

# ROTAVIROVÉ INFEKCE, SOUČASNÉ MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ

doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.

Ústav epidemiologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Plzeň

Rotaviry každoročně vyvolávají 111–125 milionů onemocnění, jsou příčinou 0,5–1 milionu úmrtí. V ČR bylo v r. 2006 registrováno v informačním systému hygienické služby 2837 sporadických onemocnění, ve 23 epidemiích onemocnělo 820 osob. Úmrtí nebylo zaznamenáno. V r. 2006 bylo v 80 laboratořích v ČR potvrzeno 4 815 rotavirových infekcí. Specifická nemocnost propočtená na základě laboratorních výsledků byla 792/100 000 dětí do 3 let věku, u dětí do 5 let 697/100 000.

S registrací 2 nových vakcín (Rotarix, RotaTeq) je reálné postupně naplnit rozšířený imunizační program WHO, který počítá se zaváděním očkování proti těmto infekcím. Obě vakcíny navzdory odlišným vlastnostem potvrzují vysokou imunogenitu i protekci. Postupně se začínají používat v mnoha evropských, ale i dalších zemích.

**Klíčová slova:** Rotarix, RotaTeq, rotavirové infekce, vakcinace.

## ROTAVIRAL INFECTION, CURRENT POSSIBILITIES OF THE VACCINATION

Rotaviruses cause annually 111–125 million of illnesses leading to 0.5–1 million of deaths. As many as 2,837 sporadic cases and 820 cases from 23 outbreaks were reported to the Public Health Service in 2006 in the Czech Republic. No case was lethal. In 2006 4,815 rotavirus infection were laboratory confirmed in 80 laboratories of the Czech Republic. Specific morbidity among children under 3 years calculated on the laboratory data was 792 cases/100,000 population/year; among children under 5 years it was 697/100,000.

With registration of 2 new vaccines (Rotarix, RotaTeq) it is realistic to gradually fulfil extended WHO immunisation programme that intends to introduce vaccinations against these infections. Both vaccines despite different properties confirm a high level of immunogenicity and protection. They are gradually introduced to the market not only in the European countries but also in other countries.

**Key words:** Rotarix, RotaShield, RotaTeq, rotavirus infection, vaccination.

*Pediatr. pro Praxi, 2007; 2: 88–91*

Rotaviry každoročně vyvolávají na celém světě kolem 111–125 milionů onemocnění, rotavirové infekce jsou vesměs v rozvojových zemích příčinou zhruba třetiny hospitalizací s průměrem, 0,5–1 milionu úmrtí, tj. 20–25 % všech úmrtí na průměrně 6 % všech úmrtí u dětské populace do 5 let věku (1, 5). Bez ohledu na ekonomickou vyspělost země jsou prakticky všechny děti do tohoto věku rotaviry infikovány. Významným problémem zejména pro dětská lůžková oddělení jsou nozokomiální rotavirové infekce.

Údaje o epidemiologické situaci u nás, ale i o klinických charakteristikách této závažné infekce v dětském věku byly v minulosti opakovaně publikovány (7, 15). V r. 2006 bylo vykázáno v informačním systému hygienické služby Epidat 2837 sporadických onemocnění, dalších 820 se vyskytlo ve 23 epidemiích. Během roku nebylo podchyceno žádné úmrtí na tuto infekci. Převážná většina nákaz byla hlášena na základě laboratorního vyšetřování vesměs hospitalizovaných dětí a při objasňování epidemických výskytů. Informace o počtech ambulantních onemocnění nejsou rutinně získávány nejen u nás, ale ani v dalších zemích. Vzhledem k tomu, že oficiálně je hlášena jen určitá část nákaz, poskytují přesnější informace laboratorní údaje. Podle výsledků z 80 laboratoří bylo v ČR během roku 2006 laboratorně potvrzeno 4 815 onemocnění. Při přepočtech na populaci dětí do 3, resp. 5 let dosáhla nemocnost 792, resp. 697/100 000 dětí. Při analýze rotavirových infekcí u hospitalizovaných plzeňských dětí, u kte-

rých je rutinně diagnostika zajišťována ELISA testy, byla v roce 2005 zjištěna nemocnost 2 320, resp. 2 262/100 000 dětí v těchto věkových skupinách.

Podobně jako u jiných infekcí se značným zdravotním i ekonomickým dopadem se po poznání etiopatogeneze a rozvoji diagnostiky objevily snahy o získání účinné očkovací látky i proti rotavirovým infekcím. Dlouhodobý vývoj vakcín řadu let narážel na problémy související jen s dílčími poznatky o buněčné a humorální imunitě, s objasňováním podstaty homotypních a heterotypních imunitních reakcí po infekcích vyvolaných různými sérotypy. Dosavadní výsledky četných studií naznačují, že navození dlouhodobé imunity očkováním není zatím reálné. Prevence rotavirových gastroenteritid se závažným klinickým průběhem je ale v současnosti již dosažitelná. Vzhledem k tomu, že rotavirové infekce jsou klinicky významné hlavně v prvních letech života, není požadavek na dlouhodobou imunitu podstatný, je nutné, aby ochrana přetrvávala alespoň několik sezón. Je třeba ale postupně objasnit, zda kontakt s přirozenou infekcí může způsobit booster, zda nehrozí přesun klinicky závažných průběhů do vyšších věkových skupin dětí, příp. dospělých (4). Značná pozornost se věnovala ověřování interakcí protilátkové odpovědi a reaktogenosti při současné aplikaci dalších vakcín, které už jsou nedílnou součástí očkovacích kalendářů v jednotlivých zemích. Podobně byla dlouhodobě hodnocena účinnost vakcinace ve vztahu ke kojení (2, 17). Na základě úspěšných

výsledků rozsáhlých klinických studií dvou výrobců byly během roku 2006 v Evropské unii zaregistrovány 2 rotavirové vakcíny.

### Rotarix

Vakcína Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals) obsahuje kmen RIX4414 (G1P[8]), který byl získán po mnoha pasážích z původního kmene 89-12. Očkovací látka obsahuje v 1 ml titr viru ne méně než  $10^6$ . Vakcína je dodávána v lékové formě prášku pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem. Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku (13).

Vzhledem k tomu, že první rotavirová vakcína RotaShield, která byla v letech 1998–1999 používána v USA, byla stažena v r. 1999 vzhledem k nárůstu intususcepce, bylo riziko této případné komplikace pečlivě sledováno během klinických studií i po uvedení na trh. Do klinické studie hodnocení rizika intususcepce bylo zahrnuto 63 225 dětí. Riziko „definitivní“ intususcepce bylo hodnoceno u 31 673 vakcinovaných dětí a u 31 552 dětí s placebem. Ve všech hodnoceních v období do 31 dnů po jakékoliv dávce po 1., po 2. dávce, mezi 1. dávkou a návštěvou 30–90 dnů po 2. dávce byla u očkovanych zkoušenou vakcínou zjištěna nižší incidence než u skupiny s place-

bem, podobně vyznělo i hodnocení relativního rizika a rozdíl rizika. Do roku věku bylo dále sledováno 20 169 dětí. Rozdíl v riziku -10,05/10 000 očkovaných byl hluboko pod odhadnutým konsenzuálním rizikem 1/10 000 očkovaných vakcínou RotaShield (10).

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila na více než 20 000 subjektech vakcínu o komerčním složení (titr virů  $10^{6,5}$  CCID<sub>50</sub>/dávka). Pozorovaná účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii ve zdravotnickém zařízení byla 84,8%. Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě byla 91,8% pro G1P [8], 87,7% pro G3P [8], 90,6% pro G9P [8] a 90,9% pro kmeny s genotypem P8. Ve studii Palacia byla zjištěna účinnost proti typu G2P [4] 41%, společná analýza výsledků ze tří studií ukázala 67% účinnost (10, 13). Výsledky potvrdily vysokou úroveň protekce před závažnými průběhy podobně, jako je tomu po 2 přirozených rotavirových infekcích. Účinnost a bezpečnost vakcíny se v rámci dílčí studie mj. ověřovala i v ČR.

Studie prováděné v Latinské Americe, Asii a Severní Americe potvrdily, že nedochází k interferenci tvorby protilátek proti antigenům monovalentních ani kombinovaných vakcín, jako jsou DTaP, DTwP, IPV, 7valentní pneumokoková vakcína, Hib. Studie v Jižní Africe potvrdily, že při aplikaci 2 dávek Rotarixu nedochází k interferenci tvorby protilátek při současném podání s IPV a OPV. Při současně aplikaci OPV byla ovlivněna tvorba rotavirových protilátek IgA po aplikaci 1. dávky Rotarixu, po 2. dávce rozdíl již nebyly zaznamenány. Imunitní odpověď na Rotarix není ovlivněna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu. K problémům nedocházelo ani při současně aplikaci DTaP, Hib a vakcíny proti VHB (13).

### RotaTeq

Tato pentavalentní vakcína firmy Merck Sharp & Dohme Idea, Inc. je tvořena 5 reassortanty boviních a lidských rotavirů sérotypů G1–G4 a P1A [8]. Každá reassortanta obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s boviním rotavirem WC3 (G6P7 [5]). Výše uvedené sérotypy byly zařazeny do vakcíny vzhledem k tomu, že v letech 1973–2003 tvořily celosvětově více než 80% rotavirových onemocnění (11). Filozofie této očkovací látky je založena na převažující homotypní imunitní odpovědi po primární přirozené rotavirové infekci. V pilotní studii byla pro-

kázána 70% účinnost v prevenci rotavirových infekcí a 99% v prevenci závažných průběhů (19). Jedna 2 ml dávka obsahuje rotavirový sérotyp G1 (ne méně než  $2,2 \times 10^6$  IU), G2 (ne méně než  $2,8 \times 10^6$  IU), G3 (ne méně než  $2,2 \times 10^6$  IU), G4 (ne méně než  $2,0 \times 10^6$  IU), P1 [8] (ne méně než  $2,3 \times 10^6$  IU). Přípravek obsahuje 1080 mg sacharózy. Vakcína je vyráběna v podobě perorálního roztoku pro okamžité použití. Očkovací schéma se skládá ze tří dávek. První dávku lze podat od věku šesti týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů. Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny. Všechny tři dávky by měly být podány do věku 26 týdnů (14). Příznivé výsledky klinických studií zaměřené na sledování rizika intususcepce po aplikaci vakcíny byly potvrzeny i praxí. Po zhruba ročním používání v USA nic nenásvědčuje nárůstu rizika intususcepce jakožto nejobávanější komplikace (3).

Protektivní účinnost vakcíny byla hodnocena dvěma způsoby v placebem kontrolované studii REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial). U 5 673 kojenců (z toho 2 834 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako snížení výskytu rotavirové gastroenteritidy vyvolané sérotypy, proti nimž je vakcína zaměřena (G1–G4), která se vyskytla minimálně 14 dnů po třetí dávce vakcíny během celé první rotavirové sezóny po vakcinaci. U 68 038 kojenců (34 035 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako pokles četosti hospitalizace a návštěv oddělení akutních příjmů v důsledku rotavirové gastroenteritidy v době od 1 dnů až po maximálně dva roky po třetí dávce. Závažnost byla definována jako skóre > 16/24 za použití validovaného skórovacího systému založeného na intenzitě a trvání symptomů (horečka, zvracení, průjem a změny chování). Ke snížení závažného rotavirového onemocnění po celou sezónu po vakcinaci došlo u 98,0%. Snížení případů hospitalizace/vyšetření na oddělení akutních příjmů pro rotavirové gastroenteritidy po dobu 2 let po vakcinaci bylo pro G1–G4 94,5% (pro G1 95,1%; G2 87,6%; G3 93,4%; G4 89,1%; G9 100,0%; G12 100,0%). Snížení incidence rotavirové gastroenteritidy vyvolané G1–G4 v druhé rotavirové sezóně po vakcinaci dosáhlo 88,0% u závažného onemocnění a 62,6% u onemocnění bez ohledu na jeho závažnost (14, 18).

Klinické studie zahrnující současně podávání vakcíny RotaTeq s řadou jiných běžných kojených vakcín prokázaly, že nedošlo k ovlivnění

imunitních odpovědí a bezpečnostních profilů podávaných vakcín. Proto lze RotaTeq podávat společně s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: DTaP, Hib, IPV, HBV, konjugovaná pneumokoková vakcína, DTaP-HBV-IPV/Hib). Současné podávání s perorální vakcínou proti poliomyelitidě (OPV) se nezkoušelo v první fázi klinických studií. Podle zatímního doporučení se RotaTeq nesmí podávat během 2 týdnů od podání dávky OPV (14).

### Závěr

Po rozšíření očkování proti rotavirovým infekcím lze předpokládat příznivý dopad tohoto specifického preventivního opatření nejen na zdraví, ale i ekonomiku rozvojových i vyspělých zemí. Po zavedení vakcinace dojde ve vyspělých zemích především k významnému snížení návštěv u lékaře, počtu hospitalizací a rozsahu práceneschopnosti. V rozvojových zemích bude mít očkování dopad především na počty hospitalizovaných dětí a hlavně jejich úmrtí. Ve státech Evropské unie se odhaduje roční výskyt rotavirových infekcí u dětí do 5 let na 3,6 milionu epizod, s rotavirovými náklady je spojeno 231 úmrtí, více než 87 000 hospitalizací a kolem 700 000 ambulantních ošetření. Kromě přímých zdravotnických důsledků mají tyto infekce i ve vyspělých státech závažný ekonomický dopad ať už v souvislosti na přímé náklady spojené s ošetřováním, tak nepřímé spojené s pracovní neschopností a ušlým ziskem rodičů či opatrovatelů (9). Obdobný efekt mají rotavirové nákazy i pro ČR. Na základě metodiky Parashara a údajů z let 2002–2004 bylo odhadnuto, že ročně dochází minimálně k 1 úmrtí, 1 659 hospitalizací a 20 378 ambulantních ošetření u dětí do 3 let věku (6). Při rutinním vyšetřování všech hospitalizovaných dětí senzitivnějšími metodami lze předpokládat, že tyto údaje jsou ve skutečnosti podstatně vyšší. Je proto zcela logické, aby se i u nás rotavirové vakcíny začaly používat v souladu s evropskými doporučeními i zkušenostmi co nejdříve (8, 12, 16).

**doc. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.**

Ústav epidemiologie LF Univerzity Karlovy, Plzeň  
Podskalí 690, 332 02 Starý Plzenec  
e-mail: pazdiora@fnplzen.cz

### Literatura

1. Berner R, Schumacher RF, Hameister S, et al. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections – a hospital-based study over 10 y. *A. Paediatr* 1999; 88: 48–52
2. CDC: Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 48: 24.
3. FDA: FDA issues information update on rotavirus vaccine. *RotaFlash* 2007; February 14.

4. Orenstein WA, Hadler S, Kuritsky JN, et al. Rotavirus vaccines—from licensure to disease reduction. *J Infect Dis* 1996; 174: 118–124.
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: 565–572.
6. Pazdiora P. Rotavirové infekce. Přednáška, IPVZ Praha, 4. 4. 2006.
7. Pazdiora P. Diagnostika rotavirových infekcí v r. 2004, jejich základní charakteristiky v letech 1998–2004 v ČR. *Epidem Mikrobiol Imunol* 2006; 55: 32–36.

8. Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, et al. Active hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Austrian children, period 1997 to 2003. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 280–285.
9. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 48–55.
10. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11–22.
11. 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: 26–56.
12. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in Europe: time for effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 7–11.
13. Souhrn SPC. EU/1/05/330/001/004. Souhrn údajů o přípravku ROTARIX. Datum revize textu 21. 2. 2006.
14. Souhrn SPC. EU/1/06/338/001-002. Souhrn údajů o přípravku ROTATEQ. Datum revize textu 27. 6. 2006.
15. Tábořská J, Pazdiora P. Rotavirus jako nejčastější původce průjmů u dětí. *Pediatric pro praxi* 2005; 6: 135–140.
16. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F, et al. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 805–812.
17. Vesikari T, Joensuu J, Baer M, et al. Concurrent administration of rhesus rotavirus tetravalent (RRV-TV) vaccine with pentavalent diphtheria-pertussis-tetanus-Haemophilus influenzae beta-inactivated polio and hepatitis B vaccines. *A Paediatr* 1999; 88: 513–520.
18. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23–33.
19. Watson B. Vaccines in the pipeline-an overview. *Infect Med* 2001; 18: 27–32.