

Virové gastroenteritidy

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Jak využít potenciál rotavirových vakcín

Roku 2006 byly v Lancetu publikovány dvě studie popisující účinnost a bezpečnost dvou nových, perorálních vakcín proti rotavirům. Obě byly oceněny titulem Lancetu „Článek roku“. Studie se uskutečnily u kojenců ve státech Ameriky a Evropy s vysokou a střední ekonomickou úrovní. Chyběly však zprávy u efektivitě vakcín u kojenců v ekonomicky slabých státech Afriky a Asie, kde dochází k více než 85 % úmrtím z půl milionu případů rotavirových infekcí. Na rozdíl od parenterálně aplikovaných vakcín se živé, orálně podávané vakcíny chovají u „bohatých“ a u „chudých“ populací odlišně. Příčinou jsou různé imunologické faktory, jako vyšší titry protilátek předávaných transplacentárně, nebo v mateřském mléku, nedostatek mikronutrientů, interference střevní mikroflóry (tropická enteropatie), interkurentní infekce, nebo jiná distribuce cirkulujících kmenů rotavirů.

Roku 2007 doporučila SZO rutinní očkování kojenců proti rotavirům jen v zemích, v nichž byla ověřena účinnost vakcín. SZO také doporučila organizaci dalších studií s oběma vakcínami u dětí z chudých států Afriky a Asie. V dubnu 2009 se Strategická poradní skupina expertů (SAGE) při SZO seznámila s výsledky prvních studií s Rotarixem v Malawi a Jižní Africe a také s údaji o účinnosti vakcinace po jejím zahájení v Salvadoru a Nikaragui. V Malawi dosáhla účinnost Rotarixu 49 %, což bylo méně než v bohatších zemích. Přes tuto menší účinnost byla incidence závažných onemocnění nižší než dříve, takže očkování bylo poměrně užitečné. Na základě těchto výsledků SAGE doporučila začlenění rotavirových vakcín do národních očkovacích programů, zejména v zemích, v nichž podíl zemřelých dětí mladších pěti let s průjmovým onemocněním přesáhl 10 %.

V Lancetu ze 21. srpna 2010 byly zveřejněny další dvě studie o účinnosti pentavaletní rotavirové vakcíny RotaTeq firmy Merk. Tyto kontrolované studie, provedené v Ghaně, Keni, Mali, Bangladéši a ve Vietnamu, zahrnuly víc jak 7000 kojenců z venkova i měst. Během dvou let byl efekt vakcíny proti těžké rotavirové GE v afrických státech nižší (39,3 %, 95% interval spolehlivosti 19,1-54,7) než v asijských státech (48,3 %; 95% IS 22,3-66,1). Opět větší prevalence závažných rotavirových onemocnění znamená, že očkování může podstatně zlepšit zdraví a přežívání dětí. Na to se v prosinci 2009 SZO na základě těchto dvou studií rozhodla rozšířit své doporučení vakcinace na všechny děti. To umožnilo urychlit zařazení rotavirových vakcín do národních očkovacích programů 72 států s nejnižšími příjmy díky sponzorování dodávky vakcíny za nižší ceny (0,10-0,30 USD/dávku) po určitou dobu.

Využijí však orgány rozhodující v chudších státech doporučení SZO a zahájí očkování proti rotavirům? Byť nízká cena může být pro některé politiky lákavá, řada se obává, že bez zaručené nižší ceny vakcíny i v budoucnosti nebude jejich vakcinační program po skončení sponzoringu udržitelný. Lze čekat, že cena vakcíny klesne po tom, co budou k mání i vakcíny vyráběné v tuzemsku, ale nyní rotavirové vakcíny vyrábí pouze dvě nadnárodní farmaceutické firmy.

Začlenění rotavirové vakcíny do národních očkovacích programů vázne i v bohatých zemích. Přes nejasné důvody její menší účinnosti v chudších státech a potíže s vysokou cenou vakcíny, stále ještě přetrvávají obavy z nežádoucích povakcinačních reakcí a z intususcepce po dříve používané vakcíně Rotashield. Nález fragmentů DNA prasečího circovirusu jak ve

vakcíně Rotarix, tak v RotaTexu, vedl k pochybnostem o jejich bezpečnosti i přesto, že SZO, americká FDA a evropská medicínské agentura považují tyto vakcíny za bezpečné.

Kritika údajné role výrobců vakcín při formulaci doporučení SZO k prevenci pandemie H1N1 může negativně ovlivnit postup rozhodujících orgánů, které chtějí demonstrovat svou nezávislost na vlivech zvenčí. Všechny tyto okolnosti by ale neměly zastínit fakt, že rotaviry jsou nejčastějšími původci závažných průjmů u dětí, které vedou denně k úmrtí víc jak 1500 dětí. Protože průjmy jsou ročně příčinou asi 1,5 milionu úmrtí a téměř pětiny zemřelých dětí mladších pěti let, je třeba aby očkování proti rotavirům bylo jedním z opatření ke snížení úmrtnosti dětí a dosažení 4.cíle Vývoje lidstva v novém tisíciletí.

Některé státy, které již dříve zařadily do národních programů vakcinaci proti rotavirům, již pozorují její ohromnou výhodnost. Vysoká proočkovanost vedla v USA k více než 50% poklesu hospitalizace dětí s průjmy. V Mexiku došlo k výraznému poklesu úmrtí při průjmech. Navíc se v USA zdá, že efektivita očkování je větší než se čekalo podle výsledků studií, což opravňuje k úvaze o vzniku kolektivní ochrany.

Co je tedy třeba udělat k celosvětovému rozšíření surveillance rotavirů a jak zhodnotit význam vakcinace proti rotavirům pro zlepšení zdraví dětí? Zaprvé, nebudeme schopni zjistit skutečný efekt tohoto očkování v zemích ekonomicky slabších a možný vznik kolektivní ochrany dříve, než bude očkováno mnohem více dětí a než bude pečlivě sledován dopad tohoto očkování. Nejrychleji se podaří rozšířit očkování v ekonomicky slabších státech tím, že jejich vlády budou moci nakupovat rotavirové vakcíny za rozumné ceny i když skončí finanční dotace na ně od organizací SZO (GAVI Alliance). Tyto vakcíny, podobně jako vakcína proti variole, spalničkám, nebo poliomyelitidě, přispějí k lepšímu zdraví obyvatelstva. Mimo toho je nepochybně třeba objasnit, proč účinnost obou živých rotavirových vakcín je u dětí v ekonomicky slabších státech menší, než v ekonomicky vyspělých státech. Nebylo by možné jednoduchým opatřením, jako je o něco vyšší věk v době očkování, přidání další dávky vakcíny, nebo doporučení nekojit v době podání vakcíny, zvýšit efekt očkování? Odpověď na tyto otázky může zvýšit význam rotavirových vakcín pro zlepšení zdraví a přežívání dětí.

(E Antony S Nelson, Roger I Glass : Rotavirus: realising the potential of a promising vaccine. Lancet, Vol. 376, č. 9741, August 21, 2010, s. 568-570).

Prasečí cirkoviry a rotavirové vakcíny

Světová poradní komise pro otázky bezpečnosti vakcín (GACVS – *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*) projednala nové informace o nálezů DNA prasečího cirkoviru ve dvou perorálních vakcínách proti rotavirovým gastroenteritidám - **Rotarix** (GlaxoSmithKline) a **RotaTeq** (Merck & Co.). Firma GSK potvrdila v březnu 2010 zprávu univerzitních pracovníků o přítomnosti DNA prasečího cirkoviru typu 1 (PCV 1) v Rotarixu. GACVS k tomuto nálezů uskutečnila 24. března 2010 telekonferenci, při které účastníci diskutovali o bezpečnosti této vakcíny. V květnu 2010 firma Merck oznámila nález DNA prasečího cirkoviru typu 2 (PCV 2) ve vakcíně RotaTeq.

Není zjištěno, že by PCV 1 nebo PCV 2 způsobovaly infekci, či onemocnění lidí. GSK uvedla, že PCV 1 byl prokázán jak v původní kultuře buněk (*master cell bank*), tak v původní kultuře virů, užitých při výrobě vakcíny (*master viral seed*). Byl tedy obsažen ve vakcíně po celou dobu jejího klinického vývoje a testování. Prvé zprávy GSK naznačují, že Rotarix obsahuje infekční PCV 1, který však nevyvolává infekci linií lidských buněk. Vyšetření 40 kojenců, zařazených do klinické studie, u nichž byl vzorek séra odebrán před a po očkování Rotarixem, neprokázalo sérologickou odpověď na PCV 1. DNA PCV 1 byla nalezena ve vzorcích stolice ze 3. nebo 7. dne po očkování u 4 ze 40 kojenců. U dalšího kojence byl výsledek vyšetření stolice nepřesvědčivý. V pozdějších dnech bylo u všech dětí vyšetření stolice negativní.

Merck ohlásil nález malého množství DNA PCV 1 a PCV 2 v základní partii a ve finálních šaržích vakcíny RotaTeq. Množství PCV DNA v RotaTeq souvisí s přidavkem trypsinu ošetřeného radiací, nyní probíhá ověřování infekčnosti.

Čeká se na další informace o obou vakcínách jak od výrobců, tak od dalších výzkumníků. Bezpečnost vakcín Rotarix a RotaTeq je na základě velkých prelicenčních studií a rozsáhlých postlicenčních zkušenosti velmi pravděpodobná. Dosud bylo ve světě distribuováno více jak 69 milionů dávek Rotarixu a 37 milionů dávek RotaTequ. Rotavirové gastroenteritidy jsou na celém světě nejčastější příčinou závažných průjemových onemocnění malých dětí. Každý rok na ně umírá odhadem 527 000 dětí mladších pěti let. Vzhledem k velkému počtu klinických dat o bezpečnosti obou vakcín a vzhledem k prospěšnosti očkování proti rotavírům soudí GACVS, že výhody vakcinace vysoce převyšují současné poznatky o riziku spojeném s tímto očkováním. GACVS bude dále projednávat všechny nově získané poznatky a podle potřeby bude aktualizovat své stanovisko.

(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16-17 June 2010: Porcine circoviruses and rotavirus vaccines. Weekly epidemiological record. No. 30, 2010, 85, s. 288-9).

„Exotické“ virové gastroenteritidy

Průjemová onemocnění jsou každý rok příčinou asi dvou milionů úmrtí, hlavně malých dětí v rozvojových zemích. Zhruba u 40 % případů je původce neznámý. V posledních třech letech byla prokázána souvislost mezi viry Aichi a gastroenteritidami. Ještě novější studie prokázaly infekci lidí novým pikonavirem, příbuzným viru Aichi., který byl nazván *salivirus/klassevirus*. Byl zjištěn ve stolicích pacientů s průjmy v USA a v Austrálii, také v odpadních vodách ve Španělsku. Blízce příbuzné saliviry byly identifikovány ve vzorcích stolice od osob v Nigerii, Tunisku a Nepálu, kde byla statisticky doložena jejich souvislost s průjemovým onemocněním. *Salivirus/klassevirus* má podobnou organizaci genomu jako virus Aichi v rodu *Kobuvirus*. Čeleď *Picornaviridae* je velice různorodá, obsahuje 12 již popsanych rodů a asi dva nové rody. Zahrnuje malé, neobalené viry, jejichž genomem je jednovláknitá lineární RNA, kódující jediný polyprotein. Některé z těchto virů jsou pro lidi patogenní (např. polioviry, virus hepatitidy A). Pracovníci univerzity v Šanghaji vyšetřovali v letech 2008-9 vzorky stolice dětí a našli *salivirus/klassevirus* u 9 z 216 dvou- až šestiletých dětí s průjmem, ale u nikoho z 96 dětí kontrolní skupiny. Téměř kompletní polyprotein jednoho izolovaného kmene, SH1, byl na 95 % identický se salivirem z Nigérie. Ukazuje se, že *salivirus/klassevirus* je ve světě široce rozšířen a je jedním z nově objevených původců průjemových onemocnění dětí.

(Tongling Shan, Chunmei Wang, Li Cui a ost.: Picornavirus Salivirus/Klassevirus with Diarrhoea, China. Emerging Infectious Diseases, Vol. 16, No. 8, August 2010, s. 1303-05).

Poznámka překladatele:

Téma průjemových onemocnění není v žádném případě míněno jako výstraha před hodováním o Vánocích a o Silvestru !