

Wiesław Magdzik

CZYNNE UODPORNIE NIE MAŁYCH DZIECI PRZECIWKO BIEGUNKOM O ETIOLOGII ROTAWIRUSOWEJ.

Emerytowany profesor Państwowego Zakładu Higieny
Wyższa Szkoła Umiejętności im. St. Staszica w Kielcach

Przedstawiono problem biegunek małych dzieci w drugiej połowie dwudziestego wieku ze szczególnym uwzględnieniem biegunek wywołanych przez rotawirusy. Problem ten omówiono poczynawszy od lat siedemdziesiątych dwudziestego wieku, na podstawie materiałów Europejskiego Towarzystwa Dziecięcych Chorób Zakaźnych (ESPID), przedstawionych w Porto w Portugalii, w dniach 2-4 maja 2007, podczas 25. corocznego spotkania. Omówiono badania, w wyniku których opracowano dwie doustnie stosowane obecnie szczepionki przeciw rotawirusom, t.j. Rotarix i RotaTeq. Na podstawie obecnych obserwacji i wyników przeprowadzonych badań stwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo tych szczepionek. W szczególności wyeliminowana została obawa wgłobienia jelita po szczepieniu, z zaleceniem dalszej, bieżącej obserwacji i monitorowania.

Słowa kluczowe: biegunka dziecięca, rotawirusy, szczepy atenuowane, szczepionki doustne
Key words: diarrhoea infantum, rotaviruses, attenuated strains, oral vaccination

WSTĘP

W ostatnich kilkudziesięciu latach nastąpiły znaczne zmiany w zakresie przyczyn biegunek dziecięcych, znaczenia dla zdrowia małego dziecka, ciężkości ich przebiegu, śmiertelności oraz w zakresie metod postępowania zapobiegawczego i leczniczego. Około połowy dwudziestego wieku przebieg biegunek dziecięcych był znacznie cięższy niż obecnie. Dominowały burzliwe objawy ze strony układu pokarmowego z biegunką i nasilonymi wymiotami. Towarzyszyły im zaburzenia metaboliczne. Występowała znaczna utrata masy ciała, poważne zaburzenia gospodarki wodno – elektrolitowej i równowagi kwasowo – zasadowej z zapaścią i wstrząsem toksycznym włącznie, śmiertelność przewyższała 1 %. Obserwowano sezonowe nasilenie zachorowań w cieplej porze roku. Problem był wówczas społecznie szczególnie eksponowany, również z powodu wysokich liczb urodzeń, przewyższających ponad dwukrotnie rejestrowane obecnie, przy znacznie mniejszej populacji ogólnej. Jako główną przyczynę biegunek w pierwszej połowie XX wieku wymieniano czynniki nieza-

każne: nieprawidłowe żywienie, przegrzanie, złą pielęgnację, powikłania różnych chorób, jak zapalenia płuc, zapalenia uszu, sposób leczenia zwłaszcza antybakteryjnego, alergię pokarmową, np. na białko mleka krowiego, nietolerancje pokarmowe itp. Od końca lat pięćdziesiątych kształtował się pogląd na temat udziału bakterii jako czynnika etiologicznego biegunek. Wymieniano tu pałeczki *Salmonella*, tzw. pochodzenia odzwierzęcego, pałeczki *Shigella*, następnie patogenne pałeczki *Escherichia coli*. Szczyt sezonowy biegunek przesunął się wówczas na okres letnio – jesienny.

W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych skryształizował się pogląd, że większość biegunek u małych dzieci jest wynikiem działania biologicznych czynników (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych), o patogennych, względnie patogennych, a nawet saprofitycznych właściwościach. Począwszy od lat siedemdziesiątych coraz częściej wymieniano wirusy, zwłaszcza rotawirusy, jako czynniki etiologiczne biegunek u małych dzieci, zwłaszcza w sezonie zimowo – wiosennym, występujące często jako zakażenia szpitalne. Odsetek biegunek dziecięcych o etiologii rotawirusowej wzrósł np. w Polsce w pierwszych latach bieżącego wieku do powyżej 70%. Czynniki niezakaźne, a także bakteryjne, są niekiedy wymieniane, lecz o zmniejszonym i zmniejszającym się nasileniu, niż miało to miejsce w przeszłości.

Zapobieganie i zwalczanie biegunek dziecięcych do lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych dwudziestego wieku polegało na poprawie warunków higienicznych, warunków odżywiania, w późniejszym okresie na eliminacji źródła zakażenia i przecięciu dróg szerzenia zakażeń. W zasadzie nie było wówczas prób zapobiegania tej chorobie drogą uodparniania swojego. Początek takiego postępowania należy przypisać odkryciu ludzkich szczepów rotawirusów w Australii i Wielkiej Brytanii w 1973 roku, jako czynników etiologicznych biegunek dziecięcych. Podjęto liczne badania dla ustalenia etiologii wirusowej dużej części zachorowań na biegunki dziecięce i metod zapobiegania im drogą szczepień (1).

Celem pracy jest omówienie aktualnego stanu wiedzy o głównym czynnikiem etiologicznym biegunek rotawirusowych i stosowanych szczepionkach.

ROTAWIRUSY JAKO CZYNNIK ETIOLOGICZNY BIEGUNEK MAŁYCH DZIECI

Większość szczepów rotawirusowych należy do grupy A. Białko rotawirusowe wchodzi w skład z 3 koncentrycznych warstw białek. Antygenowe białka otoczki dzielą rotawirusy na genotypy P i G. Dotychczas zidentyfikowano 23 genotypy P i 15 genotypów G. Genom rotawirusa zbudowany jest z 11 segmentów podwójnych nici RNA znajdującej się wewnątrz trójwarstwowej struktury. Większość rotawirusowych biegunek u dzieci jest wywołana przez grupę należącą do genotypu G, głównie G₁, G₂, G₃, G₄, G₅ i G₉. Pozostałe genotypy, które obecnie nie wydają się być patogenne, być może mogą okazać się przyczyną zakażeń w przyszłości (2).

W Europie zidentyfikowano 5 głównych serotypów rotawirusów. Są to te same, co wyżej omówione serotypy G₁, G₂, G₃, G₄ i G₉. Obserwuje się geograficzne i sezonowe ich zróżnicowanie. Nie obserwowano zależności występowania serotypu od wieku chorych dzieci i ciężkości przebiegu choroby.

CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNA BIEGUNEK ROTAWIRUSOWYCH

Zakażenie rotawirusem jest obecnie główną przyczyną zakaźnych biegunek dzieci na świecie. Szacuje się, że 39 % zgonów dzieci do lat 5 na świecie jest związane z biegunkami. Rotawirus jest częstą przyczyną zakażeń szpitalnych. W Europie, ze względu na dostęp do terapii nawadniającej, szacuje się roczną liczbę zgonów z powodu zakażenia rotawirusem tylko na około 200, lecz wysoka liczba zachorowań przyczynia się do destabilizacji pewnych grup ludzi, zwłaszcza kobiet. Ocenia się roczną liczbę osób hospitalizowanych w Europie z powodu zakażeń rotawirusem na około 50.000, liczbę wizyt w ambulatoriach na 700.000, a liczbę zachorowań na biegunkę dzieci powyżej lat 5 na około 2.8 miliona. Zapadalność na biegunkę dzieci do lat 5 wynosi 5-6 na 100. Najwyższa jest wśród dzieci w wieku 6 – 23 miesięcy. Rotawirusy są przyczyną 75% – 85% wszystkich zachorowań dzieci w tej grupie wieku, 2/3 hospitalizacji i konsultacji w ośrodkach specjalistycznych. Ocenia się, że przebieg zakażeń rotawirusowych jest znacznie cięższy, zwłaszcza z powodu odwodnienia, niż przebieg ostrych nieżytyw żołądka i jelit innej etiologii. Schorzenie cechuje się wysoką zakaźnością.

Ostre nieżyty żołądka i jelit spowodowane rotawirusami mają znaczny ujemny wpływ na jakość życia zakażonych niemowląt, dzieci starszych i ich rodziców, to jest całych rodzin. Oceny tej dokonano w latach 1966 – 2006. Rotawirusy zakażają w praktyce wszystkie dzieci przed 5 rokiem życia nawet w krajach rozwiniętych, gdzie poziom higieny jest relatywnie wysoki.

PODSTAWY TEORETYCZNE SWOISTEGO UODPORNIEŃ PRZECIWKO
ZAKAŻENIOM ROTAWIRUSOWYM

Liczne badania wskazywały na dużą rolę uodpornienia w zapobieganiu infekcji rotawirusowej. Dziecko jest rzadko hospitalizowane więcej niż jeden raz z powodu rotawirusowego nieżyty żołądka i jelit. Wczesne australijskie badania wskazywały, że objawowe zakażenie noworodka rotawirusem chroni przeciwko ciężkim chorobom powodowanym przez rotawirusy w pierwszych latach życia. Badania fińskie z bydłym wirusem rota (szcep RIT 4237) wykazywały, że szczepienie zapobiega poważnie przebiegającej infekcji rotawirusowej u niemowląt. Miano immunoglobulin w klasie IgA i IgG przeciw wirusom rota są uważane za standardowy wskaźnik zakażenia lub szczepienia. Przeciwciała neutralizujące odgrywają rolę ochronną po naturalnym zakażeniu rotawirusem.

Pierwsze szczepionki rotawirusowe opracowano w latach 80. dwudziestego wieku. Materiał wyjściowy pochodził od ludzi i zwierząt, a część stanowiły reasortanty ludzko-zwierzęce. W latach 90. skoncentrowano się na żywej szczepionce rotawirusowej, tetrawalentnej, zawierającej reasortant rotawirusa pochodzącego od człowieka i małpy *rhesus*. Szczepionka ta o nazwie Rota – Shield była uważana za skuteczną i bezpieczną. Była stosowana w niektórych krajach rozwiniętych i rozwijających się. Została zarejestrowana w USA w dniu 31.08.1998r. W okresie od 1.09.1998 r. do 7.07.1999 r. po podaniu 1,5 mln dawek tej szczepionki, u 15 zaszczepionych dzieci wystąpiło wglóbień jelita. Producent dobrowolnie wycofał się z dalszej dystrybucji szczepionki. W lipcu 1999 roku wycofano także rekomendację dla szczepionki rotawirusowej Rota – Shield. (3)

Przeprowadzone w tym czasie badania dostarczyły informacji, że zasadnicze znaczenie ma odporność w stosunku do powierzchniowego antygeny ludzkiego wirusa rota. Jest ona wywoływana m.in. przez obecnie stosowaną szczepionkę Rotarix oraz RotaTeq. W skład tej ostatniej poza szczepami ludzkimi wchodzi szczepy wirusów pochodzenia bydłowego zaadaptowane do środowiska ludzkiego. Te dwie szczepionki wykazują wyższą skuteczność niż szczepionki heterologiczne, np. bydłowe lub małpie (*rhesus*) stosowane we wczesnym okresie czynnego zapobiegania.

Pierwszą doustną żywą eksperymentalną szczepionkę rotawirusową, zawierającą zdolny do replikacji bydłowy szczep rotawirusa RIT 4237, opracowano w 1982 roku w laboratorium Smith Kline – RIT. Drugą eksperymentalną szczepionkę, która zawierała szczep rotawirusa małpy *rhesus* opracowali *Kapikain* i współpracownicy z Narodowego Instytutu Zdrowia USA. Pierwszy etap badań klinicznych przeprowadzono w Finlandii i Szwecji. Przeprowadzone w Finlandii badanie dotyczące skuteczności czterowalentnej szczepionki rotawirusowej zawierającej reasortant szczepów ludzkich ze szczepami małpy *rhesus*, (RRV-TV; Rota Shield), w istotny sposób przyczyniło się do zarejestrowania tej szczepionki w USA w 1998 r. Po wycofaniu szczepionki RRV-TV z obrotu w 1999 r., spowodowanym jej wyraźnym, chociaż rzadkim związkami z wgłobieniem jelita, o czym wspomniano powyżej, w badaniach nad każdą nową eksperymentalną szczepionką przeciwko rotawirusom, szczególną uwagę przywiązywano do zagadnienia dotyczącego bezpieczeństwa, a w szczególności na problem wgłobienia jelita.

Problem wgłobienia jelit jako niepożądany odczyn poszczepienny stał się problemem numer jeden uodpornienia przeciw rotawirusom. Przeprowadzono szeroko zakrojone badania nad dwiema nowymi szczepionkami rotawirusowymi, monowalentną szczepionką zawierającą ludzki szczep rotawirusa, (Rotarix™ GlaxoSmithKline, Rixensamt Belgia) podawaną dwukrotnie dzieciom w wieku od 11 do 17 tygodni, oraz pięciowalentną szczepionką zawierającą reasortant szczepów ludzkich ze szczepem bydłowym, (RotaTeq®, Merck, Whitehouse Station, NJ) podawaną trzykrotnie dzieciom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy życia. Te dwie szczepionki wchodzi zarówno do dobrowolnego stosowania oraz do programów zapobiegania i zwalczania biegunek rotawirusowych w niektórych krajach. (4)

SZCZEPIONKA ZAWIERAJĄCA ROTAWIRUSY LUDZKIE

Szczepionkę zawierającą atenuowane ludzkie rotawirusy typu G₁, opracowano w Cincinnati, Ohio, pasażując izolat dzikiego szczepu ludzkiego rotawirusa na hodowlach tkankowych. U niemowląt w wieku od 3 do 5 miesięcy szczepionka ta powodowała łagodne niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Skuteczność szczepionki oceniano w obejmującym niewielką populację badaniu, przeprowadzonym w sezonie epidemicznym, w którym dominowały zakażenia rotawirusem typu G₁. Szczepionka wykazywała 89% skuteczność w zapobieganiu wszystkim przypadkom rotawirusowego nieżytu żołądkowo-jelitowego oraz 100% skuteczność w zapobieganiu ciężkiemu nieżytowi o etiologii rotawirusowej. Szczep wyjściowy przekazano do firmy GlaxoSmithKline, gdzie został udoskonalony. Po klonowaniu i 12-krotnym pasażowaniu na linii komórkowej Vero, nowy szczep szczepionkowy oznaczono symbolem RIX 4414.

Po raz pierwszy bezpieczeństwo i immunogenność ludzkiej szczepionki rotawirusowej RIX 4414 oceniano w badaniach obejmujących osoby dorosłe w Belgii, młodsze dzieci

w Niemczech, oraz niemowlęta w Finlandii. Stwierdzono, że w porównaniu z macierzystym szczepem szczepionkowym, szczep rotawirusa RIX 4414 jest bardziej atenuowany, na co wskazuje bardzo łagodny profil NOP stwierdzony w badaniach klinicznych. Immunogenność szczepionki mierzona na podstawie stężenia swoistych dla rotawirusa przeciwciał klasy IgA w surowicy po 2 dawkach szczepionki wyniosła 96%, a około 50-60% zaszczepionych osób wydalalo wirusa szczepionkowego w 7. dniu po szczepieniu, co wskazuje na jego efektywną replikację w organizmie człowieka. Nie obserwowano reakcji gorączkowych, które można byłoby przypisać działaniu szczepionki.

W Finlandii przeprowadzono pilotowe badanie dotyczące skuteczności szczepionki RIX 4414, w którym oceniano tradycyjny schemat szczepienia. Niemowlętom w wieku 2 i 4 miesiące podawano 2 dawki szczepionki tuż przed sezonem epidemicznym zakażeń rotawirusowych. W pierwszym sezonie epidemicznym szczepionka wykazywała 73% skuteczność w zapobieganiu wszystkim przypadkom nieżyty żołądkowo-jelitowego, a 90% w zapobieganiu ciężkiemu nieżyтови żołądkowo-jelitowemu, wywołanemu głównie przez typ G_1 rotawirusa. Skuteczność szczepionki utrzymywała się na tym poziomie w ciągu kolejnego sezonu epidemicznego zakażeń rotawirusowych. W ocenie retrospektywnej stwierdzono, że zastosowana w tym badaniu dawka szczepionki była suboptymalna, ponieważ odsetek serokonwersji wynosił tylko 80%, podczas gdy w poprzednim badaniu oceniającym immunogenność wyniósł on 96%. Wyniki uzyskane w pierwszym roku przeprowadzonego w Finlandii badania pilotażowego, oceniającego skuteczność szczepionki RIX 4414 były zachęcające. W badaniu obejmującym 2155 dzieci, przeprowadzonym w Meksyku, Wenezueli i Brazylii przy stosowaniu jednej dawki szczepionki, wykazano jej 70% skuteczność w zapobieganiu wszystkim przypadkom rotawirusowego nieżyty żołądkowo-jelitowego oraz 86% skuteczność w zapobieganiu ciężkiemu rotawirusowemu nieżyтови żołądkowo-jelitowemu. W badaniu tym stwierdzono również skuteczność szczepionki w zapobieganiu zakażeniom typami rotawirusów innymi niż G_1 . Obserwowano na przykład skuteczność w zapobieganiu ciężkiemu nieżyтови żołądkowo-jelitowemu wywołanemu rotawirusem typu G_9 .

W celu oceny ryzyka wgłobienia jelita podczas podawania szczepionki ze szczepem RIX 4414 przeprowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby z placebo, którym objęto dużą populację dzieci w Ameryce Łacińskiej (wskaźnik randomizacji do grup otrzymujących szczepionkę i placebo wynosił 1:1). W badaniu uczestniczyło łącznie 63 225 niemowląt w 11 krajach Ameryki Łacińskiej, a także przez okres 7 miesięcy niewielka grupa dzieci z Finlandii (2060 niemowląt). Szczepionkę podawano dzieciom w wieku 2 i 4 miesiące. W ciągu 31-dniowego okresu obserwacji po każdej dawce, u dzieci zaszczepionych nie obserwowano większej częstości występowania wgłobienia jelita niż u dzieci otrzymujących placebo. Po okresie obserwacji trwającym 100 dni, gdy dzieci były w wieku około 6 miesięcy, stwierdzono tendencję (nieistotną statystycznie) do zmniejszenia się liczby przypadków wgłobienia jelita u dzieci, które otrzymały szczepionkę ze szczepem RIX 4414.

Z tego obejmującego dużą populację badania wyłoniono podgrupę 20 000 niemowląt, w której przeprowadzono obserwację skuteczności szczepionki. Jej wyniki potwierdziły wcześniejsze obserwacje - skuteczność w zapobieganiu rotawirusowemu nieżyтови żołądkowo-jelitowemu była wysoka i wynosiła >85% w przypadku nieżyty ciężkiego i 100% w przypadku najcięższych epizodów nieżyty żołądkowo-jelitowego przebiegających z odwodnieniem.

Opracowano żywą, atenuowaną szczepionkę przeciw zakażeniu rotawirusem, zawierającą ludzki wirus (RIX 4414/Rotarix) do powszechnego stosowania. Jest to pierwsza szczepionka zawierająca ludzki rotawirus. Oczekuje się, że zapewni odporność i ochronę przed zachorowaniem w sposób zbliżony do naturalnego zakażenia, bez powodowania nieżytu żołądka i jelit. Szczepionka była podawana dwukrotnie w wieku od 2 do 4 miesięcy życia. Przez dzieci w tym wieku szczepionka była dobrze tolerowana. Niepożądane odczyny: gorączka, biegunka, wymioty były zbliżone do powodowanych przez placebo. W Ameryce Łacińskiej i w Europie zaszczepiono powyżej 63 000 niemowląt. Oceniono, że Rotarix nie powoduje wzrostu występowania wgłobienia jelita. W Europie stwierdzono 100% redukcję hospitalizacji z powodu nieżytu żołądka i jelit spowodowanego rotawirusem i 75% redukcję hospitalizacji z powodu nieżytu żołądka i jelit z różnych innych przyczyn.

Wysoką skuteczność szczepionki obserwowano przez 2 sezony zakażeń rotawirusowych lub do drugiego roku życia. Obecnie Rotarix jest stosowany w 90 krajach na świecie i w około 50 krajach Ameryki Łacińskiej, Europy, Azji i Afryki. Rotarix zastosowano po raz pierwszy w Meksyku w dniu 12 lipca 2004 roku. Od tego czasu zastosowano w Meksyku 11 milionów dawek szczepionki.

Szczepienie podstawowe składa się z dwóch dawek. Pierwszą można podać od 6 tygodnia życia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie. Dwudawkowe szczepienie należy zakończyć przed 24 tygodniem życia dziecka, ale najlepiej, aby zostało ukończone przed 16 tygodniem życia. Rotarix może być stosowany jednocześnie z innymi szczepionkami podawanymi w pierwszym roku życia, z wyjątkiem doustnej, żywej szczepionki (OPV) przeciw polio. W tym przypadku należy przestrzegać dwutygodniowego odstępu czasu między stosowaniem szczepionki OPV i przeciw rotawirusowi. Podawanie tej szczepionki w 2006 roku było uwzględnione w programie szczepień narodowych w Brazylii, El Salvador, Meksyku, Panamie, Wenezueli, Belgii, Luksemburgu. Światowa Organizacja Zdrowia w dniu 30 stycznia 2007 roku wyraziła pozytywną opinię o jakości tej szczepionki. To umożliwiło licznym organizacjom międzynarodowym zakup szczepionki dla masowych szczepień w krajach bogatych i biednych. W Singapurze, Hong-Kongu, Tajwanie, Południowej Afryce, Malezji zaszczepiono ponad 50% dzieci (5,6).

SZCZEPIONKA ZAWIERAJĄCA REASORTANTY SZCZEPÓW LUDZKICH ROTAWIRUSÓW ZE SZCZPEM BYDLĘCYM

W wyniku badań nad reasortantami szczepów ludzkich i szczepów bydlęcych rotawirusów opracowano szczepionkę pięciowalentną zawierającą 4 szczepy ludzkie ($G_1 - G_4$) i jeden szczep bydlęcy - P₁. W Finlandii przeprowadzono badanie porównujące skuteczność różnych jej dawek. Szczepionka była dobrze tolerowana; jej skuteczność w zapobieganiu wszystkim przypadkom nieżytu żołądkowo-jelitowego sięgała 100%. W omawianym badaniu obejmującym 1946 dzieci, stwierdzono wgłobienie jelita u jednego dziecka, które otrzymało pierwszą dawkę szczepionki w wieku 7,6 miesiąca życia. Do badania rekrutowano dzieci w wieku od 2 do 8 miesięcy. Aby maksymalnie zwiększyć skuteczność, szczepienie wykonywano przed sezonem zakażeń rotawirusowych.

W 2001 roku w Finlandii i USA rozpoczęto szeroko zakrojone badanie, dotyczące bezpieczeństwa szczepionki pięciowalentnej, zwłaszcza możliwości wystąpienia wgłobienia jelita. Do tego badania rekrutowano niemowlęta w wieku od 6 do 12 miesięcy życia,

którym podawano 3 dawki szczepionki lub placebo. Rekrutację prowadzono w ciągu pełnego roku kalendarzowego. Przebieg i wyniki badania nie budziły żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa szczepionki. Pod koniec okresu rekrutacji do badania w 2004 roku zaszczepiono już około 70 000 dzieci. W zasadniczym okresie obserwacji, trwającym 42 dni po przyjęciu każdej dawki szczepionki lub placebo, nie wykazano zwiększonego ryzyka wglóbenia jelita u dzieci zaszczepionych w porównaniu z otrzymującymi placebo. Łącznie w okresie obserwacji trwającej rok od podania pierwszej dawki, stwierdzono 12 przypadków wglóbenia jelita w grupie dzieci zaszczepionych oraz 15 przypadków w grupie otrzymującej placebo. W badaniu oceniano również skuteczność szczepionki pięciowalentnej w zapobieganiu hospitalizacji spowodowanej rotawirusowym nieżytem żołądkowo-jelitowym. Całkowita skuteczność wynosiła 94%. Tę szczepionkę pięciowalentną zawierającą reasortant szczepów ludzkich rotawirusów ze szczepem bydłęcym nazwano RotaTeq. Schemat uodpornienia przewiduje trzy dawki szczepionki, podobnie jak Rotarix, może być stosowana jednocześnie z innymi szczepionkami podawanymi w pierwszym roku życia z wyjątkiem żywej, doustnej szczepionki przeciw polio (OPV), wymagającej dwutygodniowego odstępu między dawkami OPV i RotaTeq. Szczepionka produkowana jest przez firmę MSD, została zarejestrowana w Europie przez Sanofi Pasteur MSD w czerwcu 2006 roku. Technologia produkcji szczepionki pozwala na włączenie do niej w przyszłości dodatkowych typów serologicznych ludzkich rotawirusów, jeżeli okażą się potrzebne w szczepieniach w związku z istniejącymi zakażeniami.

Szczepionka RotaTeq powoduje wysoką i długo utrzymującą się odporność. (5) Stwierdzono to na podstawie wyników 2 badań kontrolowanych z zastosowaniem placebo. Niepożądane odczyny poszczepienne oceniono w oddzielnym badaniu. Szczepionka przyczyniła się do redukcji hospitalizacji i korzystania z konsultacji lekarskich. Szczepionka nie powodowała nadmiernego wzrostu liczby wglóbień jelitowych. W dwa lata po ukończeniu schematu szczepień hospitalizacja z powodu zachorowań rotawirusowych G_1 , G_2 , G_3 i G_4 uległa redukcji o 94,5%. Liczba dzieci z ciężkim przebiegiem choroby uległa zmniejszeniu o 98%, a liczba zakażeń o 74%. Podobne wyniki uzyskano w 5 innych krajach europejskich.

W innych badaniach z zastosowaniem placebo przeprowadzonych w USA i w Finlandii, uzyskano 100 % redukcję zachorowań o ciężkim przebiegu spowodowanych rotawirusami. Niepożądane odczyny poszczepienne - wymioty i rozdrażnienie u dzieci po pierwszej dawce szczepionki nie różniły się między grupą szczepionych a grupą, która otrzymała placebo, ale biegunka i wymioty występowały częściej po szczepionce, niż po placebo (10,4% vs. 9,1% i 6,7% vs 5,4% - $p < 0,005$). (7)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W latach 2006 i 2007 odbyły się konferencje międzynarodowe na temat zaleceń bezpiecznego i skutecznego zastosowania szczepionek rotawirusowych w Europie. Podkreślono, że dostępne są dwie szczepionki Rotarix i RotaTeq. Szczepionki są skuteczne i bezpieczne. Mogą być włączone do wszystkich europejskich programów szczepień. Mogą być stosowane jednocześnie z innymi szczepionkami z wyjątkiem doustnej szczepionki przeciwko polio (OPV), gdzie jest wymagany dwutygodniowy odstęp między podaniem szczepionki OPV i szczepionki rotawirusowej. Pierwsza dawka szczepionki powinna być podawana między 6 a 16 tygodniem życia. Pełny program powinien uwzględnić, dla

szczepionek: Rotarix – 2 dawki, RotaTeq – 3 dawki. Dawki szczepionki powinny być podawane w odstępach 4 tygodni. Szczepienie powinno być zakończone w 6 miesiącu życia. Główne zagrożenie stanowi obecnie profil bezpieczeństwa, ponieważ skuteczność obu tych szczepionek jest zbliżona do skuteczności wcześniej zarejestrowanej szczepionki RotaShield, zwłaszcza w zapobieganiu ciężkiemu rotawirusowemu nieżyłowi żołądkowo-jelitowemu. W obejmujących duże populacje badaniach dotyczących obu nowych szczepionek - RotaTeq i Rotarix - nie wykazano większego ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita u osób zaszczepionych niż w grupach, które otrzymały placebo.

W celu porównania nowych szczepionek ze szczepionką RotaShield pod względem ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita należy ponownie rozważyć faktyczne czynniki ryzyka, które były związane ze stosowaniem i rezygnacją ze stosowania szczepionki RotaShield. W lipcu 1999 roku zaprzestano jej stosowania, ponieważ podejrzewano jej związek z wgłobieniem jelita, a producent wycofał ją z obrotu w październiku 1999 roku, gdy w badaniach potwierdzono związek czasowy szczepienia z wystąpieniem wgłobienia jelita.

Wielkość próby w badaniach oceniających bezpieczeństwo (w odniesieniu do wgłobienia jelita) nowych eksperymentalnych szczepionek rotawirusowych oparto na wstępnych oszacowaniach dla szczepionki RotaShield. Badania nad bezpieczeństwem nowych szczepionek rotawirusowych przeprowadzono w grupie najmłodszych niemowląt, co oznacza, że pierwszą dawkę szczepionki podawano zwykle niemowlętom poniżej 3 miesięcy życia. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa ograniczone są więc do tej właśnie grupy wieku.

Pierwszą dawkę nowych szczepionek rotawirusowych Rotarix i RotaTeq należy podawać tylko najmłodszym niemowlętom, a każde zastosowanie szczepionek u starszych dzieci należy monitorować w systemie porejestracyjnego zgłaszania przypadków wgłobienia jelita.

Skuteczność zarówno szczepionki pięciowalentnej, zawierającej reasortant szczepów ludzkich ze szczepem bydłowym rotawirusa, jak i monowalentnej ludzkiej szczepionki przeciwko rotawirusom w zapobieganiu ciężkiemu rotawirusowemu nieżyłowi żołądkowo-jelitowemu jest dobrze ustalona, niezależnie od serotypu rotawirusa. Szczepionka zawierająca jeden typ wirusa G₁ skutecznie zapobiega chorobie o ciężkim przebiegu wywołanej przez inne typy G. Mniej jasna jest jej skuteczność w zapobieganiu wszystkim przypadkom rotawirusowego nieżyłu żołądkowo-jelitowego (łącznie z łagodnymi). Na przykład skuteczność w zapobieganiu zakażeniom rotawirusem typu G₂ może być mniejsza niż w przypadku innych typów G.

Podsumowując, obecnie oczekuje się we wszystkich krajach europejskich rejestracji 2 szczepionek przeciwko rotawirusom, tj. Rotarix i RotaTeq. Szczepionki te różnią się pod względem charakterystyki wirusologicznej, ale badania kliniczne wskazują, że ich skuteczność i bezpieczeństwo - łącznie z brakiem związanego ze szczepieniem ryzyka wystąpienia wgłobienia jelita - są bardzo podobne. Można założyć, że właściwe stosowanie którejkolwiek z tych szczepionek przyczyni się do istotnego zmniejszenia częstości rotawirusowego nieżyłu żołądkowo-jelitowego w Europie (4, 8, 9).

Działanie medyczo profilaktyczne w stosunku do zakażeń rotawirusowych skupia się wokół 3 celów:

- podnoszenie stanu świadomości o częstości występowania i zagrożeń ze strony rotawirusów;

- propagowanie idei o potrzebie profilaktyki poprzez szczepienia;
- przekazywanie rzetelnej i sprawdzonej wiedzy na temat choroby (4).

W Magdzik

ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST ACUTE GASTRO-ENTERITIS AMONG YOUNG CHILDREN, CAUSED BY ROTAVIRUSES

SUMMARY

Vaccines against rotaviruses infections are the first vaccines used against gastro-enterity among young children. There are two actual used oral vaccines: Rotarix (GSK) and RotaTeq (MSD/Sanofi Pasteur). Both vaccines are live with attenuated strains of viruses. Vaccination should be performed between 6 and 24 weeks of life, most often between 6 and 6 weeks. Two doses of Rotarix, three doses of RotaTeq with 4 weeks distances of time between vactination are used as immunization. No booster doses are recommended. Vaccines used actually are succesful and safety, especially according intus-susception after vaccination.

PIŚMIENNICTWO

1. Stypulkowska – Misurewicz H. Mazurowska W. Biegunki u dzieci do lat 2 W: red. Kostrzewski J. Magdzik W. Naruszewicz Lesiak D. Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Warszawa; Wydaw Lek PZWL 2001: 137 – 142.
2. Van Rarst M. Wciąż zmieniające się rotawirusy. European Rotavirus Journal Tom 1. Wydanie 1/2005: 10.
3. Korycka M. Szczepionka przeciwko zakażeniu rotawirusami. W: Wakcynologia. wyd. 2, Red Magdzik W. Naruszewicz-Lesiak D. Zieliński A. Bielsko-Biała: Alfa medica press 2007: 499-501.
4. Vesikari T. Giaguinto C. Huppertz H. Badania kliniczne dotyczące szczepionek rotawirusowych prowadzone w Europie. *Pediatr Infec Dis J Sup. Medycyna Praktyczna*.
5. Vesikari T. Immune Protection against rotavirus. Book of abstracts. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Porto, Portugal, May 2 – 4 2007: 2.
6. De Vos. – Rotarix – state of the art. Book of abstracts 25th Annual Meeting of the European Society for pediatric infections diseases. Porto. Portugal May 2–4, 2007: 2.
7. Kitchin N. High consistent and long lasting efficacy of RotaTeq, a 3 dose oral pentavalent Rotavirus vaccine. Book of abstracts. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infections Diseases, Porto, Portugal, May 2 – 4, 2007: 3.
8. Van Damme P. Evidence – based recomendations for the use of rotavirus vaccines in Europe. Book of abstracts. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infections Diseases, Porto, Portugal, May 2 – 4, 2007: 3.
9. Vesikari T. Ogólnoświatowy problem chorób wywołanych przez rotawirusy. European Rotavirus Journal. Tom 1 Wydanie 1/2005.

Otrzymano 14.06.2007 r.

Adres autora:

Prof. dr hab. Wiesław Magdzik
Wyższa Szkoła Umiejętności
25-663 Kielce, ul. Olszewskiego 6