

## ROTAVÍRUS-FERTŐZÉS ELLENI VAKCINÁCIÓ LEHETŐSÉGEI ÉS A KÉSZÜLŐ EURÓPAI IRÁNYELV

Szerző: dr. Mészner Zsófia

### BEVEZETÉS

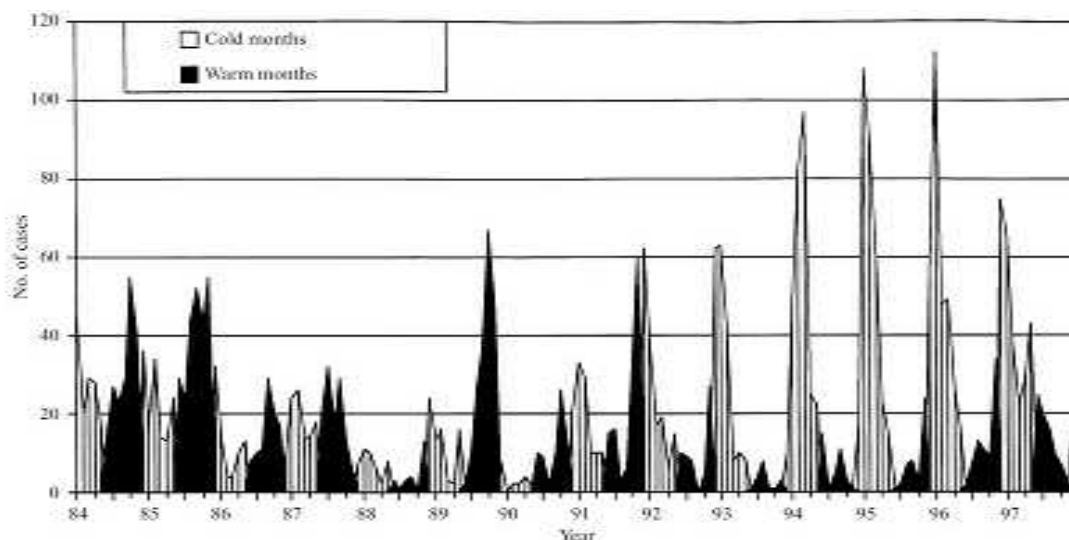
A rotavírusok világszerte a leggyakoribb kórokai a csecsemők és kisdetek súlyos folyadékvesztéssel járó gastroenteritiseinek (GE). Az óvodáskor végére gyakorlatilag minden kisgyermek legalább egy alkalommal megfertőződik, és a fertőzés lefolyása annál súlyosabb, minél fiatalabb életkorban történik. A híg, vizes székletürítések útján gyorsan dehidrációhoz vezető RV-fertőzés legtöbb esete a fél-kétéves korosztályból kerül ki. Megfelelő folyadékpótlás nélkül halálos kimenetelű is ebben a korosztályban lehet, hospitalizációt igénylő esetek is a két éven aluliaknál a leggyakoribbak.

A rotavírus-fertőzések felnőtteket, különösen idős embereket is érhetnek, ám a kisgyermekkoron túl ritka a súlyos dehidrációhoz vezető lefolyás, tünetmentes fertőzés is adódhat. Súlyos lefolyás lehet jellemző azonban a bármilyen okból sérült immunitású, illetve a HIV-pozitív betegeknél.

### EPIDEMIOLOGIA

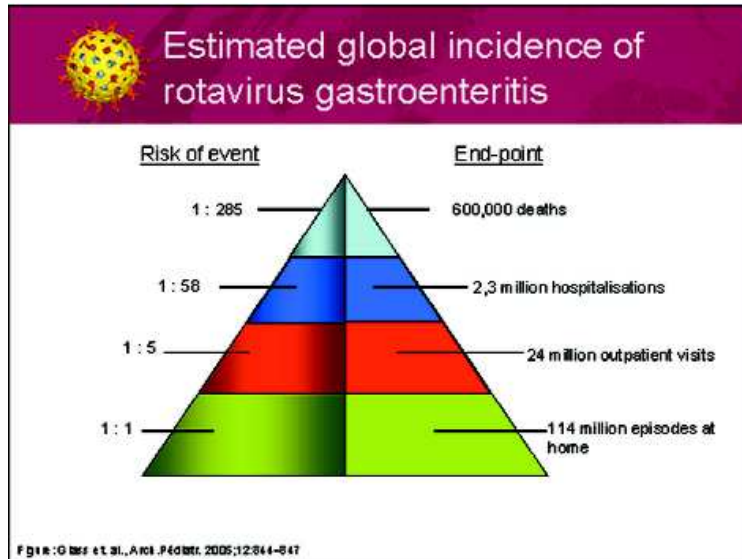
A rotavírus-fertőzés kifejezett szezonalitást mutat - az esetek halmozódása a téli hónapokra jellemző -, mint azt az alábbi, spanyol adatgyűjtés is igazolja.

**1.ÁBRA ROTAVÍRUS-GASTROENTERITIS SPANYOLORSZÁGBAN (BASZK MEGYE) <15 ÉVES BETEGEKNÉL [1984-97, n: 3637. Cilla G et al. Epidemiol Infect. 2000;125(3):677-83.]**



A rotavírus-fertőzés globális incidenciája jelentős, becslések szerint évente minimálisan 114 millió epizóddal lehet számolni, amint azt a „Parashar-piramis” (a CDC epidemiológus kutatója által ajánlott modell) is szemlélteti. Átlagosan 285 betegből egyet elveszítünk, 58-ból egy kórházba kerül, és minden ötödik a háziorvos segítségére szorul.

2.ÁBRA A "PARASHAR-PIRAMIS"



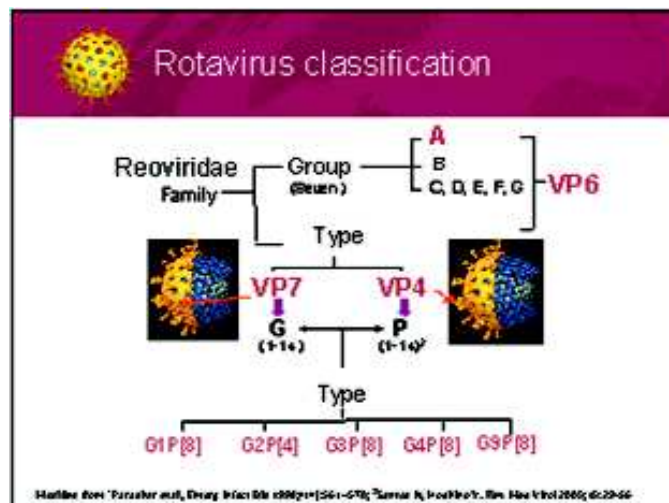
Ha ugyanezt a piramist nem az egész világra, hanem Európára vonatkoztatva rajzoljuk meg, a halálozást tekintve lényegesen kedvezőbb képet kaphatunk – 14 000 esetre kell számolni egy halálesettel, míg a kórházi ellátást igénylők, illetve a háziorvost felkeresők aránya nem tér el számottevően.

A rotavírus GE nosocomialis terjedése a hospitalizációt igénylő esetekben komoly probléma, az általában alkalmazott infekciókontroll módszerek ugyanis hatástalanok. Átlagosan minden ötödik rotavírus-fertőzés a kórházban nosocomialis eredetű, ezzel is meghosszabbítva a más okból hospitalizált betegek ápolási idejét, annak költségeit. A kórokozó

A rotavírusok a Reovírusok családjába tartozó RNS-vírusok, melyek között megkülönböztetünk csoportokat (az ábécé betűivel jelölve 7 csoport), alcsoportokat és típusokat. Állatoknál és embereknél is képesek betegséget okozni, az emberi betegséget okozók döntő többsége az A, a ritkábbak a B és C csoportba sorolhatók. A betegség patogenezisében legfontosabb szerepe a virális fehérjéknek (VP) van. Az egyes szerotípusokat a virális fehérjék és glikoproteinek alapján különítik el (3. ábra).

A rotavírusok jellemzőinek kutatásában világviszonylatban is kiemelkedő tudományos tevékenységet folytat dr. Szűcs György virológus munkacsoportja (Pécs).

3.ÁBRA A ROTAVÍRUSOK KLASSZIFIKÁCIÓJA



## KLINIKUM, KEZELÉS

Rövid – pár napos – lappangási idő után viharos gyorsasággal alakul ki a rotavírus GE jellegzetes klinikai képe. A rotavírus-enterotoxin tipikus béllumenfertőzést okozva szekretoros mechanizmussal híg, vizes székletürítések útján vezet kiszáradáshoz. A csecsemők és kisdedek folyadék- és ionegyensúlya könnyebben felborul, mint a nagyobbaké, a folyadékvesztés – és az ezzel párhuzamos súlyvesztés – jellegzetes tüneteivel. A vizeletürítés mennyisége és gyakorisága csökken, a bőr száraz tapintatúvá, könnyen ráncba emelhetővé válik, a szem aláárkolt, a nyelv és a szájnyálkahártya nedvszegényé válik. A kutacs süppedt, a láz magasra szökik, tudatzavar, ritkán még lázgörcs is adódhat.

Antivirális kezelésre – megfelelő szer híján – nincs lehetőség. A folyadék- és ionhiány helyreállításához egyértelmű szakmai ajánlások állnak rendelkezésre, melyeket mind az ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Európai Gyermekgastroenterológiai Társaság) mind az AAP (American Academy of Paediatrics – Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia) támogat, és egyezik a hazai gyakorlattal is: hipotóniás oldattal 3–4 óra alatt kell megpróbálni a folyadékvesztéséget pótolni, majd fenntartó adagokkal biztosítani a hidrált állapot fennmaradását.

## PREVENCIÓ

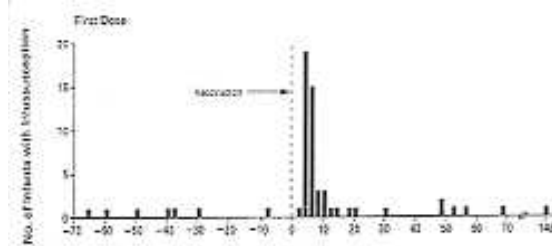
A rotavírus-fertőzés tehát jelentős klinikai súlyú, az érintett csecsemőket és kisdedeket még fejlett egészségügyi ellátórendszerű országokban is súlyosan veszélyeztető, gyakori fertőzés. A megelőzés új lehetőségét a közelmúltban mind az USA-ban (FDA), mind az Európai Unióban törzskönyvezett új vakcinák fogják jelenteni, melyekkel várhatóan már igen fiatal életkorban specifikus védettség kialakítására lesz lehetőség.

A két, nagy tekintélyű európai gyermekorvos-társaság, az ESPID (European Society of Pediatric Infectious Diseases – Európai Gyermekinfektológiai Társaság) és az ESPGHAN közös szakértői csoportot hozott létre, mely jelenleg dolgozik olyan európai ajánlás kialakításán, ami figyelembe veszi a rotavírus-fertőzés speciális, az európai régióra jellemző súlyát és a megelőzés fontosságát. (A munkacsoport magyar tagjaként én is részt veszek az ajánlások végső formába öntésében – a jelen összeállítás is ennek része.)

A rotavírus-fertőzés elleni vakcinák sorát a Rhesus-alapú, négykomponensű RotaShield vakcina nyitotta meg. Pár hónappal az észak-amerikai bevezetése után visszavonták a forgalomból, mert időbeli egybeesést figyeltek meg az oltottnál invaginációval – mint azt az alábbi ábra is szemlélteti.

### ROTAVÍRUS-VAKcinÁK – "HISTORY"

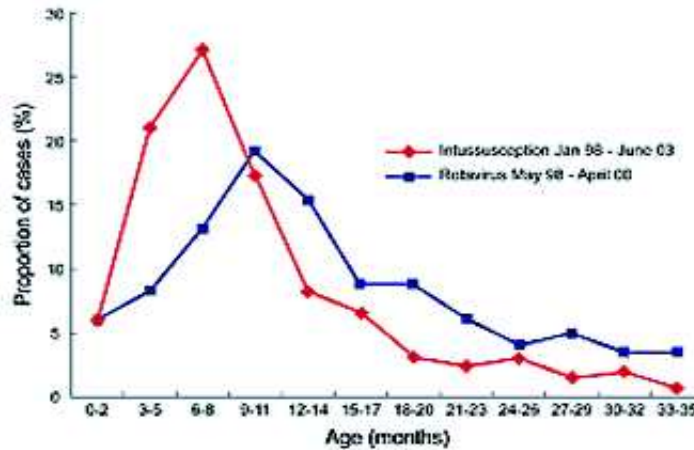
- A rotavírus-vakcinák fejlesztése az 1970-es években kezdődött
- Az első rotavírus-vakcina (1998, USA): RotaShield®
  - rhesus-based, tetraavalens humán reassortáns vakcina (RRV-TV)
  - 1999: invaginációval feltételezett kapcsolat miatt visszavonták



<sup>1</sup>Murphy et al, N Engl J Med 2001 344 564–72. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved

A rotavírus-fertőzés azonban kifejezett szezonalitást mutat, míg invaginációk egész évben adódnak – tehát annyi biztonsággal állítható, hogy az invaginációk jó részében a rotavírusoknak nincs szerepük. Továbbá eltér egymástól a kórházi felvételt igénylő rotavírusok okozta GE-eseteket a betegek életkora szerint szemléltető görbe csúcsa az invaginációk életkori előfordulásától, ami további érv az ok-okozati kapcsolat lehetősége ellen.

## AZ RVGE ÉS A KÓRHÁZI FELVÉTELEK KOCKÁZATA ÉLETKOR SZERINT



Chen et al. Arch. Dis. Child. 2005;90:1077–1081 (New Zealand Health Information Service)

A RotaShield vakcina esete azonban a kutatást új utakra terelte, melynek eredményeképpen jelenleg két vakcina is rövidesen rendelkezésre fog állni.

## HAZAI AJÁNLÁS A ROTAVÍRUS-FERTŐZÉS ELLENI VAKCINÁCIÓRA

Jelen pillanatban a nagyon közeli jövőben – várhatóan már 2006 őszén – hazánkban is forgalomba kerülő két, rotavírus-fertőzés elleni vakcinát az európai ajánlás minden egészséges fiatal csecsemő számára ajánlani fogja, életkori megkötéssel: az immunizációt 24 hetes (Rotarix), illetve 26 hetes (Rotateq) kor előtt javasolják befejezni az alábbiakban részletezettek szerint.

### Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals) vakcina

Az újonnan kifejlesztett rotavírus-vakcinák közül a Rotarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals) vakcina az Európai Unió által is 2006. február 21-én törzskönyvi bejegyzést kapott, ami egyúttal az összes EU-ország számára is elérhetővé fogja tenni a közeli jövőben. Ez az Európában elsőként engedélyezett, legyengített (attenuált) vírust tartalmazó, szájon át adható humán vakcina, amely igen széles körű, több mint 100 ezer csecsemő bevonásával végzett, multicentrikus vizsgálatok tanúsága szerint védelmet nyújt a súlyos, rotavírus-eredetű hasmenések ellen. Az európai törzskönyvezés mellett további 33 országban engedélyezték bevezetését. Az oltóanyagban használt RIX4414 vírustörzs a 89–12 számú törzsből származik, amelyet eredetileg dr. Richard Ward fejlesztett ki egy Cincinnatiában lévő gyermekklinikán (Children's Hospital).

RS



A Rotarix™ két adagból álló, szájon keresztül beadandó védőoltás, amit az RVGE-betegség elleni korai védelem kialakítása céljából a fertőzés incidenciájának 6–24 hónapos életkorban észlelhető természetes csúcsa előtt, azaz 2–4 hónapos életkor körül javasolt alkalmazni. Az ajánlás szerint

- hathetes kortól;
- minimálisan 4 hét intervallummal;
- két vakcinadózis szükséges;
- maximum 24 hetes korig bezárólag.

A Rotarix™ együtt adható minden, az európai országok életkorhoz kötött védőoltási rendjében szereplő csecsemőkorai vakcinával. A Rotarix™-et eddig 33 országban törzskönyvezték és 1,4 millió adagot szállítottak ki a vakcinából a 2005-ös első, mexikói bevezetése óta.

A közelmúltban Brazília, Panama és Venezuela – a világon elsőként – felvették a rotavírus-ellenes vakcinát hivatalos nemzeti védőoltási naptárjukba. Európában a szomszédos Ausztria védőoltási naptárában szerepel már ez a vakcina – a legutóbbi hírek szerint pedig Belgiumban az egészségbiztosító az árához támogatást is nyújt.

### **RotaTeq (Merck Sharp & Dohme, Magyarországon MSD)**

A másik, újonnan kifejlesztett rotavírus-vakcina RotaTeq néven 2006. február 2-án az Egyesült Államokban egyedüli rotavírus-vakcinaként az ottani gyógyszerhatóság (FDA) törzskönyvezését nyerte el. Az Európai Unióban 2006. június 27-én törzskönyvezték. A RotaTeq – mely egy pentavalens humán-bovin reasszortáns, szájon át adható vakcina – hatékonyságát a súlyos rotavírus-gastroenteritisszel szemben egy közel 70 000 csecsemő bevonásával végzett randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebóval kontrollált vizsgálatban igazolták.

A RotaTeq 3 adagból álló, szájon át adandó vakcina, amely rotavírus-fertőzés okozta gastroenteritis megelőzése céljából 6 hetes kort betöltött csecsemők aktív immunizálására javallt. Az ajánlás szerint

- 6 hetes kortól;
- 4–10 hetes intervallummal;
- 3 vakcinadózis szükséges;
- 26 hetes korig bezárólag.

A RotaTeq együtt adható minden, Magyarországon életkorhoz kötött kötelező védőoltással. 2006. augusztus 11-én a RotaTeqet – egyedülként az Egyesült Államokban – a CDC/ACIP ajánlása alapján beillesztették a nemzeti védőoltási naptárba.

A RotaTeqet az Európai Unió kivül az USA-ban, Argentínában, Mexikóban, Ecuadorban, Ausztráliában és Nigériában regisztrálták. 2006-os bevezetése óta 1,3 millió adagot szállítottak a vakcinából.

Ismételten megemlítem, mert egyetlen másik, jelenleg forgalomban lévő vakcinánál sincs ilyen megkötés: mindkét új vakcina alkalmazásánál fontos azt figyelembe venni, hogy az immunitás kialakításához szükséges 2, ill. 3 adagot 6 hónapos korig ajánlott adni, mert csak így várható már csecsemőkorban védelem a súlyos rotavírus-fertőzés ellen.

Mindkét új vakcina illeszthető tetszőlegesen a magyar oltási rendbe is, mivel féléves korig jelenleg a csecsemők alapimmunizálása az ismert fertőző betegségek ellen (diftéria, tetanusz, szamárköhögés, Haemophilus influenzae b és poliomyelitis anterior acuta) egyetlen ötkomponensű vakcinával történik 2, 3 és 4 hónapos korban. Ezekkel akár egy időben, akár ezek közé illesztve választható tehát a rotavírus elleni védőoltás is, mely – mind az érintettek, mind szülei örömeire – nem szűrással, hanem szájon át adható.

## IRODALOM

1. Parashar et al. Emerg Infect Dis. 1998;4(4):561-570.Linhares and Bresee. Pan Amer J Public Health. 2000;8(5):305-330.
3. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields Virology 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996, 1659.
4. Gelber S et al. Seminars in Perinatology. 2002;6/5:346-356.
5. PROTECT Epidemiol & Infection 2006 (in press).
6. Thuret A et al. Pathologie Biologie (Paris). 2004;52(3):131-7.
7. Languepin J. Pediatric nosocomial diarrhea. Patho Biol (Paris). 2000;48(8):764-9.
8. Kosek et al. Bull WHO. 2003;81(3):197-204.
9. Parashar et al. Bull WHO. 2003;81(4):236.
10. Sandhu et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33:S36-39.Szajewska et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:552-527; AAP.AAP Policy. Pediatrics- 2004; 114:507.King et al. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-16):1-16. Parashar UD, Glass RI. Public Health. Progress toward rotavirus vaccines. Science, 2006;12;312:815-2.

*Az irányelvről további információk kérhetők:*

*dr. Mészner Zsófia*

*Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Budapest*

*Internet: [www.ogyei.hu](http://www.ogyei.hu)*

*Tel.: 06-1-365-1540*