Γαστρεντερίτιδα από ροταϊό και πρόληψή της μέσω χορήγησης πενταδύναμου ετεροσυνδυασμένου εμβολίου στα βρέφη

■ ΘΕΟΔΩΡΑ ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ - ΤΣΙΤΣΙΠΗ
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Επιμελήτρια Α'Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Διευθύντρια Παιδιατρικού Τμήματος Ευρωκλινικής Παίδων

Περίληψη: *Ο ροταϊός είναι η πιο συχνή αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών παγκόσμια και ευθύνεται για το 39% των θανάτων από διάρροια. Κάθε χρόνο 111 εκατομμύρια παιδιά με οξεία γαστρεντερίτιδα από ροταϊό αντιμετωπίζονται στο σπίτι, 25 εκατομμύρια επισκέπτονται εξωτερικά ιατρεία, 2 εκατομμύρια εισάγονται στα νοσοκομεία και περίπου 600.000 καταλήγουν σε θάνατο λόγω βαρειάς αφυδάτωσης. Ένα νέο πενταδύναμο, ετεροσυνδυασμένο εμβόλιο που κυκλοφόρησε και στη χώρα μας προλαμβάνει σε μεγάλο βαθμό τα επεισόδια γαστρεντερίτιδας δείχνοντας ταυτόχρονα ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.*

Λέξεις ευρετηρίου: *Ροταϊός, οξεία γαστρεντερίτιδα, πενταδύναμο ετεροσυνδυασμένο εμβόλιο.*

Εισαγωγή

Ο ροταϊός αναγνωρίσθηκε ως παθογόνο για τον άνθρωπο το 1973 και πήρε το όνομά του από τη λατινική λέξη «Rota» που σημαίνει τροχός αφού το σχήμα του στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μοιάζει με τροχό. Ο ροταϊός είναι πολύ μεταδοτικός. Μεταδίδεται κυρίως μέσω της κοπρανοστοματικής οδού και η μετάδοσή του είναι ανεξάρτητη από τις συνθήκες υγιεινής. Είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός και έτσι μπορεί να επιβιώσει για εβδομάδες σε μολυσμένο νερό, στα χέρια και σε σκληρές επιφάνειες. Η άμεση επαφή με πάσχοντα άτομα ή μολυσμένα αντικείμενα (π.χ. έπιπλα, παιχνίδια, κ.λπ.) επίσης βοηθάει στη μετάδοση. Επιπρόσθετα και η αναπνευστική οδός μπορεί να συντελέσει στη μετάδοση του ιού, αλλά σε μικρότερο ποσοστό.

Χαρακτηριστικά του ιού

Το γονιδίωμα του ιού αποτελείται από 11 τμήματα διπλής έλικας RNA και κάθε ένα από αυτά κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη. Το RNA του ιού φέρει περίβλημα που έχει τρία στρώματα. Οι επιστήμονες έχουν περιγράψει 7 ομάδες του ιού (A-G). Οι ομάδες A, B και C προσβάλλουν κυρίως τον άνθρωπο, ιδιαίτερα δε η οροομάδα A που έχει πολλά στελέχη προκαλεί τις περισσότερες λοιμώξεις στα παιδιά. Υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί ορότυποι ροταϊού που κυκλοφορούν ταυτόχρονα και μπορεί να μολύνουν τον άνθρωπο. Δέκα G και έντεκα P ορότυποι έχουν απομονωθεί σε ανθρώπους μέχρι στιγμής. Η επίπτωσή τους και η βαρύτητα της νόσου που προκαλούν κυμαίνεται από χώρα σε χώρα και από χρόνο σε χρόνο αλλά μπορεί να μεταβάλλεται μέσα στην ίδια χρονιά, στην ίδια περιοχή. Οι ορότυποι G1P(8), G2P(4), G3P(8), G4P(8) και G9P(8) αποτελούν το 90% των κυκλοφορούντων στελεχών παγκοσμίως. Στην Ευρώπη σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη που έγινε σε 7 χώρες και διήρκησε ένα χρόνο, πάνω από 98% των γαστρεντεριτίδων από ροταϊό οφειλόταν στους 5 παραπάνω αναφερόμενους ορότυπους.

Τα περισσότερα παιδιά μολύνονται πάνω από μια φορά. Μετά την εξάντληση των μητρικών αντισωμάτων οι πρώτες λοιμώξεις είναι και οι πιο σοβαρές. Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις με το ίδιο στέλεχος ροταϊού είναι απίθανο να συμβούν. Η πρώτη λοίμωξη οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων που είναι ειδικά για το συγκεκριμένο ορότυπο, ενώ οι επακόλουθες λοιμώξεις (συνήθως από διαφορετικούς ορότυπους) μπορούν να οδηγήσουν σε μια ευρύτερη απάντηση έναντι άλλων οροτύπων, όχι όμως πλήρη προστασία. Έτσι, ένα εμβόλιο για το ροταϊό που περιλαμβάνει πολλαπλούς οροτύπους στοχεύει στην αποτελεσματικότερη προστασία έναντι της νόσου.

Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου - έκβαση - επιπτώσεις

Μετά από χρόνο επώασης 2-4 ημερών, η νόσος εκδηλώνεται ξαφνικά με υδαρείς κενώσεις, πυρετό, εμέτους και κοιλιακό άλγος. Η διάρκεια των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 3-9 ημέρες. Η γαστρεντερίτιδα από ροταϊό είναι απρόβλεπτη νόσος. Δεν είναι γνωστοί μέχρι τώρα παράγοντες κινδύνου. Οι κλινικές μορφές κυμαίνονται από ασυμπτωματική μέχρι πολύ σοβαρή νόσο. Μπορεί να γίνει θανατηφόρος λόγω επιπλοκών από αφυδάτωση. Η μέγιστη επίπτωση της νόσου είναι στις ηλικίες μεταξύ 6-24 μηνών. Εξάλλου τα μικρά βρέφη έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών λόγω αφυδάτωσης. Η νόσος έχει αυξημένη επίπτωση τους χειμερινούς μήνες, όπως και η βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και η γρίπη. Η επίπτωση της γαστρεντερίτιδας από ροταϊό είναι ίδια τόσο στις αναπτυγμένες βιομηχανικά χώρες όσο και στις αναπτυσσόμενες, όμως διαφέρει η έκβαση. Έτσι, το 80% των θανάτων από τη λοίμωξη συμβαίνει στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ στις βιομηχανικές χώρες σημειώνονται πολλές εισαγωγές στο νοσοκομείο και υπάρχουν σοβαρές οικονομικές επιπτώσεις. Επομένως, ο εμβολιασμός είναι ο μόνος τρόπος να προληφθεί η επιβάρυνση αυτή. Στις αναπτυγμένες χώρες, όπως οι ΗΠΑ, πεθαίνουν περίπου 70 παιδιά το χρόνο ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες πεθαίνουν περίπου 1.400 παιδιά ημερησίως από βαρειά αφυδάτωση γιατί δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας. Στην Ευρώπη ετησίως νοσούν 3,6 εκατομμύρια παιδιά, 700.000 επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία, 87.000 νοσηλεύονται και 231 παιδιά πεθαίνουν. Πρόσφατες μελέτες στην Ευρώπη και στην Ελλάδα δείχνουν ότι το 50% των εισαγωγών στο νοσοκομείο και των επισκέψεων στα ιατρεία επειγόντων ⇨

περιστατικών από οξεία γαστρεντερίτιδα σε παιδιά < 5 ετών οφείλονται στο ροταϊό. Αυτά τα παιδιά κατά κανόνα νοσούν πιο σοβαρά από τα παιδιά που εκδηλώνουν γαστρεντερίτιδα άλλης αιτιολογίας. Ο ροταϊός είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων στην παιδική ηλικία. Η επίπτωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων κυμαίνεται μεταξύ 4-27% ανάλογα με τη μελέτη. Φαίνεται δε από τα δεδομένα ότι μάλλον υποεκτιμάται και αυτό γιατί οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις δεν εντοπίζονται, ενώ αυξημένη επίπτωση σημειώνεται όταν υπάρχει παρακολούθηση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Το γεγονός είναι πως ο ροταϊός οδηγεί σε αύξηση της διάρκειας νοσηλείας κατά 5 ή περισσότερες ημέρες και κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειασθούν επανεισαγωγή με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Δεν υπάρχει θεραπεία με φάρμακα για τις λοιμώξεις από ροταϊό. Στόχος είναι η πρόληψη ή αντιμετώπιση της αφυδάτωσης. (στοματικό διάλυμα επανυδάτωσης - ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών). Πρέπει να τονισθεί ότι το οικονομικό κόστος είναι μεγάλο μετρώντας ιατρικές επισκέψεις, επισκέψεις στα ιατρεία επειγόντων περιστατικών, εισαγωγές στα νοσοκομεία, απώλειες ημερών εργασίας από γονείς και γενικά άτομα που φροντίζουν τα παιδιά. Πέραν βέβαια του οικονομικού κόστους, τονίζεται η ταλαιπωρία των μικρών ασθενών και η απορρύθμιση ολόκληρης της οικογένειας.

Εμβόλια έναντι του ροταϊού

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 κυκλοφόρησε το πρώτο εμβόλιο έναντι του ροταϊού (Rotashield), το οποίο συνδυάσθηκε με αυξημένη επίπτωση εγκολεασμού και αποσύρθηκε άμεσα. Δυο νέα εμβόλια έναντι του ροταϊού κυκλοφόρησαν πρόσφατα στη χώρα μας. Το μονοδύναμο εμβόλιο Rotarix (υγρό πόσιμο με τον εξασθενημένο ανθρώπινο ορότυπο GIP(8)). Χορηγείται σε δύο δόσεις από την ηλικία των 2 μηνών με μεσοδιάστημα 1-2 μηνών. Το δεύτερο είναι ένα πενταδύναμο πόσιμο εμβόλιο (πέντε ετεροσυνδυασμένα στελέχη ροταϊού ανθρώπινης και βόειας προέλευσης από ζώντες ιούς G1,G2,G3,G4 και P(8). Κυκλοφορεί στην Ελλάδα με την ονομασία Rota Teq, ενώ στις ΗΠΑ κυκλοφορεί από το Φεβρουάριο 2006 και έχουν χορηγηθεί ήδη πάνω από 5 εκατομμύρια δόσεις. Η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις πρακτικές εμβολιασμού του CDC (ACIP) συνιστά τον εμβολιασμό όλων των βρεφών με τρεις δόσεις του εμβολίου στις ηλικίες 2,4 και 6 μηνών. Το εμβόλιο συγχορηγείται με όλα τα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας.

Αποτελεσματικότητα – ασφάλεια

Οι προσδοκίες από ένα εμβόλιο για το ροταϊό είναι: 1) να είναι πολύ αποτελεσματικό (>85% στην πρόληψη μέσης και σοβαρής μορφής γαστρεντερίτιδας) και 2) να έχει καλό προφίλ ασφάλειας.

Σε μια ευρείας κλίμακας φάσης III μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του εμβολίου (μελέτη Rest), στην οποία συμμετείχαν σχεδόν 70.000 βρέφη και η οποία δημοσιεύθηκε στο πρώτο τεύχος Ιανουαρίου 2006 του New England Journal of Medicine, τα αποτελέσματα ήταν πολύ ικανοποιητικά. Συμμετείχαν 11 χώρες και το 43% των βρεφών προερχόταν από την Ευρώπη. Τα βρέφη έλαβαν 3 δόσεις ανά 4 έως 10 εβδομάδες, με την πρώτη δόση στην ηλικία 6 έως 12 εβδομάδων και έγινε σύγκριση του εμβολίου με εικονικό φάρμακο. Το εμβόλιο έδειξε ότι προλαμβάνει το 98% της σοβαρής μορφής γαστρεντερίτιδας από ροταϊό και το 74% της γαστρεντερίτιδας ανεξαρτήτως βαρύτητας που οφειλόταν στους οροτύπους G1,G2,G3,G4 και G9 στο διάστημα 14 ή περισσότερων ημερών μετά τη συμπλήρωση του σχήματος των 3 δόσεων. Σημειώθηκε μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο κατά 96%, των επισκέψεων στα ιατρεία επειγόντων περιστατικών κατά 94% και των επισκέψεων στα ιδιωτικά ιατρεία κατά 86%. Το πενταδύναμο εμβόλιο παρουσίασε αποτελεσματικότητα έναντι του οροτύπου G9, ο οποίος σποραδικά εμφανίζεται σε ορισμένες χώρες τα τελευταία χρόνια, παρ' ότι ο ορότυπος αυτός δεν περιλαμβάνεται στη σύνθεση του εμβολίου. Επίσης, το εμβόλιο μείωσε τον αριθμό των ημερών απώλειας εργασίας στους γονείς των ασθενών κατά 86,6%. Όσον αφορά στην ασφάλεια του εμβολίου, καμία περίπτωση εγκολεασμού δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο μέσα στις 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση. Κατά τη διάρκεια περιόδου 6 εβδομάδων μετά οποιαδήποτε δόση υπήρξαν 6 περιστατικά εγκολεασμού στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο και 5 στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο, ένα αποτέλεσμα που ικανοποιεί την πρωταρχική υπόθεση ασφάλειας. Κατά τη διάρκεια περιόδου ενός χρόνου μετά την πρώτη δόση, υπήρξαν 12 περιστατικά εγκολεασμού στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο και 15 περιστατικά στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο, γεγονός που απέκλεισε συσχέτιση του εμβολίου με τον εγκολεασμό. Τέλος, μια υπομελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια όσον αφορά σε όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες (πυρετός, διάρροιες, αίμα στα κόπρανα). Το RotaTeq ήταν γενικά καλά ανεκτό συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Λαμβάνοντας υπ'όψιν τα ανωτέρω θα πρέπει οι διάφορες χώρες και η χώρα μας, ιεραρχώντας τις ανάγκες τους, να συμπεριλάβουν στα εμβολιαστικά τους προγράμματα και το εμβόλιο για το ροταϊό.

Βιβλιογραφία

1. Offit PA, Clark HF. Rotavirus. In: Mandell et al. Principles and practice of infectious diseases. New York, Churchill Livingstone 2000; 1696-1703.
2. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. Rev Infect Dis 1991; 13:448-461.
3. Fischer TK, Bresee JS and Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. Vaccine 2004; 22:S49-54.
4. Raebel MA, Ou BS. Roatavirus disease and its prevention in infants and children. Pharmacotherapy 1999; 19:1279-1295.
5. King CK, Glass R, Bresse JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children. MMWR 2003; 52:1-16.
6. Clark HF et al. Rotavirus Vaccins. In: Plothin SA, Orenstein WA, Eds. Vaccines. Philadelphia, Saunders 2004; 1327-1345.
7. Leroux P et al. Nosocomial infections in a pediatric ward: epidemiology and quality research. Arch Pediatr 2004; 11:908-915.
8. Clark HF, Offit P. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. Ped Ann 2004; 33:537-543.
9. Parashar UD, Hammelman EG , Bresse JS et al. Global illness and death caused by rotavirus disease in children. Emerging Infection Diseases 2003; 9:565-72.
10. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med 1996; 335:1022-1028.
11. Moulin F, Marc E, Lorrot M et al. Hospitalizations for acute community acquired rotavirus gastroenteritis: a 4-year survey. Arch Pediatr 2002; 9:255-61.
12. Berner R, Schumacher RF, Hammeister S et al. Occurrence and impact of community acquired and nosocomial rotavirus infections – a hospital based study over 10 years. Acta Paediatr 1999; 426:48-52.
13. Harrington M, Butler K, Cafferkey M. Rotavirus infection in hospitalized children: incidence and impact on healthcare resources. Irish J Med Sci 2003; 172:33-36.
14. Gianino P, Mastretta E, Longo P et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, asymptomatic and symptomatic, in breast-fed and non breast-fed infants. J Hosp Infect 2002; 50:13-17.
15. Anderson Ej, Weber SG. Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis 2004; 4:91-99.
16. Parashar UD, Bresse JS, Gentsch JR et al. Rotavirus. Emerging infectious diseases. 1998; 4:561-570.
17. Laird AR, Ibarra V, Ruiz-Palacios G et al. Unexpected detection of animal VP7 genes among common rotavirus strains isolated from children in Mexico. J Clin Microbial 2003; 41:4400-4403.
18. Giaquinto C, Gothefors L, Huet F, Hulbe C, Paricio Talayero J, Tomas Vila M et al. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis at hospital and primary care levels in seven European countries: Results from REVEAL study. ESPID, Basel, May 3-5 2006 (Abstract).
19. Santos N, Hospino Y. Global distribution of Rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev Med Virol 2005; 15:29-56.
20. Ruiz-Palacios G, Pirez-Schael I, Raul Valazquez F, Abate H, Breuer T, Clements S et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. New Eng J Med 2006; 354:11-22.
21. Vesicari T, Matson D, Dennehy Van Dammep, Van Santosham M, Rodriguez Z, Dallas M et al. Safety and efficacy of a pentavalent human –bovine (WC3) reassortant Rotavirus Vaccine. New Eng J Med 2006; 354:23-33.
22. ACIP Press Release, CDC Advisory Committee on Immunization Practices unanimously votes to add Rota Teq, Merck' s new rotavirus vaccine to the childhood immunization schedule, 21-2-06.