami mají být nejméně 4 týdny. Všechny tři dávky by měly být aplikované nejlépe do věku 20–22 týdnů, nejpozději však do věku 26 týdnů (Ve Spojených státech je povolen nejzazší interval 32 týdnů.).

Rotarix se dodává do České republiky ve formě 1,5 ml **perorální** suspenze ve stlačitelné tubě opatřené ulamovacím uzávěrem a ochranným krytem, dříve byla k dispozici lyofilizovaná forma vakcíny. RotaTeq je perorální roztok vzhledu čiré světle žluté tekutiny, někdy až narůžovělé, dodávaný v předplněné stlačitelné tubě s twist-off víčkem v ochranném sáčku. Doporučuje se, aby děti, které dostaly jeden typ rotavirové vakcíny, dokončily očkování stejnou vakcínou. Obě vakcíny jsou dobře tolerované. Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, průjem, horečka, podrážděnost, poruchy spánku, únava a pláč. Po dokončení očkovacího schématu u jednotlivých vakcín není indikováno podávání dalších dávek. Vakcíny jsou konstituovány pouze k perorálnímu podání. S výhodou je lze podávat bez závislosti na konzumaci mateřského mléka nebo jiné stravy před, resp. po vakcinaci. Pokud dítě vyplivne část podané vakcíny, nová dávka se nepodává, neboť je předpoklad pomnožení vakcinálního viru s dostatečnou imunitní odpovědí, pouze při vyplivnutí téměř celé vakcíny je možné podat dávku další. Aplikace vakcíny je odložena u dětí s akutním průjmem a zvracením. Rozsáhlé předregistrační studie neprokázaly, že by podání vakcín zvyšovalo riziko vzniku intususcepce, nicméně při zjištění intususcepce v anamnéze a u vrozených malformací gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat k intususcepce, je vakcína kontra-

indikována. V očkování také nepokračujeme při výskytu závažných reakcí po předchozím podání vakcíny – křečí, hyperpyrexii atd. (12). Po očkování dochází k vylučování viru z vakcíny stolicí, s maximem exkrece okolo 7. dne po aplikaci s možným přenosem vakcinálního viru na vnímavé osoby. Podání rotavirových vakcín dětem, které jsou v úzkém kontaktu s imunodeficitními osobami, vyžaduje úzkostné dodržování hygieny v uvedeném postvakcinačním období. Z uvedeného dále vyplývá, že vakcína není určena pro děti s poruchami imunity a pro děti s imunosupresivní léčbou.

Předčasně narozeným dětem podáváme vakcíny ve stejných schématech jako donošeným, podmínkou je gestační věk alespoň 27 týdnů – Rotarix – nebo 25 týdnů – RotaTeq (13, 14). Kojení neovlivňuje vakcínou navozenou imunitu proti rotavirovým infekcím – lze tedy očkovat nezávisle na kojení.

Protože nebylo prokázáno ovlivnění imunitní odpovědi, lze rotavirové vakcíny podávat současně s běžnými monovalentními nebo kombinovanými dětskými vakcínami (vakcína proti difterii, tetanu, pertusi, vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu B, inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě, vakcína proti hepatitidě B, konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séro skupiny C). Výjimkou není ani kombinace s hexavalentní očkovací látkou používanou mj. v České republice (Infanrix Hexa).

Vakcinační éra, poznatky a doporučení

Na základě proběhlých klinických studií prakticky na všech kontinentech vydala WHO v roce 2007 doporučující stanovisko k začlenění očkování proti rotavirovým infekcím do národních imunizačních programů v zemích, kde na podkladě studijních účinnostních dat je předpoklad, že zavedení vakcinace bude mít signifikantní dopad v oblasti ochrany veřejného zdraví (2). V dubnu a říjnu roku 2009 bylo poradním sborem WHO pro očkování na podkladě dalších dat rozšířeno doporučení vakcinovat děti na celém světě s důrazem na vysoký benefit pro rozvojové země (15).

Z pohledu evropských zemí kromě proběhlých klinických studií s rotavirovými vakcínami byly nejdůležitější rozsáhlé mezinárodní surveillance zaměřené na rotavirové infekce z pohledu incidence choroby a jejího zastoupení resp. závažnosti ve spektru ostatních průjmových onemocnění, počtu hospitalizací, ošetření v ambulantní péči, nozokomiálního výskytu atd.

V celkových číslech vystupuje do popředí údaj o všech hospitalizacích z důvodu rotavirové infekce, který dosáhl 56,2 % (5). Ne nevýznamný je i fakt, že téměř třetina všech návštěv akutních ambulancí je z důvodu rotavirové infekce. Nejčastěji detekovaným typem byl kmen G1P, nicméně distribuce byla značně závislá na geografickém rozdělení.

Na podkladě některých dalších surveillancí některé státy akceptovaly doporučení WHO a začlenily vakcinaci proti rotavirovým infekcím do národních imunizačních schémat a pokračují v monitoraci efektivity vakcinace ve vztahu k výskytu onemocnění a s ním spojených zdravotních i ekonomických dopadů. Jednou ze zemí střední Evropy je Rakousko, které začlenilo plošnou vakcinaci proti rotavirům v polovině roku 2007 a zároveň mělo zavedeno surveillance rotavirových nákaz již od roku 1997 (16). Při analýze rotavirových nákaz ve vztahu k zahájené vakcinaci vycházelo z dat pocházejících z ledna 2001 až prosince 2008. Před zahájením vakcinace dosahoval počet epizod rotavirových gastroenteritid vedoucí k přijetí do nemocnice 1 400/100 000 dětí, jinými slovy – každé 60. dítě v Rakousku pod 2 roky věku bylo přijato do nemocnice s rotavirovou gastroenteritidou. V průběhu 18 měsíců po začlenění vakcinace dramaticky poklesl počet hospitalizací u dětí do 12 měsíců věku (pokles o 69,5 % v porovnání s obdobím 2001–2006), 20% pokles byl zaznamenán i u dětí mezi 12.–24. měsícem věku (17). Při rozboru efektivity jednotlivých rotavirových vakcín proti jakékoliv formě rotavirové infekce dosahovaly jednotlivé vakcíny 60,6–87,7 % (Rotarix), resp. 48,1–82,7 % (RotaTeq), celkový počet hospitalizací pro rotavirovou gastroenteritidu poklesl o 75 %.

Plošná vakcinace je také realizována v některých zemích latinské Ameriky, v Austrálii a ve Spojených státech, kde před zavedením vakcinace počet hospitalizovaných dětí dosahoval 55–70 000. Odhadová redukce počtu hospitalizací v USA se pohybuje okolo 60 % v porovnání s předvakcinační érou (18). V průběhu postregistrační fáze sledování se objevilo několik poznatků, na které byly nuceny reagovat evropské (EMA) i americké (FDA) lékové agentury: Na jaře roku 2010 byla uvolněna informace o přítomnosti fragmentů animálních virových částic (cirkovirů) – nejprve ve vakcíně Rotarix, poté i ve vakcíně RotaTeq. Po zhodnocení zjištěných informací a podrobném vyhodnocení bylo vydáno stanovisko obou lékových agentur o nepřítomnosti rizika daného viru pro lidský organizmus s možností dále pokračovat v distribuci

vakcíny a zadáním pro výrobce upravit výrobní postupy tak, aby v očkovací látce nebyly žádné nežádoucí příměsi. V podzimních měsících roku 2010 vydalo Centrum pro kontrolu nemocí (CDC) stanovisko k několika informacím o zvýšeném riziku intususcepce po podání rotavirových vakcín, především na podkladě dat dodaných z Mexika. Byla podrobně analyzována data i z dalších států ohledně výskytu intususcepce ve vazbě na obě vakcíny. Na podkladě získaných údajů bylo v říjnu 2010 vydáno stanovisko podporující pokračování očkování proti rotavirovým nákazům, nicméně možný určitý vliv na zvýšení incidence intususcepce po vakcinaci nelze aktuálně jednoznačně vyloučit. Riziko je ale jistě mnohonásobně nižší než v případech dříve používané vakcíny Rotashield (19). Další sledování je nezbytné k vyslovení definitivních závěrů.

V České republice spadá vakcinace proti rotavirovým infekcím do státem a pojišťovnami plošně nehraného očkování. Proočkovanost kojenců se v roce 2008–2009 pohybovala v desetinách procent (20). Svůj podíl na tom mělo i plošné očkování proti tuberkulóze, které v mnoha případech – často i neindikovaně – limitovalo využití vakcíny a dále finanční náročnost očkování proti pneumokokovým nákazům. Od listopadu 2010 se prostor pro vakcinaci zlepšil a při současné plné úhradě pneumokokových vakcín lze sledovat stoupající trend v proočkovanosti, která se aktuálně podle počtu distribuovaných balení odhaduje na cca 6 %. Objektivizovat dopad vakcinace na výskyt rotavirových gastroenteritid v České republice zatím, pro stále relativně nízkou proočkovanost, nelze.

Závěr

Ve státech s dlouhodobou aktivní surveillance rotavirových infekcí zahrnující období již před zavedením vakcinace je zřetelný pozitivní dopad aktivní imunizace na redukci průjmových onemocnění v nejnižších věkových skupinách. Dále se v některých regionech ukazuje i nepřímý dopad na pokles nemocnosti dětí do 5 let věku, které nebyly imunizovány. Značný zájem vzbuzuje i sledování incidence průjmových onemocnění u dospělých i starší populace, neboť rotavirová etiologie není striktně vázána pouze na dětský věk a lze při odpovídající proočkovanosti očekávat tzv. herd effect i v této věkové skupině. Nadále probíhá pečlivé postregistrační sledování všech možných nežádoucích účinků včetně možného minimálního zvýšení incidence intususcepce ve spojitosti s rotavirovými vakcínami. Aktuální stanoviska WHO a lékových agentur jsou ve shodě pokračovat v očkování

při pečlivé monitoraci pro výrazný benefit rotavirové vakcinace.

Literatura

1. Pazdiora P, Ambrožová H. Rotaviry – nejčastější příčina závažných rotavirových gastroenteritid u dětí. Praha: Grada Publishing, a. s. 2010: 62.
2. WHO. Weekly Epidemiological Record. 2007; 32(82): 285–296.
3. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9: 565–572.
4. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 304–306.
5. Forster J, Guarino A, Perez N, et al. Hospital-Based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis Among European Children Younger Than 5 Years of Age. Pediatrics 2009; 123: 393–400.
6. Pazdiora P. Rotavirové infekce, současné možnosti očkování. Pediatr pro Praxi 2007; 8: 88–91.
7. Dostál V, et al. Infektologie. Praha: Karolinum; 2004: 338.
8. Dickey M, Jamison L, Michaud LC, et al. Rotavirus Meningoencephalitis in a Previously Healthy Child and a Review of the Literature. Pediatr Infect Dis J: 2009; 28(4): 318–321.
9. Staňková M, Marešová V, Vaništa J. Repetitorium infekčních nemocí. Praha: Triton; 2008: 207.
10. Cheuvart B, Friedland LR, Abu-elyazed R, et al. The Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Infants. A Review of Safety and Tolerability. Ped Inf Dis J: 2009; 28(3): 225–232.
11. Plosker GL. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): a review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. Drugs 2010; 18, 70(9): 1165–1188.
12. Chlíbek R, Smetana J, Kosina P. Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR. Olomouc: Solen, 2010: 122.
13. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf.
14. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf.
15. Rotavirus vaccines: an update. http://www.who.int/wer/2009/wer8451_52.pdf.
16. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, et al. Active hospital-based surveillance of rotavirus diarrhoea in Austrian children, period 1997–2003. Wien Klin Wochenschr 2006; 118: 280–285.
17. Korinek MP, Rendi-Wagner P, Kundi M, et al. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus Gastroenteritis. Ped Inf Dis J 2010; 29(4): 319–323.
18. FDA. Vaccines, Blood and Biologics. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/>.
19. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on Rotarix and RotaTeq vaccines and intussusception. September 2010. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/intussusception_sep2010/en/index.html.
20. Cabrnachová H. Změny očkovacího kalendáře. http://www.pmfhk.cz/Prednasky/HVD_2009/2_Cabrnachova.pdf.

Článek přijat redakcí: 7. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2011

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Kosinap@fnhk.cuni.cz