

*Maria Korycka*

## SZCZEPIONKI ROTAWIRUSOWE

Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Żyrardowie  
Dyrektor: *M. Korycka*

*Po 10 latach od stwierdzenia w 1973 roku, że rotawirusy mogą wywołać ostre biegunki u dzieci przedstawiono wyniki prób badań bezpieczeństwa i immunogenności pierwszych szczepionek rotawirusowych. Od tego czasu bardzo prędko postępują badania nad opracowaniem bezpiecznej szczepionki rotawirusowej skutecznej na całym świecie (1).*

*Słowa kluczowe: rotawirusy, szczepionki*

*Key words: rotavirus, vaccines*

Rotawirusy - rodzaj należący do rodziny *Reoviridae* - znane są jako jeden z ważnych czynników wywołujących biegunki u dzieci. Ocenia się, że około 80% dzieci doświadcza przynajmniej jednego epizodu rotawirusowej biegunki podczas pierwszych 5 lat życia. W Stanach Zjednoczonych biegunki rotawirusowe wymagają 400 000 - 500 000 wizyt u lekarza, 50 000 hospitalizacji i powodują 20 - 40 zgonów rocznie u dzieci w wieku poniżej 5 roku życia (2, 3, 4). W krajach rozwijających się śmiertelność z powodu biegunki rotawirusowej jest bardzo duża. W Bangladeszu ilość zgonów z tego powodu ocenia się na 14 850 do 27 000 rocznie. W skali światowej liczba zgonów rocznie dochodzi do 600 000 (5).

Podniesienie poziomu higieny nie wpłynie w dużym stopniu na obniżenie zapadalności na infekcje rotawirusowe, gdyż problem dotyczy zarówno krajów wysoko rozwiniętych jak i rozwijających się (6, 7). Najbardziej skuteczną metodą walki z chorobami rotawirusowymi jest bezpieczna szczepionka skuteczna na wszystkich kontynentach (8).

Pierwsze szczepionki rotawirusowe powstały w latach 80-tych XX wieku. Miały różne pochodzenie.

I generacja obejmowała trzy żywe atenuowane monowalentne szczepionki pochodzenia zwierzęcego. Były to szczepionki: cielęca RIT 4237, cielęca WC 3 i pochodząca od małpy rhesus RRV MMU 18006. Opracowując te szczepionki oparto się na badaniach, które wykazały, że szczepy rotawirusowe ludzkie i zwierzęce mają niektóre antygeny wspólne. Dzieci naturalnie zakażone ludzkimi rotawirusami odpowiadają serologicznie zarówno na ludzkie jak i zwierzęce rotawirusy, takie jak bydłce, małpie czy mysie szczepy. Próby bezpieczeństwa i skuteczności tych szczepionek przeprowa-

dzano w różnych krajach i różnych populacjach, dlatego ich oceny były bardzo zróżnicowane. Żadna z nich nie została uznana za dostatecznie bezpieczną i skuteczną (1).

Szczepionki II generacji zawierały żywe ludzko-zwierzęce reasortanty rotawirusa oraz szczepy szczepionkowe ludzkiego rotawirusa. Reasortanty rotawirusowe były przygotowane przez koinfekcję kultury komórkowej rodzicielskim szczepem rotawirusa i ludzkim rotawirusem. Do tego celu użyto wirusa ze szczepionek RRV MMU 18006, cielęcej WC 3 i cielęcej UK. Największe znaczenie spośród tych szczepionek osiągnęła RRV MMU 18006, gdyż została użyta do opracowania tetrawalentnej szczepionki RRV-TV.

W 1990 roku doniesiono o szczepionce III generacji M 37 zawierającej ludzkiego rotawirusa. Była to szczepionka żywa atenuowana. Wirus szczepionkowy pochodził od noworodka w Wenezueli i był pasażowany na komórkach nerki małpiej (1).

W latach 90-tych skoncentrowano się na szczepionce RRV będącej reasortantem rotawirusa pochodzącego od małpy rhesus i człowieka (9 - 30). Powstała szczepionka RRV-TV. Szczepionka ta zawiera serotypy G 1-G 4 ludzkiego rotawirusa oraz rotawirusa małpy rhesus (13, 19, 22, 23). Jest to szczepionka tetrawalentna, żywa, podawana doustnie. Szczepionkę tę podawano niemowlętom i małym dzieciom w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Jej efektywność w zapobieganiu infekcjom rotawirusowym wynosiła od 49% do 66%, ostrym epizodom biegunkowym 69% do 90%, a w zapobieganiu odwodnieniu organizmu w biegunce rotawirusowej dochodziła do 100% (10, 11, 24). Na ogół szczepionka była dobrze tolerowana. Niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki powyżej 38°C w ciągu 3-5 dni po pierwszej dawce występowały u 2%-9% zaszczepionych dzieci (19, 20), biegunka i wymioty wystąpiły u 6%-8% dzieci zaszczepionych, w pięciu pierwszych dniach po zaszczepieniu (19, 20).

W badaniach immunogenności szczepionki RRV-TV u 61%-92% dzieci zaszczepionych trzema dawkami stwierdzono specyficzne IgA przeciwrotawirusowe badaniem Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Również stwierdzono zwiększony poziom przeciwciał neutralizujących przeciw szczepom szczepionkowym oraz przeciw ludzkim serotypom 1-4 rotawirusa (23, 27, 31, 32).

Przeprowadzono też badania nad różnicą odpowiedzi immunologicznej u dzieci karmionych piersią i karmionych sztucznie. Dzieciom w wieku 4-26 tygodni podawano 3 dawki RRV-TV. Serokonwersję stwierdzono u 50%-94% dzieci karmionych piersią i u 51%-93% karmionych sztucznie. Świadczyło to o podobnej serokonwersji u dzieci karmionych piersią i karmionych sztucznie. Próby były prowadzone w 23 ośrodkach, prospektywne, randomizowane, podwójnie ślepe z ogólną liczbą dzieci 989 (32).

Próby oceny, czy doustna tetrawalentna szczepionka rotawirusowa RRV-TV może być bezpiecznie podawana jednocześnie z DTP/Hib oraz OPV wykazały na przykładzie grupy badanej i grupy kontrolnej, której nie podano RRV-TV, że po trzech dawkach RRV-TV i pozostałych szczepionek podanych jednocześnie wystąpiła serokonwersja zarówno dla rotawirusa jak i dla poszczególnych antygenów pozostałych szczepionek, w stopniu porównywalnym dla obu grup (33, 34).

Nieliczne próby oceny wydalania rotawirusa w stolcu po szczepieniu RRV-TV przeprowadzono w 8 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Próbkę kału zaszczepionych dzieci badano pomiędzy 3 a 5 dniem po podaniu każdej z trzech dawek szczepionki dzieciom w wieku 6-12 tygodni. Antygen rotawirusa wykrywano metodą ELISA, aby

określić liczbę dzieci wydalających rotawirusa. Okazało się, że w 50,4% przypadków rotawirus był wydalany z kałem po szczepieniu RRV-TV. Po pierwszej dawce wydalało 26% dzieci, po drugiej dawce 14,5% dzieci i po trzeciej dawce 22,5% dzieci (35).

Oprócz szczepionki RRV-TV były i są też badane inne szczepionki rotawirusowe. W Australii przeprowadzono I fazę badań bezpieczeństwa i tolerancji doustnej rotawirusowej szczepionki RV 3 (rotawirus szczepionkowy pochodził od noworodka). Szczepionka okazała się bezpieczna, dobrze tolerowana i immunogenna. Te wyniki zachęciły do dalszych badań (36).

Badania bezpieczeństwa i immunogenności prowadzono też w Stanach Zjednoczonych w Cincinnati z żywą doustną szczepionką rotawirusową 89-12 pochodzącą z ludzkiego rotawirusa atenuowanego na komórkach nerki małpiej przez 33 pasaża. Podana dorosłym, dzieciom i niemowlętom okazała się skuteczna i bezpieczna (37, 38).

Żywą atenuowaną szczepionkę UK będącą reasortantem ludzko-cieleącym rotawirusa, reprezentującą białko VP7 z serotypami 1, 2, 3 lub 4 oraz ludzkimi szczepami D oceniano pod względem bezpieczeństwa i immunogenności. Podana dorosłym, dzieciom i niemowlętom wykazała zadowalający poziom atenuacji, bezpieczeństwa i immunogenności (39).

Pośród testowanych szczepionek najwięcej uwagi poświęcono szczepionce RRV-TV. Liczne próby prowadzone w Stanach Zjednoczonych, w innych krajach Ameryki Północnej i Ameryki Południowej oraz w Europie wykazały, że jest to szczepionka bezpieczna i skuteczna, przeznaczona do podawania dzieciom w wieku od 6 tyg. do 1 rż.

31 sierpnia 1998 roku Food and Drug Administration (FDA) w Stanach Zjednoczonych wydał zezwolenie na stosowanie u dzieci doustnej, żywej rotawirusowej szczepionki RRV-TV, polecanej przez Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) i American Academy of Pediatrics (17, 18, 40). Szczepionkę zastosowano do rutynowego uodporniania niemowląt w Stanach Zjednoczonych. Jest to szczepionka RRV-TV (RotaShield, Wyeth Laboratories, Inc. Marietta, Pennsylvania). Cykl szczepień obejmuje trzy dawki podawane w wieku 2, 4 i 6 miesięcy. Pierwsza dawka może być podana w wieku od 6 tyg. do 6 miesięcy, kolejne dawki powinny być podane z co najmniej trzytygodniowymi przerwami. Pierwsza dawka nie powinna być podana dzieciom 7-miesięcznym lub starszym ze względu na reakcję gorączkową, która pojawia się u starszych niemowląt. Druga i trzecia dawka powinna być podana przed ukończeniem pierwszego rż. (18).

W okresie od 1 września 1998 r. do 7 lipca 1999 r. po podaniu 1,5 mln dawek szczepionki RotaShield u 15 zaszczepionych dzieci wystąpiło wgłobienie jelit, co potraktowano jako niepożądany odczyn poszczepienny i zgłoszono do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (41, 42, 43). W tej grupie u 13 dzieci wgłobienie wystąpiło po pierwszej dawce szczepionki, u 2 po drugiej dawce. Większość przypadków wgłobienia wystąpiła między 3 i 7 dniem po szczepieniu. Producent - po konsultacji z Food and Drug Administration -dobrowolnie wycofał się z dalszej dystrybucji szczepionki (42). W lipcu 1999 roku Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wycofały rekomendacje dla szczepionki rotawirusowej RotaShield (42, 43, 44).

Wystąpienie przypadków wgłobienia jelit u dzieci zaszczepionych szczepionką rotawirusową wywołało duże zaniepokojenie rodziców, lekarzy, wakcynologów i urzędników

zajmujących się organizacją opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych (43). Przeanalizowano cały okres, w którym podawano szczepionkę RRV-TV przed uzyskaniem licencji i po jej uzyskaniu. Przed uzyskaniem licencji szczepionkę RRV-TV otrzymało ponad 10 000 dzieci w 27 próbach klinicznych prowadzonych w 9 różnych krajach, w tym około 7 000 dzieci w Stanach Zjednoczonych. Spośród 10 054 zaszczepionych u 5 dzieci wystąpiło wgłobienie jelit. ACIP Working Group oceniła wówczas, że wgłobienie jelit nie jest spowodowane szczepionką, a raczej wiekiem dzieci szczepionych, gdyż ta przypadłość występuje najczęściej u niemowląt i małych dzieci. Również w epidemicznym sezonie rotawirusowym nie stwierdzono zwiększonej liczby wgłobienia jelit. Przypadki wgłobienia zaistniały przed zatwierdzeniem szczepionki były szczegółowo rozpatrywane przez CDC, FDA, National Institutes of Health oraz Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics (AAP). Również ACIP i AAP uczuliły lekarzy na rozpoznawanie i zgłaszanie niepożądanych odczynów poszczepiennych (43).

Według ostatnich danych CDC, po wycofaniu RotaShield w lipcu 1999 roku, w Stanach Zjednoczonych ani w innych krajach nie ma żadnej dostępnej licencjonowanej szczepionki rotawirusowej do podawania dzieciom lub dorosłym. W epidemicznym okresie rotawirusowym, czyli w miesiącach zimowych i wczesnowiosennych jedyną metodą zwalczania infekcji rotawirusowych jest doustne nawadnianie, które przy ogólnym dobrym stanie pacjenta może być prowadzone w domu. Jeśli dziecko jest małe, odwadnia się w czasie wymiotów i biegunki, wskazana jest hospitalizacja i nawadnianie parenteralne (4).

#### PODSUMOWANIE

W wielu krajach prowadzono liczne próby z zastosowaniem szczepionek rotawirusowych. Gdy wydawało się, że osiągnięto cel i powstała bezpieczna i skuteczna szczepionka RRV-TV, zapobiegająca zakażeniom rotawirusowym, wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne. Uznano, że szczepionka nie jest na tyle bezpieczna, aby ją dalej stosować. Została wycofana. Mimo tej porażki prace nad opracowaniem bezpiecznej i skutecznej szczepionki rotawirusowej nadal trwają.

*M Korycka*

#### ROTAVIRAL VACCINES

#### SUMMARY

Rotaviral infections are frequent cause of the severe diarrhea in children. The only way to eliminate rotaviral infections is safe and effective vaccine. Among various rotaviral vaccines elaborated in many countries, the human-rhesus reassortant vaccine (RRV-TV) was chosen for routine immunization of infants. However, postlicensure surveillance of a rotavirus vaccine showed an increased risk of a serious adverse event following vaccination - intussusception. That forced the Centers for Disease Control and Prevention to withdraw the license of RRV-TV. In spite of this defeat, works for receiving safe and effective rotaviral vaccine still last.

## PIŚMIENNICTWO

1. Conner M. Rotavirus Vaccines and Vaccination Potential. Raming R, ed. Rotaviruses. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag; 1994:297-325.
2. Clemens J, Keckich N, Naficy A, i in. Public Health Considerations for the Introduction of New Rotavirus Vaccines for Infants: A Case Study of Tetravalent Rhesus Rotavirus-based Reassortant Vaccine. *Epidemiol Rev* 1999;21:24-40.
3. Offit PA, Clark HF. The rotavirus vaccine. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:9-13.
4. Publikacje Centers for Disease Control and Prevention. CDC Home, CDC Search, CDC Health Topics A-Z (<http://www.cdc.gov/nip/>).
5. Vesikari T. Rotavirus vaccines: development and use for the prevention of diarrhoeal disease. *Ann Med* 1999;31:79-85.
6. Barnes G. Rotavirus Vaccine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:12-7.
7. Unicomb LE, Kilgore PE, Faruque SG, i in. Anticipating rotavirus vaccines: hospital-based surveillance for rotavirus diarrhea and estimate of disease burden in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:947-51.
8. Mrukowicz J. Teraźniejszość i przyszłość szczepionek wirusowych-ospa wietrzna, rotawirusy i wirusy RS. *Mikrobiologia Medycyna* 1998;2:3-13.
9. Hochwald C, Kivela L. Rotavirus vaccine, live, oral, tetravalent (RotaShield). *Pediatr Nurs* 1999;25:203-4,207.
10. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, i in. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;350:1205-9.
11. Santosham M, Moulton LH, Reid R, i in. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997;131:512-3.
12. Vesikari T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997;350:1538-41.
13. Ward RL, Knowlton DR, Zito ET, i in. Serologic correlates of immunity in a tetravalent reassortant rotavirus vaccine trial. *J Infect Dis* 1997;176:570-7.
14. Wandstrat TL, Kaplan Machlis B, Tempie ME, i in. Tetravalent rotavirus vaccine. *Ann Pharmacother* 1999;33:833-9.
15. Linhares AC, Lanata CF, Hausdorff WP. Reappraisal of the Peruvian and Brazilian lower titer tetravalent rhesus-human reassortant rotavirus vaccine efficacy trials: analysis by severity of diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1001-6.
16. Jacobson RM. The current status of the rotavirus vaccine. *Vaccine* 1999;17:1690-9.
17. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, i in. First rotavirus vaccine licenced: is there really a need? *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:2-8.
18. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1-20.
19. Dennehy PH, Rodgers GC Jr, Ward RL, i in. Comparative evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two dosages of oral tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1012-8.
20. Linhares AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, i in. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belem, Brazil. *Bull World Health Organ* 1996;74:491-500.
21. Lanata CF, Black RE, Flores J, i in. Immunogenicity, safety and protective efficacy of one dose of the rhesus rotavirus vaccine and serotype 1 and 2 human-rhesus rotavirus reassortants in children from Lima, Peru. *Vaccine* 1996;14:237-43.

22. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, i in. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis* 1996;174:565-72.
23. Lanata CF, Midthun K, Black RE, i in. Safety, immunogenicity and protective efficacy of one and three doses of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine in infants in Lima, Peru. *J Infect Dis* 1996;174:268-75.
24. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, i in. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines-report of the National Multicenter Trial. *Pediatrics* 1996;97:7-13.
25. Offit PA. The rotavirus vaccine. *J Clin Virol* 1998;11:155-9.
26. Takala AK, Koskenniemi E, Joensuu J, i in. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 1998;27:272-82.
27. Vazquez J, Boher Y, Perez M, i in. Immune response to three doses of quadrivalent rotavirus vaccine: 1-year follow-up. *Vaccine* 1998;16:1179-83.
28. Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, i in. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *JAMA* 1995;273:1191-6.
29. Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:334-40.
30. Barnes G. Rotavirus vaccines. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1998;39; 17-20.
31. Ward RL, Bernstein DI. Lack of correlation between serum rotavirus antibody titers and protection following vaccination with reassortant RRV vaccines. *Vaccine* 1995;13:1226-32.
32. Rennels MB, Wasserman SS, Glass RI, i in. Comparison of immunogenicity and efficacy of rhesus rotavirus reassortant vaccines in breastfed and nonbreastfed children. *Pediatrics* 1995;96:1132-6.
33. Markwick AJ, Rennels MB, Zito ET, i in. Oral tetravalent rotavirus vaccine can be successfully coadministered with oral poliovirus vaccine and a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:913-8.
34. Migasena S, Simasathien S, Samakoses R, i in. Simultaneous administration of oral rhesus-human reassortant tetravalent (RRV-TV) rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine (OPV) in Thai infants. *Vaccine* 1995;13:168-74.
35. Ward RL, Dinsmore AM, Goldberg G, i in. Shedding of rotavirus after administration of the tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:386-90.
36. Barnes GL, Lund JS, Adams L, i in. Phase 1 trial of a candidate rotavirus vaccine (RV3) derived from a human neonate. *J Paediatr Child Health* 1997;33:300-4.
37. Bernstein DI, Smith UE, Sherwood JR, i in. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998;16:381-7.
38. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, i in. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;354:287-90.
39. Clements Mann ML, Makhene MK, Mrukowicz J, i in. Safety and immunogenicity of live attenuated human-bovine (UK) reassortant rotavirus vaccines with VP7-specificity for serotypes 1, 2, 3 or 4 in adults, children and infants. *Vaccine* 1999;17:2715-25.
40. Offit PA, Clark HF. The rotavirus vaccine. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:9-13.
41. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *MMWR* 1999;48:577-81.
42. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR* 1999;48:1007.
43. Rennels MB. Special Article The Rotavirus Vaccine Story: A Clinical Investigator's View. *Pediatrics* 2000;106:123-5.

44. From the Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. JAMA 1999;282:2113-4.

**Adres autorki:**

Maria Korycka

Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna

ul. Moniuszki 40, 96-300 Żyrardów

tel./fax: (0-prefiks-46) 855-32-42