

Dorota Mrożek-Budzyn

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA INFEKCJI JELITOWYCH U DZIECI NA TERENIE WOJEWÓDZTWA MAŁOPOLSKIEGO W ASPEKCIE NOWYCH MOŻLIWOŚCI PROFILAKTYKI ZAKAŻEŃ ROTAWIRUSOWYCH

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF CHILDREN' INTESTINAL INFECTIONS IN MALOPOLSKA VOIVODESHIP REGARDING TO NEW POSSIBILITIES OF ROTAVIRUS PREVENTION

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej,
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum
Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Myślenicach

STRESZCZENIE

Głównym czynnikiem etiologicznym infekcji jelitowych u dzieci są obecnie zakażenia rotawirusowe. W Polsce szczepienia przeciwko zakażeniom rotawirusowym wprowadzono do programu szczepień ochronnych w 2007 roku jako zalecane. Celem pracy było przeprowadzenie analizy epidemiologicznej zakażeń jelitowych u dzieci do lat 2 na terenie województwa małopolskiego, z wstępną oceną populacyjnego wpływu wdrażanych szczepień przeciwko rotawirusom na liczbę zakażeń wywołanych tym patogenem. Dla terenu całego województwa przy zwiększających się wskaźnikach zaszczepienia wzrastała również liczba zgłaszanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej. Przeprowadzona analiza nie potwierdziła populacyjnego wpływu szczepień zalecanych przeciwko rotawirusom na występowanie zakażeń rotawirusowych u najmłodszych dzieci.

Słowa kluczowe: zakażenia rotawirusowe, sytuacja epidemiologiczna, szczepionki przeciwko rotawirusom

ABSTRACT

Rotavirus is the main etiological cause of intestinal infections in children. The voluntary rotavirus vaccines was included to Polish vaccination schedule in 2007. The aim of this study was assessment of epidemiological situation of intestinal infections in children up to two years in Malopolska Voivodeship regarding the population influence of rotavirus vaccinations on the number of rotavirus infections. For entire area included to evaluation, despite the increasing vaccination coverage in children the number of notified rotaviruses infections revealed the rising trend, as well. The results have not showed the population influence of voluntary rotavirus vaccinations on the incidence of intestinal infections in the youngest children.

Key words: rotavirus infections, epidemiological situation, rotavirus vaccines

WSTĘP

Zakażenia jelitowe w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym, objawiające się najczęściej w postaci ostrej biegunki, stanowią poważny problem epidemiologiczny i terapeutyczny. Głównym czynnikiem etiologicznym infekcji jelitowych u dzieci są obecnie zakażenia rotawirusowe. Rotawirusy zakażają prawie wszystkie dzieci przed 5 rokiem życia nawet w krajach rozwiniętych, gdzie poziom higieny jest relatywnie wysoki.

Rotavirus jest częstą przyczyną zakażeń szpitalnych. Szacuje się, że 39% zgonów dzieci do lat 5 na

świecie jest związane z biegunkami. Ze względu na dostęp do prawidłowej terapii nawadniającej umieralność z powodu biegunki rotawirusowej w Europie nie jest wysoka i nie przekracza 200 zgonów rocznie (1).

Infekcje rotawirusowe stanowią nie tylko poważny problem zdrowotny, ale również społeczno - ekonomiczny. Ze względu na wysoką zapadalność koszty leczenia są bardzo wysokie, z czego większość wydatków w państwach europejskich przypada na leczenie zakażeń szpitalnych. Choroba dziecka to nie tylko koszty medyczne, ale często również absencja w pracy jego rodziców (2). Niemożliwe do wyceny jest obniżenie jakości życia i cierpienie chorujących dzieci (3).

Czynnikami etiologicznymi biegunek rotawirusowych u dzieci są w ponad 95% patogeny należące do grupy A, które różnicują się na genotypy P i G. Większość rotawirusowych biegunek u dzieci jest wywołana przez grupę należącą do genotypu G, głównie G1, G2, G3, G4, G5 i G9. Pozostałe genotypy obecnie nie wydają się być patogenne (4,5).

Liczne badania przeprowadzone w przeszłości wskazywały na dużą rolę przeciwciał neutralizujących w zapobieganiu infekcji rotawirusowej (6,7). Dziecko jest rzadko hospitalizowane więcej niż jeden raz z powodu rotawirusowego nieżytu żołądka i jelit (8). Dlatego podjęto próbę opracowania skutecznej i bezpiecznej szczepionki, która powodowałaby odpowiedź immunologiczną w postaci ochronnego miana przeciwciał przeciwko zakażeniom rotawirusowym.

Pierwsza szczepionka rotawirusowa została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych w 1998 r. Po podaniu 1,5 mln dawek tej szczepionki u 15 zaszczepionych dzieci wystąpiło wgłobienie jelita. W związku z tym faktem producent dobrowolnie wycofał się z dalszej dystrybucji szczepionki. Dlatego przeprowadzono szeroko zakrojone badania nad dwiema nowymi szczepionkami rotawirusowymi: monowalentną szczepionką Rotarix oraz pięciowalentną szczepionką RotaTeq. Obydwie szczepionki zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej w 2006 roku. W wielu państwach europejskich są wykorzystywane do szczepień masowych. W Polsce szczepienia przeciwko zakażeniom rotawirusowym wprowadzono do programu szczepień ochronnych w 2007 roku jako zalecane. Obie szczepionki są zarejestrowane w Polsce i mogą być stosowane na równorzędnych zasadach. Koszty preparatów szczepionkowych w tym przypadku pokrywają rodzice zaszczepionych dzieci.

Celem pracy było przeprowadzenie analizy epidemiologicznej zakażeń jelitowych u dzieci do lat 2 na terenie województwa małopolskiego, z wstępną oceną populacyjnego wpływu wdrażanych szczepień przeciwko rotawirusom na liczbę infekcji wywołanych tym patogenem.

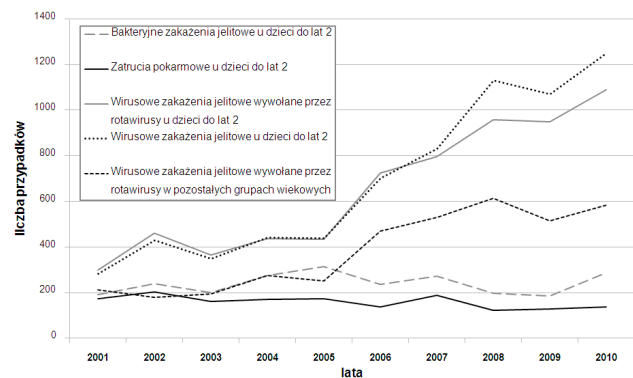
MATERIAŁ I METODY

Do analizy sytuacji epidemiologicznej zakażeń jelitowych wykorzystano dane z rejestrów zachorowań, obejmujących lata 2001-2010, będących w posiadaniu inspekcji sanitarnej w poszczególnych powiatach województwa małopolskiego. Analizę stanu zaszczepienia dzieci przeciwko rotawirusom przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z rocznych druków sprawozdawczych MZ-54 dla powiatów Małopolski, za okres 2007 - 2010 roku.

Analiza statystyczna obejmowała porównanie tendencji występowania nowych przypadków zakażeń jelitowych i zatruc pokarmowych u dzieci do lat 2 na terenie województwa małopolskiego w latach 2001-2010 oraz tendencji rejestrowanych infekcji rotawirusowych, w porównaniu do liczby niemowląt zaszczepionych przeciwko tym zakażeniom w roku sprawozdawczym.

WYNIKI

W skład województwa małopolskiego wchodzi 19 powiatów, z których pochodzą dane zaprezentowane poniżej. Liczba zgłaszanych zatruc pokarmowych u dzieci do lat 2 utrzymuje się w ciągu ostatnich 10 lat na podobnym niskim poziomie z niewielką tendencją spadkową, nie przekraczając 200 przypadków rocznie. Nieco mniej stabilną tendencję zachorowań można zaobserwować w odniesieniu do bakteryjnych zakażeń jelitowych w tej samej grupie wieku. Najwyższą liczbę zgłoszonych przypadków odnotowano w 2005 r. i 2010 r. (około 300 zachorowań rocznie). Natomiast wyraźna tendencja wzrostowa występuje w przypadku wirusowych zakażeń jelitowych u dzieci, a w odniesieniu do zakażeń o etiologii rotawirusowej tendencja ta dotyczy zarówno najmłodszych dzieci, jak i pozostałych grup wieku, przy czym u dzieci do lat 2 rejestrowanych jest około 3 razy więcej przypadków w porównaniu z pozostałą populacją osób narażonych na zakażenie (ryc. 1).

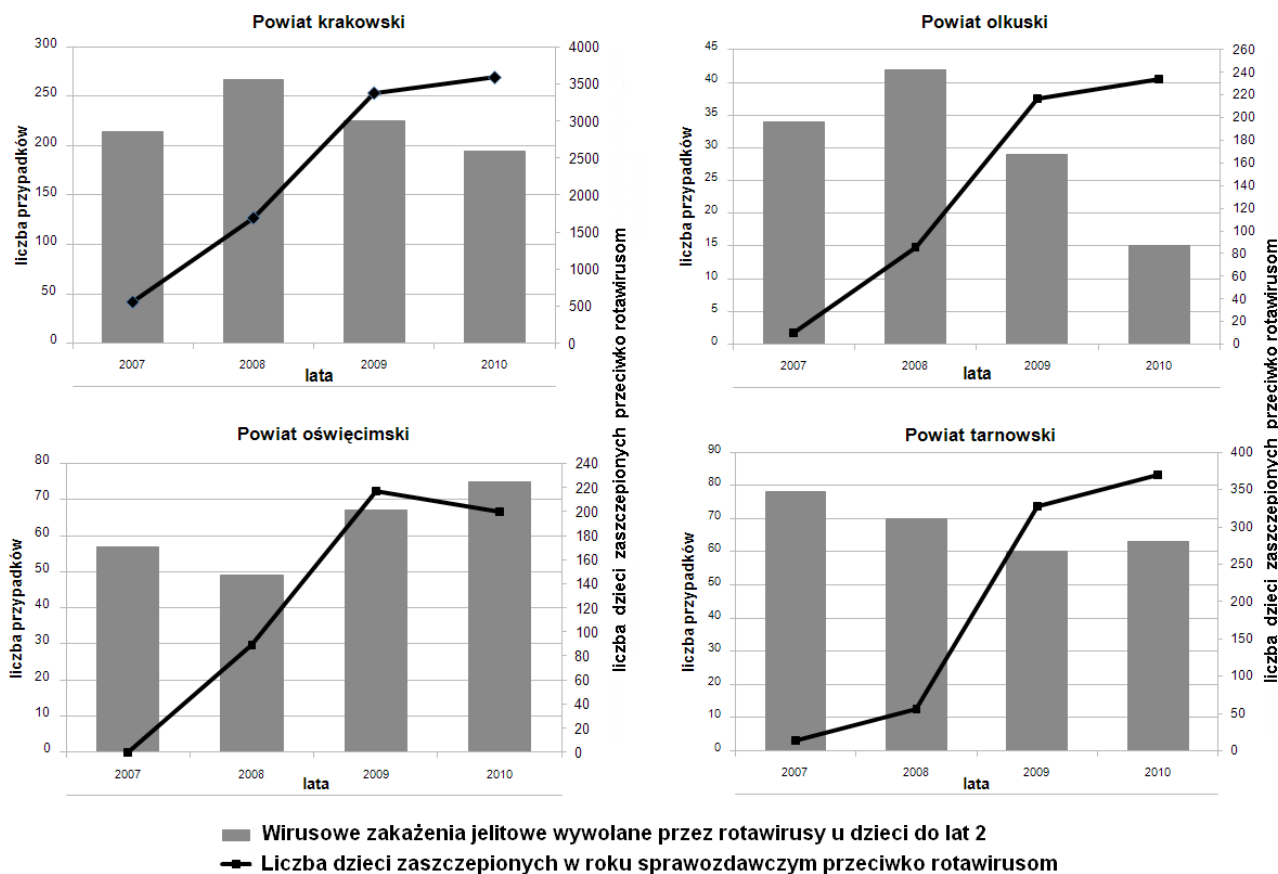


Ryc. 1. Liczba zarejestrowanych przypadków zakażeń jelitowych i zatruc pokarmowych na terenie województwa małopolskiego w latach 2001 – 2010

Fig. 1. The number of notified infections and intoxications in Malopolska Voivodeship in 2001 – 2010

Szczepienia przeciwko zakażeniom rotawirusowym zaczęto stosować w 2007 roku, przy czym liczba dzieci zaszczepionych w kolejnych latach sprawozdawczych wyraźnie wzrastała dając odpowiednio wyniki:

- 2007 rok – 684 dzieci,
- 2008 rok – 2365,

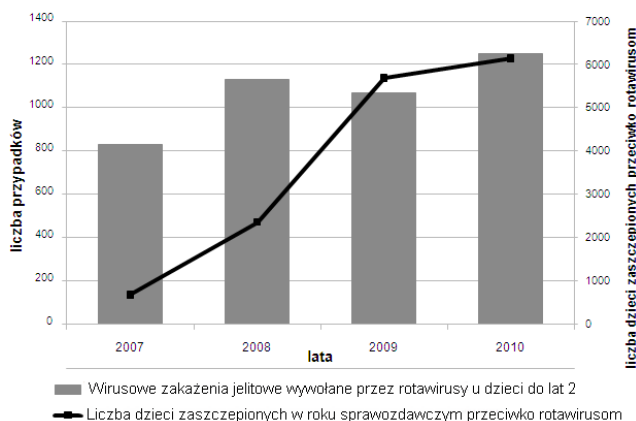


Ryc. 2. Liczba zarejestrowanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej u dzieci do lat 2 na tle trendu liczby niemowląt zaszczepionych w roku sprawozdawczym. Dane dla wybranych powiatów

Fig. 2. The number of rotavirus intestinal infections in children up to 2 years regarding the trend of vaccination coverage. The data for selected districts of Malopolska Voivodeship

- 2009 rok – 5695, co stanowiło 16% dzieci w pierwszym roku życia,
- 2010 rok – 6144 dzieci, co stanowiło 17,5% dzieci w pierwszym roku życia.

Tendencja liczby zarejestrowanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej u dzieci do lat 2 w stosunku do tendencji liczby dzieci zaszczepionych kształtowała się różnie w poszczególnych powiatach województwa. W większości powiatów w analizowanym okresie utrzymywała się tendencja wzrostowa realizacji szczepień przy zróżnicowanej tendencji liczby zakażeń rotawirusowych. W niektórych powiatach tendencja wzrostowa szczepień uległa w 2010 roku zahamowaniu (ryc. 2). Dla całego województwa małopolskiego analizowane tendencje wykazywały charakter wzrostowy – przy zwiększającej się populacji dzieci zaszczepionych wzrastała również liczba zgłaszanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej (ryc. 3).



Ryc. 3. Liczba zarejestrowanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej u dzieci do lat 2 na tle trendu liczby niemowląt zaszczepionych w roku sprawozdawczym. Dane dla województwa małopolskiego

Fig. 3. The number of rotavirus intestinal infections in children up to 2 years regarding the trend of vaccination coverage. The data for Malopolska Voivodeship

DYSKUSJA

Prezentowane powyżej dane świadczą o narastającym udziale zakażeń rotawirusowych wśród infekcji jelitowych u najmłodszych dzieci oraz o wysokiej akceptacji szczepień przeciwko rotawirusom. Już ponad 17% niemowląt jest poddawanych tym szczepieniom mimo, że są one stosunkowo drogie. Nie znaczy to jednak, że szczepienia te nie budzą żadnych kontrowersji. Szczepionki mają różny skład, różnią się schematami szczepień, a mimo to na podstawie wyników badań przedrejestracyjnych wydają się wykazywać taką samą skuteczność.

Szczepionka Rotarix jest pierwszą szczepionką zawierającą ludzki rotawirus. W państwach europejskich, w których były przeprowadzone badania, 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. Szczepienie podstawowe składa się z dwóch dawek. Pierwszą można podać od 6 tygodnia życia. Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie. Dwudawkowy schemat szczepienia należy zakończyć przed 24 tygodniem życia dziecka, ale najlepiej aby został ukończony przed 16 tygodniem życia. Oceniono, że Rotarix nie powoduje wzrostu występowania wgłobienia jelita (9, 10).

W wyniku badań nad reasortantami szczepów ludzkich i szczepów bydłowych rotawirusów opracowano szczepionkę RotaTeq zawierającą 4 szczepy ludzkie (G1 – G4) i jeden szczep bydłowy – P1. Schemat uodpornienia przewiduje trzy dawki szczepionki podawane w odstępach czterotygodniowych. Schemat szczepienia podstawowego powinien być ukończony do 26 tygodnia życia. 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. W badaniach przeprowadzonych w wybranych państwach europejskich szczepionka przyczyniła się do redukcji hospitalizacji i korzystania z konsultacji lekarskich (nie powodowała wzrostu liczby wgłobień jelita). W dwa lata po ukończeniu schematu szczepień hospitalizacja z powodu infekcji rotawirusowych G1, G2, G3 i G4 uległa redukcji o 94,5%. Liczba dzieci z ciężkim przebiegiem choroby uległa zmniejszeniu o 98% (11, 12, 13).

Przytoczona krótka charakterystyka szczepionek potwierdza, iż ich różnorodność może być podstawą do stawiania przez lekarzy istotnych pytań co do wyboru preparatu, który jest najbardziej odpowiedni dla populacji dzieci zamieszkujących na terenie Polski. Lekarze

mają dostęp głównie do informacji marketingowych firm farmaceutycznych lub zagranicznych badań, które opierają się na wynikach dotyczących jednego rodzaju preparatu. Na podstawie tych informacji należy podjąć decyzję, którą szczepionkę zalecać dzieciom. W Polsce brak jest niezależnych badań dotyczących skuteczności szczepień przeciwko rotawirusom w odniesieniu do populacji dziecięcej zamieszkującej w naszym kraju. Ponadto brak jest dokładnych danych epidemiologicznych na temat zapadalności na biegunki u dzieci do lat 2, chociaż ich zgłaszanie jest obowiązkiem ustawowym lekarzy (14). Dlatego dysponując jedynie danymi zgromadzonymi na podstawie biernego nadzoru nie będzie możliwa ocena wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na sytuację epidemiologiczną zachorowań. Potwierdzają to wyniki przytoczonej analizy dla terenu województwa małopolskiego. Na podstawie dostępnych danych, które obejmują w 98% zgłoszenia hospitalizowanych przypadków zakażeń jelitowych o etiologii rotawirusowej u najmłodszych dzieci można zaobserwować zróżnicowane zachowanie się tendencji szczepień w stosunku do tendencji zachorowań w poszczególnych powiatach Małopolski. W jednych powiatach można byłoby upatrywać pewnych pozytywnych relacji między narastającym odsetkiem zaszczepionych dzieci i malejącą w tym samym czasie liczbą hospitalizowanych przypadków infekcji rotawirusowych. Jednak w wielu powiatach relacje te przedstawiają się zupełnie odwrotnie, dając dla całego województwa porównywalną tendencję narastającą zarówno dla szczepień, jak i dla zachorowań, czyli efekt inny niż można byłoby oczekiwać po kilku latach od rozpoczęcia szczepień przeciwko rotawirusom.

Przyczyn takiej sytuacji należy upatrywać w zbyt niskiej czułości nadzoru nad zakażeniami jelitowymi u dzieci do lat 2, która być może ulega w ostatnich latach poprawie, dając w pewnych powiatach informację o zwiększonej liczbie zachorowań mimo stosunkowo wysokiego odsetka zaszczepionych dzieci. Jednakże taka sytuacja może być również spowodowana zbyt niską skutecznością szczepień, które przy uzyskanym wskaźniku zaszczepienia nie mają jeszcze wpływu na sytuację epidemiologiczną hospitalizowanych infekcji jelitowych o etiologii rotawirusowej. Dodatkowym problemem jest niemożność oceny wpływu szczepień na występowanie przypadków leczonych ambulatoryjnie ze względu na brak zgłoszeń tego rodzaju zachorowań. Brak jednoznacznych odpowiedzi na wiele stawianych pytań może mieć praktyczne przełożenie na słabnące wskaźniki zaszczepienia przeciwko rotawirusom. W niektórych powiatach województwa małopolskiego występują już pierwsze sygnały, iż po pierwszych latach narastającego zainteresowania tymi szczepieniami, zaczyna się ono powoli obniżać, chociaż tendencja

wskaźników zaszczepienia niemowląt przeciwko rotawirusom dla całego województwa małopolskiego ma nadal charakter rosnący. Przytoczona opisowa analiza epidemiologiczna szczepień oraz zachorowań na infekcje rotawirusowe u najmłodszych dzieci stanowi podstawę do generowania kolejnych pytań i hipotez, które mogłyby być wyjaśnione w oparciu o badania analityczne mające na celu:

1. Określenie skuteczności klinicznej szczepień przeciwko rotawirusom w zapobieganiu najcięższym przypadkom infekcji jelitowych o etiologii rotawirusowej, wymagających hospitalizacji.
2. Ustalenie wpływu szczepień przeciwko rotawirusom na występowanie w populacji dziecięcej biegunki leczonej ambulatoryjnie.
3. Określenie związku szczepień przeciwko rotawirusom z występowaniem niepożądanych odczynów poszczepiennych.
4. W odniesieniu do wymienionych powyżej celów porównanie działania szczepionki Rotarix i RotaTeq.
5. Określenie czułości biernego nadzoru epidemiologicznego nad biegunkami o etiologii infekcyjnej lub nieokreślonej u dzieci do lat 2.

Ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko rotawirusom ułatwi argumentację podczas informowania rodziców o potrzebie szczepień. Określenie działania obu szczepionek ułatwi podejmowanie decyzji o ich zalecaniu co do wyboru preparatu, który ma lepsze działanie w uodpornieniu populacji dziecięcej w Polsce.

Jeżeli badania potwierdziłyby taką samą skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki monowalentnej i pięciowalentnej, to w zaleceniach istotnym kryterium pozostałaby kwestia ceny i schematu dawkowania preparatu (15). Tego rodzaju wyniki, potwierdzone w badaniach niezależnych od firm farmaceutycznych, stanowią ważną informację dla osób decydujących o wyborze szczepionki.

Wyniki dotyczące czułości nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami jelitowymi u dzieci do lat 2 dałyby możliwość szacowania zapadalności na te choroby w oparciu o dane dostępne w rejestrach inspekcji sanitarnej. Jeżeli czułość okazałaby się bardzo niska może to stanowić argumentację do zmiany systemu rejestracji przypadków lub całkowitej rezygnacji z prowadzenia nieskutecznego nadzoru.

PODSUMOWANIE

Osiągane do tej pory kilkunastoprocentowe wskaźniki zaszczepienia niemowląt przeciwko rotawirusom nie wykazują pozytywnego wpływu na występowanie

zakażeń jelitowych o tej etiologii na terenie województwa małopolskiego. Prawdopodobnie poprzez szczepienia zalecane, realizowane na zbyt niskim poziomie, nie będzie możliwe uzyskanie znaczących efektów populacyjnych szczepień. Dlatego w przyszłości będą konieczne decyzje o wprowadzeniu masowych szczepień przeciwko rotawirusom. Niezależne wyniki badań o ich skuteczności mogłyby być przydatne w tym procesie decyzyjnym.

PIŚMIENNICTWO

1. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, i in. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S7-11.
2. Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, i in. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr* 2009; 6:9-11.
3. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, i in. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195(Suppl 1):S36-44.
4. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, i in. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005; 192(Suppl 1):S146-59.
5. Szczepaniak Z, Jarząbek Z. Rotawirusy i ich rola w stanach biegunkowych. *Post Mikrobiol* 1997; 36:167-84.
6. Velázquez FR, Matson DO, Guerrero ML, i in. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182(6):1602-9.
7. Korycka M. Szczepionki rotawirusowe. *Przeegl Epidemiol* 2002; 56(1):115-12.
8. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, i in. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006; 368(9532):323-32.
9. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, i in. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10):937-43.
10. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, i in. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22(21-22):2836-42.
11. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, i in. Sustained Efficacy of the Pentavalent Rotavirus Vaccine, RV5, up to 3.1 Years Following the Last Dose of Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(10):957-63.
12. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, i in. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics* 2010; 125(2):e199-207.
13. Korycka M. Szczepionka przeciwko zakażeniu rotawirusami w: *Wakcynologia* red. W. Magdzik, D. Narusiewicz-Lesiuk, A. Zieliński. Bielsko-Biała: α-medica press 2005, 436-438.
14. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz. U. z dnia 30 grudnia 2008 r.)

15. Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics* 2008; 122(2): e504-10.

Otrzymano: 21.06.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 23.08.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr Dorota Mrozek-Budzyn

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków

tel. 48 12 423 10 03

e-mail: dorota.mrozek-budzyn@uj.edu.pl