

# A ROTAVÍRUS GASTROENTERITIS PREVENCIÓ ÁLLÁSA EURÓPÁBAN ÉS MAGYARORSZÁGON

## Bevezetés

A rotavírus a gyermekkorban jelentkező súlyos gastroenteritissel és gyakran hospitalizációval járó enterális fertőzések leggyakoribb kórokozója a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt. Az Európai Unió országaiban évente 3,6 millióra becsülik az öt év alatti gyermekek rotavírus eredetű gastroenteritisének epizódjait, ami évente megközelítőleg 700 000 ambuláns vizitet, több mint 87 000 hospitalizációt követel és 231 gyermek haláláért felelős (1).

A rotavírus által okozott súlyos infekció megelőzésének egyetlen hatékony módja a védőoltás. Az ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) és az ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) 2008. évi hivatalos állásfoglalása szerint minden egészséges, európai csecsemőnek ajánlott a rotavírus elleni védőoltás (2). Ez az evidenciákon alapuló ajánlás alapozta meg a rotavírus elleni oltás későbbi nemzeti rutin immunizációs programokba való beillesztését. Epidemiológiai adatokra és hatékonysági vizsgálatokra alapozva 2009. áprilisban a WHO szakértői csoportja világszerte univerzális immunizációt ajánlott a rotavírus gastroenteritis (RVGE) ellen (3).

Az EMA (European Medicines Agency) két élő, rotavírus elleni vakcinát engedélyezett 2006-ban Európában, amelyek a bennük lévő törzsek eredetében, hatásmechanizmusában és adagolásában is különböznek egymástól. A Rotarix (GlaxoSmith-Kline Biologicals, Rixensart, Belgium) élő, attenuált humán, monovalens vakcina (G1P[8]), ami a természetes fertőzéshez

AZ ENTERÁLIS VÍRUSOK KÖZÜL A ROTAVÍRUS A LEGFONTOSABB ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐ CSECSEMŐ- ÉS KISGYERMEKKORI GASTROENTERITISBEN.

A ROTAVÍRUS ELLENI VÉDŐOLTÁS A FŐ STRATÉGIAI TÉNYEZŐ A SÚLYOS DEHIDRÁCIÓVAL JÁRÓ BETEGSÉG FÉKENTARTÁSÁRA. BELGIUM, LUXEMBURG, AUSTRIA, FINNORSZÁG ÉS NÉMETORSZÁG SZÁMOS ÁLLAMA BEVEZETTE 2006-TÓL A NEMZETI IMMUNIZÁCIÓS PROGRAMBA A VAKINÁCIÓT, AMI A SÚLYOS GYERMEKKORI HASMENÉS ELŐFORDULÁSÁNAK DRÁMAI CSÖKKENÉSÉT EREDMÉNYEZTE. A ROTAVÍRUS FERTŐZÉSRE KIFEJTETT POSZTVAKINÁCIÓS HATÁS MONITOROZÁSA FELTÉTLENÜL INDOKOLT A RUTIN VÉDŐOLTÁS TOVÁBBI HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATÁRA ÉS A DÖNTÉSHOZÓK TÁJÉKOZTATÁSÁRA.

hasonló heterotipikus immunválasz indukálása miatt bizonyítottan olyan cirkuláló törzsek (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G8P[4], G12P[6]) ellen is hatékonyan véd, amelyek nincsenek benne a vakcinában (4). A RotaTeq (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France) egy élő pentavalens (G1, G2, G3, G4 és P[8]), humán-bovin eredetű reaszortáns vakcina, ami homotipikus védelmet indukál a benne lévő típusokat meghatározó felszíni fehérjék ellen. Mindkét védőoltást szájon keresztül alkalmazzuk. A Rotarix-ból két, a RotaTeq-ből három adag szükséges a hatékony védelemhez, amely így előbbi esetében hamarabb, már 12 hetes, míg utóbbi hatására legkorábban 16 hetes korban alakítható ki. Klinikai hatékonysági vizsgálatok mindkét vakcinát hatásosnak és biztonságosnak találták.

A rotavírus vakcinák rutin immunizációs programba történő beillesztése drámai változásokat idézett elő az RVGE epidemiológiájában több európai országban. A posztvakcinációs rotavírus surveillance a klinikai szempontból meghatározó rotavírus genotípusok előfordulásában észlelt változások gyors nyomon követését célozza meg. Ennek megvalósítására Európában egy hálózat jött létre (European Rotavirus Network – EuroRotaNet), amelyhez ha-

**NEMES ÉVA**  
DR.

DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTU-  
DOMÁNYI CENTRUM  
GYERMEKGYÓGYÁSZATI  
INTÉZET, DEBRECEN

zánk is alapító tagként csatlakozott 2007-ben. A monitorozással nyert adatok segítenek rávilágítani arra, hogy a rotavírus elleni vakcinációnak milyen hatása van a közösségben cirkuláló törzsek összetételére és ebből kifolyólag hasznos információt nyújtanak a jövőbeli vakcinációs politika kidolgozásához és a döntéshozók számára egyaránt.

### Herd effektus

A herd vagy másként „nyáj típusú” védettség akkor alakul ki, amikor a fogékony populáció egy jelentős részének beoltása védelmet biztosít a betegség ellen a beoltatlanok számára is, akikben immunitás nem alakul ki. Ez jelenti a nem immunizáltak oltottak általi indirekt védelmét (herd protekció). Másrészt az oltottak által ürített gyengített vírusok specifikus védelmet kiváltó hatása (herd immunitás) is létrejöhethet. A rotavírus posztvakcinációs vizsgálatok során erre utaló adatokat közöltek eddig Ausztráliából, az USA-ból, Belgiumból és Ausztriából is (5). A vakcináció herd hatásának vizsgálata azonban nemcsak azokban az országokban fontos, ahol magas az átoltottság, hanem ott is, ahol ezt eddig nem sikerült elérni. A fejlődő országokban tapasztalt, a vártnál jobb hatékonyság hátterében is feltételezhető a vakcináció indirekt hatásának szerepe, amelynek megerősítéséhez további vizsgálatok szükségesek. A herd protekció és a herd immunitás hatásának tanulmányozása elősegíti a megfelelő immunizációs programok kialakítását, amelynek célja a rotavírus fertőzés hatékony kontrollja.

#### Belgium

Az Európai Unió országai közül 2006-ban Belgiumban vezették be először a rutin immunizációs programba a rotavírus elleni védőoltást, melynek következtében az átoltottság gyorsan elérte a 90%-ot. A vakcinációs program hatásáról *Braeckman és munkatársai* számoltak be 2011-ben (6). Az epidemiológiai adatok szerint a 2007–2008-as szezonban az RVGE miatt kórházban töltött napok száma 65%-kal, a 2008–2009-es szezonban 83%-kal csök-

kent. A védőoltások következetes alkalmazásának eredményeként a rotavírus pozitív széletminták számának megközelítőleg 75%-os kumulatív csökkenése következett be a posztvakcinációs szakasz első három évében. Tekintettel arra, hogy az RVGE esetek folyamatos csökkenése egybeesett az oltás felvételének növekedésével, ez a hatás elsősorban a rotavírus elleni vakcinációnak tulajdonítható. A posztvakcinációs periódusban Belgiumban a laboratóriumilag igazolt rotavírus pozitív esetek csökkenése maga után vonta a téli csúc szezon 4-6 héttel való eltolódását a tavaszi hónapok felé.

#### Ausztria

2010-ben Paulke-Korinek és mtsai először közöltek tanulmányt a rotavírus vakcináció hospitalizációra gyakorolt jelentős hatásáról (7). Az univerzális vakcinációt Ausztriában 2007-ben vezették be, ennek megfelelően hasonlították össze az oltás előtti és utáni időszak adatait a 15 éves kor alatti populációban 2001. január 01. és 2008. december 31. között. A gyermekeket három korcsoportra osztották, a 90 napnál fiatalabb, a 90 nap és 20 hónap közöttiek, illetve az ennél idősebbek adatait külön elemezték. A 90 nap alatti, részben oltottak esetében 42%-kal, a 90 nap-20 hónapos korcsoportban pedig 74%-kal csökkent a hospitalizáció aránya. A 20 hó-48 hó közöttiekben, akik még nem kapták meg oltást, 8%-kal nőtt a kórházi kezelés aránya. Ez azt bizonyítja, hogy a rotavírus aktivitás az előző évekéhez hasonló volt, vagyis az előző csoportoknál megfigyelt csökkenés nem egy véletlenszerű hatás. RVGE miatt a kórházban töltött napok száma az oltás hatására a 90 nap alattiakban 6 napról 3,5 napra csökkent, a 90 nap-20 hónap közöttiekben 4,2 napról 3,5 napra mérséklődött, míg a nem oltottakban (20-48 hó) nem változott. Fentiek figyelembe vételével összességében 45%-kal csökkent a RVGE miatt kórházban töltött napok száma. Jelentős változás következett be a nozokomiális RVGE előfordulásában is, amely évi 190 esetről (4,8%) évi 70 esetre (3,2%) esett. Az ausztriai adatok szerint a prevakcinációs időszakhoz viszonyított jelentős csökkenés az RVGE miatti hospitalizációban minden

korcsoportban érvényesült, tehát azokban is, akik koruknál fogva még nem voltak jogosultak a védőoltásra. Ez a változás az univerzális immunizáció indirekt, herd effektusára utal (5).

### **Finnország**

Finnországban a rotavírus vakcinák 2006-ban történt engedélyezését követően két év alatt 30%-os átoltottságot sikerült elérni, majd 2009-től a nemzeti immunizációs programba történt bevezetését követően az átoltottság gyorsan elérte a más kötelező védőoltásokra jellemző 95-97%-os arányt (8). Vesikari és mtsai a két periódus adatait hasonlították össze a Tampere Egyetemi Kórházban. Az univerzális immunizációnak köszönhetően az RVGE miatti hospitalizáció 76%-os, a járó beteg vizitek 81%-os csökkenése következett be. Eközben a norovírus gastroenteritis esetek csekély csökkenése is megfigyelhető volt, az összes gastroenteritisre vonatkoztatva az arány 34% volt, míg az RVGE esetek 52%-ról 26%-ra mérséklődtek. Ennek hatására a rotavírus posztvakcinációs periódusban a norovírus gastroenteritis vált a vezető tényezővé akut gastroenteritisben gyermekkorban.

### **Spanyolország**

Spanyolországban 2007-től érhető el a rotavírus vakcinák, ezt követően 2008-ban fogadták be a nemzeti immunizációs programba. 2009-ben az átlagos átoltottság 40% volt. A rotavírus vakcináció hatékonyságát *Martinon-Torres és munkatársai* értékelték prospektív spanyolországi tanulmányukban (9). Akut gastroenteritisben az RVGE részesedése 32,3% volt, a gyermekek 35%-a részesült legalább egy alkalommal rotavírus elleni védőoltásban. A vizsgálatban két éves kor alatt a vakcináció hatékonysága az RVGE epizódokra vonatkoztatva 91,5%, a hospitalizáció megelőzésére vonatkoztatva 95,6% volt.

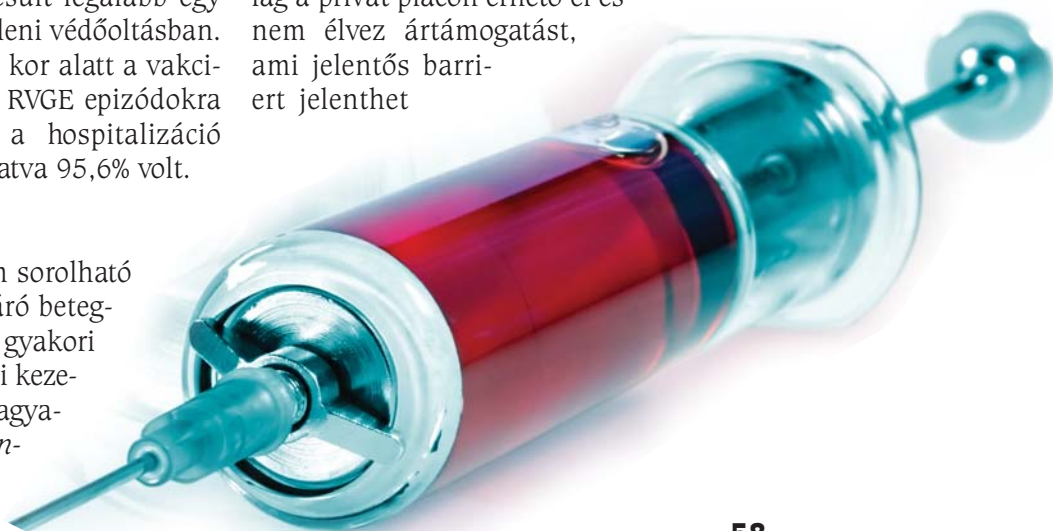
### **Magyarország**

A RVGE hazánkban sem sorolható a magas halálozással járó betegségek közé, jelentőségét gyakori előfordulása és a kórházi kezelést igénylő állapotok magyarázzák. *Mészner és mun-*

*katársai* által közölt adatok szerint akut gastroenteritisben az RVGE részesedése 1998 és 2003 között 18,4% és 30,6% között változott. Ötéves kor alatt akut gastroenteritis miatt kórházba kerülő esetek 35,7%-át RVGE okozta (10). Bányai és mtsai Baranya megyében végeztek felmérést, amely szerint az RVGE asszociált hospitalizáció 14,9% - 28,5% között alakult (11). Saját nem publikált adataink szerint a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézetében 2010. január és 2011. április között az akut gastroenteritis miatt kórházban kezelt csecsemők között az RVGE aránya 27% volt.

Hazánkban mindkét rotavírus elleni vakcina elérhető, a Rotarix 2006-tól, a RotaTeq 2007-től. A rotavírus elleni vakcináció nem része a nemzeti kötelező védőoltási programnak. *László és munkatársai* nem publikált adatokra hivatkozva közöltek százalékos arányokat a hazai átoltottsággal kapcsolatban, amely szerint a célcsoportban az átoltottság a 2007 és 2010 közötti időszakban 4%-ról 18%-ra nőtt. Az adatokat kistérségi bontásban vizsgálva azt tapasztalták, hogy az ország legtöbb területi egységén az átoltottság jóval 20% alatt marad. A fővárosban valamint néhány közép-magyarországi és nyugat-magyarországi kistérségben mutatkozott 20-40% közötti lefedettség, és csupán néhány fővárosi kerületben és a budaörsi kistérségben sikerült elérni kiemelkedő (43-93%) átoltottságot (12).

Az alacsony átoltottság és a különböző térségek közötti jelentős különbség magyarázata feltehetőleg abban rejlik, hogy a rotavírus elleni védőoltás kizárólag a privat piacon érhető el és nem élvez ártámogatást, ami jelentős barrier jelenthet



egy csoportok számára. Az alacsony átoltottság feltehetőleg nem elégséges a herd immunitás kialakulásához, így Magyarországon jelenleg csak a kisgyermek egyéni védettségével lehet számolni. *László és munkatársai* 2007–2011 között 2380 rotavírus törzs felszíni antigénjeinek genotipizálását végezte el és ennek alapján megállapították, hogy a járványtani szempontból fontos szerotípusok szinte teljes átfedést mutatnak a vakcinákban is megtalálható antigén típusokkal. Ez azt jelenti, hogy a jövőben a vakcináció széles körben történő elterjesztésével hatékonyan vehetjük fel a küzdelmet az RVGE által okozott terhekkal szemben hazánkban is (13).

### Megbeszélés

A rotavírus a gyermekkori vírusos eredetű hasmenések leggyakoribb kórokozója.

Azokban az európai országokban, ahol a rotavírus elleni védőoltás része a nemzeti rutin immunizációs programnak, hatékony csökkenést sikerült elérni mind az RVGE gyakoriságában, mind a hospitalizációs arány csökkentésében. A széles körben végzett immunizáció a herd effektus kialakulását vonhatja maga után, ami védettséget biztosíthat a beoltatlanok számára is. Az aktuális epidemiológiai adatok ismerete nélkülözhetetlen a helyes védőoltási stratégia kidolgozásához. A jövőben az univerzális immunizációs programok kiszélesítésétől várható a rotavírus fertőzések felszámolása.

*A kézirat elkészítését támogatta a TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0045 sz. pályázat. A projekt címe: „Vaszkuláris és kardiális kutatóhálózat: Az ér- és a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmussai, diagnosztikái, farmakológiai befolyásolhatóságuk az alap kutatás szintjén”.*

### Irodalom

- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7–11.
- Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 615–8.
- World Health Organization. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 – conclusions and recommendations. *WER* 2009; 84: 213–36.
- Neuzil K, Madhi S, Cunliffe N, Kirsten M, Bos P, Witte D, et al. RIX4414 is protective against severe RVGE caused by diverse rotavirus serotypes during the first year of life in African infants. In: 27th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2009.
- Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, Vecsei A, Kollaritsch H. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; 29: 2791–6.
- Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: S21–4.
- Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 319–23.
- Hemming M, Räsänen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTaq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr*. 2013 DOI 10/1007/s00431-013-1945-3.
- Martinon-Torres F, Alejandro MB, Collazo LR, Lastres JM, Diaz SP, Pillado MT, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Hum Vaccin* 2011; 7: 757–61.
- Mészner Zs, Balogh A, Banyai K, Kovacs J, Pazdiora P, Mrukowicz J, et al. The Clinical Burden of Rotavirus Disease - Retrospective Analysis of Infant and Childhood Gastroenteritis in Seven Countries in Central and Eastern Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:S33-41.
- Bányai K, Sas Y, Varga L, Szucs G. Survey of rotavirus infection in a Hungarian paediatric hospital. A short communication. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2004;51(4):431-5.
- Antalné László Brigitta. Posztvakcinációs rotavírus surveillance Magyarországon, 2007-2011. Ph.D értekezés, Debrecen, 2013. <http://ganymedes.lib.unideb.hu>
- László B, Kónya J, Dandár E, Deák J, Farkas Á, Gray J, et al. Surveillance of human rotaviruses in 2007–2011, Hungary: Exploring the genetic relatedness between vaccine and field strains. *J Clin Virol*. 2012; 55: 140-6.