

ROTAVIROVÉ INFEKCE A NOVÉ MOŽNOSTI JEJICH PREVENCE

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.¹, MUDr. Simona Arientová^{1, 2}

¹I. infekční klinika 2. LF UK a FN na Bulovce, Praha

²Státní zdravotní ústav, Národní referenční laboratoř pro elektronovou mikroskopii, Praha

Rotaviry jsou nejčastějšími vyvolavateli závažných průjemových onemocnění u dětí, která mnohdy vyžadují hospitalizaci a parenterální rehydrataci. V České republice jsou výrazně podhlášeny, v oficiální databázi EPIDAT bylo hlášeno v r. 2007 jen 3 485 případů. Nejčastěji jsou postiženy děti mezi 6–23 měsíci. V zachytu rotavirů jsou velké rozdíly mezi kraji České republiky. Rotaviry mají typickou sezónnost s maximem v chladných měsících roku. Jsou vysoce nakažlivé, k nákaze stačí jen 10 virových částic, přenáší se fekálněorálně, ale i vzdušnou cestou. V klinickém obraze dominuje febrilní gastroenteritida, v diagnostice se používá nejčastěji latexová aglutinace, imunochromatografie a ELISA. Rotavirové infekce se staly od r. 2006 v EU preventabilní nemocí, v České republice získaly vakcíny Rota Teq a Rotarix licenci v r. 2007. Obě jsou bezpečné, účinné a snadno se podávají.

Klíčová slova: rotavirus, gastroenteritis, vakcinace, Rota Teq, Rotarix.

ROTA VIRAL INFECTIONS AND NEW POSSIBILITIES OF THEIR PREVENTION

Rotaviruses are the most frequent etiologic agents of severe diarrheal diseases in children. They often demand hospitalization and parenteral rehydration. Rotaviral infections are markedly underreported in the Czech Republic, only 3485 cases were reported in the official reporting system EPIDAT in the year 2007. Children between 6–23 months are the most affected group. There are enormous differences in diagnostic between regions of the Czech Republic. Seasonality with the peak in cold months of the year is typical. Rotaviruses are highly contagious, only 10 viral particles are sufficient for infection. They are transmitted fecalorally or by airborne. Febrile gastroenteritis is a typical clinical picture, latex agglutination, immunochromatography and ELISA are the most frequently used diagnostic methods. Rotaviral infections became a disease with possibility of vaccination in the year 2006 in Europe. Vaccines Rotarix and Rota Teq were licensed in 2007 in the Czech Republic. Both vaccines are safe, effective and easily administered.

Key words: rotavirus, gastroenteritis, vaccination, Rota Teq, Rotarix.

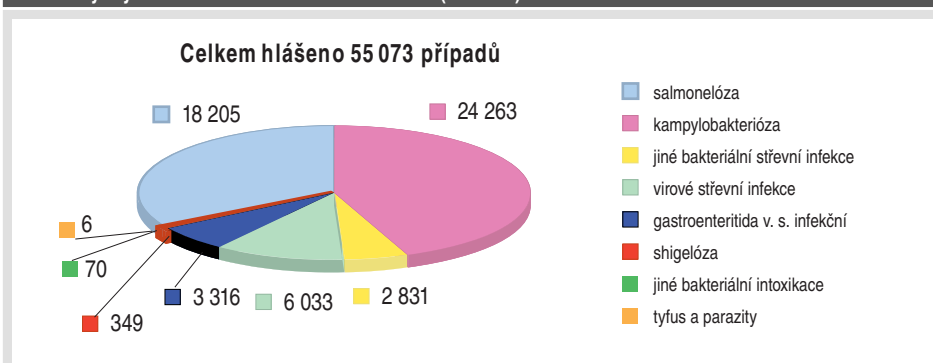
Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(2): 104–108

Rotaviry jsou nejčastějšími původci průjemových onemocnění u dětí u nás i ve světě, jejich průběh bývá závažný a gastroenteritidy jimi vyvolané vyžadují hospitalizaci i parenterální rehydrataci podstatně častěji než průjemová onemocnění jiného původu (2). I přes pozvolný nárůst počtu hlášených případů v posledních letech jsou virové střevní infekce v České republice výrazně podhlášeny, což souvisí s jejich nedostatečnou diagnostikou. Lepší situace je v nemocnicích na dětských či infekčních odděleních, kde je jejich diagnostika celkem běžnou záležitostí, zatímco v terénu se provádí podstatně méně. Existují i výrazné rozdíly mezi jednotlivými kraji, nejvyšší počet rotavirových infekcí bývá hlášen z kraje Moravskoslezského, Prahy a Plzně, naopak nejméně ze severních Čech. V EPIDATU pak převažují bakteriální infekce, v r. 2007 poprvé po mnoha letech bylo hlášeno více kampylobakterií než salmonel (tato situace je běžná v západní Evropě i v USA, graf 1). Virových střevních infekcí opět mírně přibýlo, hlášeno jich bylo 6 033, z toho více než polovinu tvořily rotavirové gastroenteritidy (3 485 případů). Nejpostiženější věkovou skupinou byly děti mezi 1–4 lety (1 709 případů), kojenců do 1 roku bylo 553, další 403 případy byly diagnostikovány u dětí mezi 5–9 lety (1). S rotaviry se setká prakticky každé dítě do 5 let, nejzávažnější průběh má primoinfekce, zatímco opakovaná onemocnění jsou již vždy lehčí. Dle našich zkušeností je však u nás počet rotavirových infekcí zcela jistě mnohonásobně

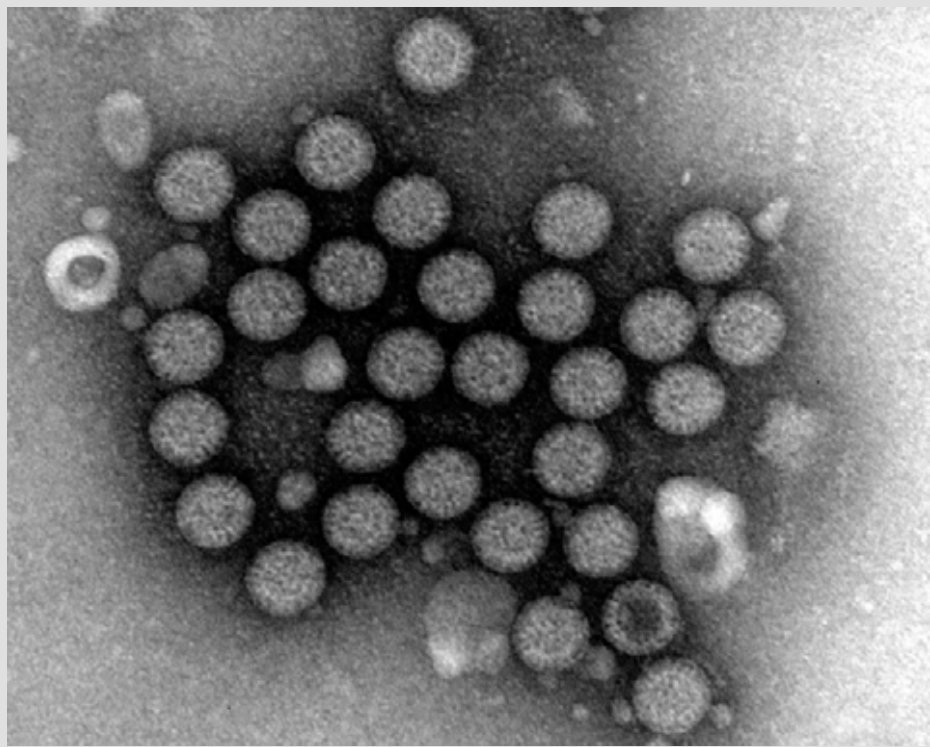
sobně vyšší; odhaduje se řádově v desítkách tisíc ročně. Na rozdíl od předchozích let, kdy došlo k několika úmrtím kojenců a seniorů, nebylo v loňském roce v České republice žádné úmrtí v souvislosti s rotavirovým onemocněním hlášeno. **Výskyt** rotavirových infekcí nezávisí na socioekonomické úrovni jednotlivých zemí, je vysoký jak v rozvojových, tak v rozvinutých zemích. Rozdíl je v následcích – zatímco v rozvojových zemích se jedná velmi často o život ohrožující onemocnění s vysokou mortalitou, v rozvinutých zemích má sice onemocnění často také závažný průběh, ale počet úmrtí je menší a do popředí se dostávají hlavně vysoké přímé i nepřímé náklady s onemocněním spojené. Odhaduje se, že ve světě je ročně kolem 111 milionů případů rotavirových infekcí, 25 milionů návštěv lékaře, 2 miliony hospitalizací a kolem

440 000 případů úmrtí (7). V zemích Evropské unie se počet úmrtí odhaduje ročně na 231 případů (7). V rozvojových zemích se rotaviry vyskytují endemicky, zatímco v oblastech mírného pásma mají typickou **sezónnost** s nejvyšším výskytem v chladných měsících roku (5). Maximum případů u nás v posledních letech bývá v březnu až dubnu, naopak nejnižší výskyt v srpnu až říjnu (graf 3). Rotaviry jsou vysoce kontagiózní, velice snadno se **přenášejí** mezi dětmi fekálněorální cestou, kontaminovanými předměty, hračkami, ale zřejmě i vzdušnou cestou. K nákaze stačí jen deset virových částic, zatímco stolicí je vylučováno obrovské množství virů – až 10^{12} v 1 ml stolice. Virus může být přítomen ve stolici relativně dlouho – při použití molekulárně genetických metod bylo zjištěno vylučování mezi 4–57 dny (6), nejdelší je u imunode-

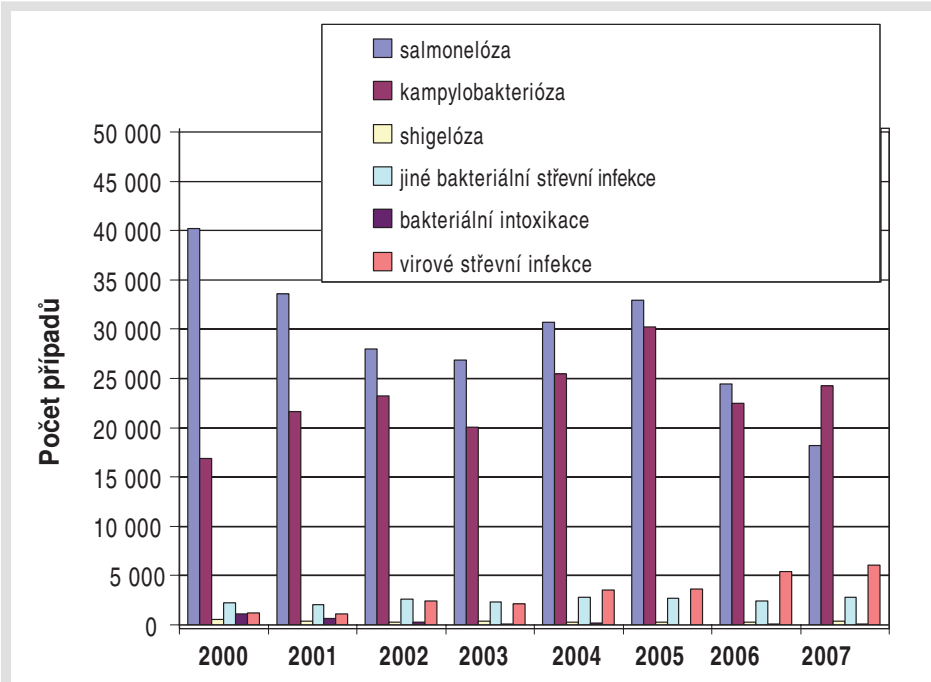
Graf 1. Výskyt střevních infekcí v ČR v r. 2007 (EPIDAT)



Obrázek 1. Rotaviry v elektronovém mikroskopu (foto S. Arientová)



Graf 2. Trendy výskytu střevních infekcí v ČR v letech 2000–2007 (EPIDAT)

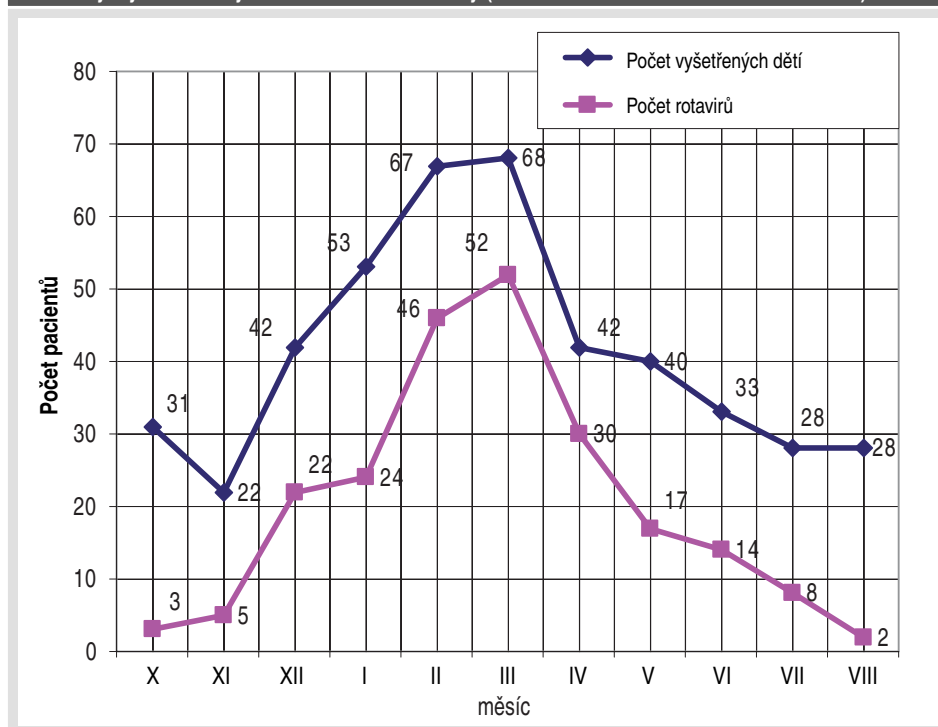


ficitních pacientů. Virus je také značně odolný jak vůči zevnímu prostředí, tak i vůči běžným dezinfekčním prostředkům, na rukou přežívá několik hodin, na pevných površích až několik dnů i týdnů. Rotaviry jsou proto i obávanými nozokomiálními patogeny (3). Přes snadný přenos však obvykle nevyvolávají klasické velké epidemie, běžnější jsou menší epidemie v dětských kolektivech i v rodinách. Onemocnění rodičů, kteří se nakazí od svých dětí, jsou běžná, výjimkou nejsou ani epidemie mezi seniory v domovech důchodců. **Klinický obraz** závisí na věku dítěte. Rotavi-

rové infekce se vyskytují již u novorozenců, ale průběh u nich bývá zpravidla lehčí, což souvisí zřejmě s přenosem protilátek od matky a také s výskytem méně virulentních kmenů na novorozeneckých odděleních. U dětí i dospělých může být průběh jak asymptomatický, tak manifestní, někdy se setkáváme jen s horečkou a zvracením bez průjmu. Tyto děti mohou být snadným zdrojem infekce pro své okolí. Nejvyšší výskyt je u dětí do 5 let, především v batolecím věku, relativně vysoký výskyt je i u kojenců (nejčastější rozmezí 6–24 měsíců, 8). Klasické manifestní onemoc-

nění probíhá pod obrazem febrilní gastroenteritidy. Po inkubační době 1–2 dny začíná obvykle vysokou horečkou a zvracením, pak se přidá průjem. Horečka trvá většinou 2–4 dny, může dosahovat kolem 39–40 °C, zvracení bývá opakované a může trvat také několik dní. Stolice jsou četné, vodnaté, bez příměsí, mnohdy stříkavé, hnědé či zelené barvy, řádově i několik desítek denně. Děti mívají výrazné nechutenství, příjem tekutin často nestačí krýt ztráty způsobené průjemem, zvracením a horečkou. Může dojít k rychlé dehydrataci, a to jak k běžnější hypotonické či izotonické, tak i k nebezpečnější hypertonické dehydrataci s hladinou natria v séru nad 150 mmol/l. Tato dehydratace bývá klinicky odlišná, místo klasického sníženého turgoru a oschlých sliznic nacházíme mnohdy těstovitě prosáklé podkoží, dalšími typickými příznaky jsou výrazný neklid dítěte a hltavé pití, které kontrastuje s obvyklým nechutenstvím a nízkým perorálním příjmem u ostatních dehydratací. Rotavirové infekce bývají provázeny respiračními příznaky, typické je i výrazně meteoristické bolestivé břicho, které může budit až dojem náhlé příhody břicha. **Z komplikací** se vedle nejčastější dehydratace vyskytují někdy febrilní křeče, popsány byly i křeče bez horečky na podkladě toxinfekční encefalopatie, se kterou máme i osobní zkušenost na naší klinice. V Německu a pacifické oblasti byly opakovaně prokázány meningoencefalitidy s nálezem rotavirů v likvoru (4). S kombinací meningoencefalitidy a rotavirové infekce jsme se jednou setkali i na naší klinice, ale rotaviry v mozkomíšním moku nebyly elektronovou mikroskopií prokázány. **Laboratorně** jsou nízké zánětlivé parametry, při výraznější dehydrataci mohou být laboratorní známky prerenální uremie a metabolická acidóza. Téměř uniformním nálezem je parainfekční hepatopatie s transaminázami obvykle mezi 1–2 µkat/l. **Diagnostiku** rotavirů lze provádět jejich průkazem ve stolici několika metodami, závisí na laboratoři. Asi nejdostupnější a nejrychlejší je latexová aglutinace ze stolice. Na toto vyšetření se odebírá vzorek stolice velikosti lískového oříšku. Dalšími u nás používanými metodami je imunochromatografie a ELISA, zlatým standardem zůstává elektronová mikroskopie, která je však málo dostupná. PCR metodiky používané v zahraničí a umožňující i určení různých rotavirových sérotypů u nás zatím nejsou k dispozici. **V léčbě** rotavirových infekcí je rozhodující rehydratace. U lehčích případů stačí rehydratace perorální, případně permanentní nazogastričnou sondou během hospitalizace, ale u více než 80 % hospitalizovaných dětí je nutná rehydratace intravenózní. V dietě jsou u kojenců zpočátku vhodné odvary následované podáním mléka s nízkým obsahem laktózy (např. Nutrilon low lactose aj.). Důvodem je nedostatek disacharidáz, který vede u rotavirových infekcí ke špatnému vstřebávání disacharidů, zejména laktózy, a následnému osmotickému průjmu. Ná-

Graf 3. Výskyt rotavirových infekcí u dětí 0–4 roky (Infekční klinika FNB v letech 2005–2006)



sledkem rotavirové infekce může být i několik týdnů trvající malabsorpce laktózy. Z nespecifických proti-průjemových prostředků je možné použít adsorbencia (diosmectit), probiotika (*Lactobacillus* – *Lacidofil*, kombinovaný *Hylak forte* aj., *Saccharomyces boulardii* – *Enterol*). **Prevence** rotavirových onemocnění byla donedávna omezena jen na snahu o zábranu přenosu. Důležitá je zejména dostatečná hygiena, dezinfekce, u personálu i rodičů pak opakované mytí rukou. Vzhledem k výše zmíněným vlastnostem rotaviřů, jejich rezistenci a malé infekční dávce se však i přes tato opatření nelze šíření viru vždy vyhnout. Celosvětovou snahou se proto stala příprava účinné očkovací látky, která by zabránila statisícům obětí. Již od 70. let 20. století se začaly připravovat **vakcíny**, nejprve s použitím zvířecích rotaviřů, později reassortant (kombinace zvířecích a lidských rotaviřů) a nakonec i na bázi lidských rotaviřů. Vakcíny však měly nevyrovnanou účinnost, takže nedošlo k jejich většímu rozšíření. Jedinou výjimkou byla vakcína RotaShield podávaná v r. 1998 v USA (více než 1 milion dávek). Po několika měsících však musela být stažena z trhu pro podezření na vedlejší účinky – intususcepce. Teprve nyní se stala rotavirová onemocnění další preventabilní nemocí. V r. 2006 byla udělena licence v EU dvěma vakcínám – vakcíně Rotarix a Rota Teq. V květnu 2007 byly obě vakcíny doporučeny dvěma evropskými pediatrickými společnostmi ESPID a ESPHGAN k plošnému použití a zařazení do národních očkovacích programů (9). V některých zemích (Rakousko, Belgie, Lucembursko) se již plošně očkuje, do očkovacího kalendáře byla vakcinace proti rotaviřům zařazena i v USA. V České republice byly obě

vakcíny schváleny v r. 2007. Jedná se o živé, perorálně podávané vakcíny, které jsou bezpečné, účinné a snadno se aplikují (10). Napodobují imunitu získanou po přirozeném rotavirovém onemocnění, tzn. nezabraňují každému rotavirovému onemocnění, ale jsou vysoce účinné proti těžkým rotavirovým gastroenteritidám. Vakcína Rotarix je monovalentní a je připravena z lidského rotaviřu. Působí proti rotavirovým sérotypům G1, G3, G4 a G9. Podává se ve dvou dávkách, první od 6. týdne života, druhá nejdříve za 4 týdny, očkování musí být ukončeno do 24 týdnů. Účinnost je udávána v prvním roce po vakcinaci 90 % proti těžké a 73 % proti jakékoli rotavirové infekci. Vakcína Rota Teq je pentavalentní, připravená z reassortantního kmene (bovinní/lidský) s účinností na všech pět nejběžnějších sérotypů rotaviřů G1–G4 a G9. Podává se ve třech dávkách, první mezi 6.–12. týdnem, další vždy po 4 týdnech, očkování by mělo být optimálně ukončeno do 22.–24. týdne, nejpozději však do 26. týdne života. Účinnost je v prvním roce 98 % proti těžké a 74 % proti jakékoli rotavirové infekci. Ve druhém roce po vakcinaci se účinnost u obou vakcín mírně snižuje. Na doporučení České vakcinologické společnosti je u nás možné vzhledem k BCG vakcinaci podat rotavirové vakcíny již od 9. týdne, problémem může být někdy nezhojená chránička. Kontraindikace podání jsou u obou vakcín obdobné. Vedle nesnášenlivosti očkovací látky se jedná o zjištěný či předpokládaný imunodeficit, malformace GIT a intususcepce v anamnéze, akutní horečnaté onemocnění, průjem a zvracení. Po podání vakcín nebyly zjištěny žádné závažné vedlejší účinky, občas se může objevit lehčí průjemové onemocnění. Vakcíny mohou být podávány

současně s dalšími pediatrickými vakcínami, a to jak s hexavakcínou, tak i jednotlivými vakcínami (např. DiTe, inaktivovaná i živá poliovakcína, Hib, pneumokoková vakcína). Očkování proti rotavirům je u nás zatím možné za úhradu, cena očkovacích schémat u obou vakcín je přibližně srovnatelná. Zařazení do očkovacího kalendáře bude zřejmě v budoucnosti diskutováno, ale zatím není na pořadu dne.

Zajímavé údaje přinesla studie REVEAL, která mapovala z různých úhlů rotavirové infekce v Evropě. Konala se v sedmi evropských zemích a bylo zjištěno,

že incidence rotavirových infekcí je v Evropě vysoká, rotaviry způsobují 30–60 % akutních gastroenteritid, onemocnění je těžší než akutní gastroenteritidy jiné etiologie, častěji se vyskytuje dehydratace, horečka, zvracení. Riziko hospitalizace je u nich 3× vyšší, více než dvě třetiny hospitalizovaných průjmů jsou vyvolány rotaviry, u většiny hospitalizovaných rotavirových infekcí je nutná parenterální rehydratace. Jedná se také o významný nozokomiální patogen. Nejpostiženější věkovou skupinou byly děti mezi 6–24 měsíci. Studie se věnovala i nákladům – náklady u dítěte

hospitalizovaného s rotavirovou gastroenteritidou činily 1525–2101 Euro, u ambulantně léčeného 163–473 Euro. Očkování velmi významně snižuje počet onemocnění, zejména těžkých gastroenteritid, počty hospitalizací, ambulantních vyšetření, absenci rodičů v práci i náklady. Zavedení očkování proti rotavirům by proto jistě bylo vhodné.

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.

Infekční klinika FN na Bulovce

Budínova 2, 180 00 Praha 8

e-mail: h.ambrozova@seznam.cz

Literatura

1. EPIDAT 2007, SZÚ Praha, předběžná data, dosud nepublikováno.

2. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005. The REVEAL Study. *J. Infect. Dis.*, 2007; 195: 26–35.

3. Gleizes O, Desselberger U, Tatchenko V et al. Nosocomial rotavirus infections in European countries. A review of the epidemiology, Severity and Economic Burden of Hospital – Acquired Rotavirus Disease. *Ped. Infect. Dis. J.*, 2006; 25(1): 12–21.

4. Kehle J, Metzger Boddien C. First case of confirmed rotavirus meningoencephalitis in Germany. *Ped. Infect. Dis. J.* 2003; 22: 468–470.

5. Matson DO. On a Multinational assessment of rotavirus disease in Europe. *J. Infect. Dis.*, 2007; 195: 1–3.

6. Richardson S, Grimwood K et al. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet*, 1998; 351: 1844–1888.

7. Soriano – Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T. et al. Burden of rotavirus disease in European union countries. *Ped. Infect. Dis. J.*, 2006; 25(1): 7–11.

8. Van Damme P, Giaquinto G, Huet F et al. Multicenter prospective study of the Burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004 – 2005: The REVEAL. Study. *J. Infect. Dis.*, 2007; 195: 4–16.

9. Van Damme P. Evidence – based recommendation for the use of rotavirus vaccines in Europe, 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, May 2–4, 2007, Book of Abstracts, str. 3.

10. Vesicari T, Giaquinto C, Huppertz H–I. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe, *Ped. Infect. Dis. J.*, 2006; 25(1): 42–47.