

## ROTAVIRUSNI GASTROENTERITIS: EPIDEMIOLOGIJA I CIJEPLJENJE

MAJA VRDOLJAK<sup>1</sup>, GORAN TEŠOVIĆ<sup>1,2</sup>

*Rotavirus je najvažniji uzročnik akutnog gastroenteritisa u djece mlađe od 5 godina u svijetu, s milijunima oboljelih svake godine, visokim mortalitetom u nerazvijenim zemljama te velikim troškovima zdravstvene skrbi. Rotaviruse karakterizira velika raznovrsnost genotipova čija se distribucija mijenja ovisno o sezoni, a pokazuje i veliku geografsku raznolikost. Infekcija jednim genotipom štiti od teških oblika infekcije drugim genotipovima, a na tom načelu temelji se i djelovanje rotavirusnih cjepiva. Najbolji način zaštite od RV infekcije je cijepljenje. Trenutno su od strane Svjetske zdravstvene organizacije preporučena dva cjepiva: monovalentno, koja sadržava atenuirani humani G1P[8] soj, i pentavalentno reasortno humano-bovino cjepivo (G1-G4 i P[8]). Brojne studije pokazale su visoku učinkovitost i jednog i drugog cjepiva u prevenciji teškog rotavirusnog gastroenteritisa te su mnoge zemlje uvele cjepivo u svoj nacionalni imunizacijski program. U Republici Hrvatskoj rotavirusno cjepivo predviđeno je samo za djecu pod povećanim rizikom. Prije uvođenja cjepiva u kalendar cijepljenja potrebno je poznavati epidemiologiju bolesti, uključujući i podatke o geografskoj, sezonskoj i dobnjoj distribuciji genotipova, što će nam pokazati nedavno provedena nacionalna studija.*

Deskriptori: ROTAVIRUS, GASTROENTERITIS, GENOTIP, ROTAVIRUSNA CJEPIVA

Rotavirus (RV) je najvažniji uzročnik infektivnog proljeva u djece mlađe od 5 godina, s više od 140 milijuna epizoda godišnje u svijetu (1). Odgovoran je također za najveći broj teških oblika akutnog gastroenteritisa (AGE) (10-12 milijuna godišnje), većinom u nerazvijenim zemljama (2). Gotovo svako dijete preboli prvu RV infekciju u prvih nekoliko godina života. U ne-

razvijenim zemljama čak 80% primoinfekcija dogodi se u dojenačkoj dobi, s prosječnom dobi 6-9 mjeseci, dok je u razvijenim zemljama prva infekcija često odgođena do 2.-5. godine života. Ipak, i u razvijenim zemljama najveći broj primoinfekcija (oko 65%) otpada na dojenačku dob (3).

Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) RV je 2013. godine uzrokovao 215 tisuća smrtnih slučajeva u djece mlađe od 5 godina, što predstavlja 3,4% ukupnog mortaliteta u toj dobi. Na samo četiri zemlje - Indija, Nigerija, Pakistan i Demokratska Republika Kongo, otpada gotovo 50% mortaliteta zbog RV AGE (4).

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb  
<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:  
Maja Vrdoljak, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska 8  
E-mail: maja.vrdoljak4@gmail.com

Premda je smrtnost od RV infekcija u razvijenim zemljama iznimno niska zbog dobre dostupnosti medicinske skrbi, RV i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i troškova u zdravstvu. Na primjer, u Sjedinjenim Američkim Državama izračunato je da troškovi zbog RV AGE godišnje iznose 1 milijardu američkih dolara (5). U Europi je prije uvođenja cjepiva RV uzrokovao 230 smrtnih slučajeva godišnje, 87.000 hospitalizacija djece mlađe od 5 godina, 700.000 posjeta ambulantnim službama i čak 2,8 milijuna epizoda AGE liječenih kod kuće svake godine (6).

Smrtnost zbog AGE, uključujući i RV AGE, i prije uvođenja cjepiva protiv RV gotovo se prepolovila zahvaljujući boljim higijenskim uvjetima, boljoj dostupnosti zdravstvene zaštite i primjeni oralnih rehidracijskih otopina (ORO). Međutim, nije primijećen značajniji utjecaj na incidenciju bolesti, kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama (7). Stoga su razvoj i implementacija RV cjepiva postavljeni kao jedan od svjetskih javnozdravstvenih prioriteta (8).

#### VIROLOGIJA

Rotavirusi su klasificirani kao rod unutar porodice Reoviridae. Postoji 8 vrsta RV, označenih slovima A do H. RV A uzrokuje više od 90% RV infekcija u ljudi. Virusni genom sastoji se od 11 dijelova dvostruke RNA uzvojnice koji kodiraju 6 strukturnih virusnih proteina (VP) i 5 ili 6 ne-strukturnih proteina (9). VP7 i VP4, proteini vanjske ovojnice, induciraju stvaranje neutralizirajućih protutijela i smatraju se najvažnijima za razvoj zaštitne imunosti protiv RV infekcije (10). Postoji najmanje 12 različitih VP7 antigena (tzv. G-tipovi) i 15 VP4 antigena (tzv. P-tipovi), s brojnim kombinacijama, na čemu se temelji sustav tipizacije RV. Premda postoje brojne GP kombinacije, genotipovi G1, G3 i G4 u kombinaciji s P[8] i G2 povezan s P[4] uzrokuju gotovo 90% svih RV infek-

cija u svijetu. Međutim, distribucija RV genotipova pokazuje značajne geografske razlike. Primjerice, G1P[8] odgovoran je za više od 70% RV AGE u Sjevernoj Americi, Europi i Australiji, dok je u Južnoj Americi i Aziji zastupljen samo s 30%, a u Africi s 23% (11). Osim navedenih interkontinentalnih, postoje razlike u distribuciji genotipova između pojedinih zemalja u istoj regiji te čak i unutar iste zemlje, kao i značajne razlike u dominaciji pojedinih genotipova od sezone do sezone (12). Poznato je da je u slabije razvijenim zemljama veća raznolikost GP kombinacija, a češće su i infekcije s "neobičajenim" RV genotipovima (npr. G5, G8, G10, G12) (13). Nadalje, pojavljuju se i novi genotipovi, vjerojatno kao posljedica rekombinacije između pojedinih humanih, odnosno humanih i životinjskih RV (14). Najbolji primjer je brzo širenje G9 genotipa koji se od pojave u Indiji 1993. godine proširio diljem svijeta, ne samo u tropskim područjima, nego i u umjerenim klimatskim zonama te postao peti najčešći RV genotip (nakon G1-G4), uzrokujući oko 4% svih RV AGE (15, 16). Drugi rijetki genotipovi koji se sve više prijavljuju u posljednje vrijeme su G5, G8 i G12 (11).

Prije uvođenja RV cjepiva nužno je poznavati cirkulirajuće RV genotipove - njihovu distribuciju i sezonske promjene, kao i udio RV genotipova koji nisu sadržani u cjepivima, kako bi se mogla optimizirati strategija kontrole RV AGE (17).

#### KLINIČKA SLIKA

Klinička prezentacija RV infekcije uključuje vrućicu, povraćanje i/ili proljev različite težine te se uglavnom na temelju simptoma ne može razlučiti od AGE druge etiologije. Poznato je da je u usporedbi s drugim uzročnicima RV češće povezan s težim kliničkim tijekom, dovodeći do dehidracije, elektrolitskog disbalansa, hipovolemijskog šoka te u nekim slučajevima i smrti (18). Težina epizoda, međutim, varira od sasvim blagog proljeva kratkog trajanja,

do teških AGE koji ugrožavaju život. Premda prvi RV AGE može biti asimptomatski, posebno ako se radi o maloj dojenčadi s još prisutnim majčnim protutijelima, u pravilu je prva RV infekcija najtežeg tijeka, a svaka sljedeća je, zbog stečenih protutijela, manje ozbiljna ili čak asimptomatska. Prva RV infekcija osigurava 77% zaštite od sljedećih RV infekcija, a dvije RV infekcije (simptomatske ili asimptomatske) su 100% učinkovite u prevenciji umjerenih teških ili teških oblika RV AGE uzrokovanih bilo kojim genotipom (19). Na isti način se objašnjava činjenica da su u odrasloj dobi RV infekcije uglavnom asimptomatske ili blage, te su uzrokom samo 3-5% svih hospitalizacija zbog AGE (20).

Osim prethodne RV infekcije, na težinu kliničke slike utječu i brojni drugi faktori: npr. uhranjenost ili stanje imunosti. Osobe s prirođenim imunodeficiencijama, transplantiranom koštanom srži ili transplantiranim solidnim organom imaju veći rizik za teške i prolongirane RV infekcije, a dulje i izlučuju RV u okolinu (21).

### Liječenje

Trenutno nema specifične terapije RV AGE. Liječenje je simptomatsko i sastoji se od nadomjeska tekućine i elektrolita. Kad god je moguće preporuča se upotreba ORS-a smanjene osmolarnosti koji je pokazao bolju učinkovitost u odnosu na prethodne ORS formulacije. Parenteralna rehidracija trebala bi biti rezervirana samo za bolesnike koji su teško dehidrirani, poremećene svijesti ili ne toleriraju peroralni unos. Bitno je što prije započeti adekvatan enteralni unos jer ORS i parenteralni pripravci imaju nisku kalorijsku vrijednost (20).

### RV CJEPIVA

#### Razvoj cjepiva i opća načela

S obzirom da higijenske mjere i poboljšanje medicinske skrbi nisu značajno smanjili incidenciju RV AGE, a speci-

fično liječenje ne postoji, razvoj cjepiva protiv RV bio je logičan korak u pokušaju kontrole bolesti. Radi se o živim atenuiranim cjepivima koja se primjenjuju oralno, umnažaju se u crijevima i na taj način imitiraju prirodnu asimptomatsku infekciju divljim RV sojem. Zaštitna imunost nakon RV cjepiva temelji se na već spomenutom načelu da je svaka sljedeća RV infekcija blaža od prethodne ili asimptomatska (19). To je zato što imunosni odgovor nakon RV infekcije ili cjepiva nije samo homotipan, odnosno usmjeren na specifičan genotip koji je uzrokovao infekciju ili je sadržan u cjepivu, nego i heterotipan, tj. štiti i od infekcija drugim RV genotipovima (22).

Prva eksperimentalna RV cjepiva bila su monovalentna - atenuirani bovini (RIT 4237 i WC3), odnosno rezus (P[3]G3) RV koji su imali sposobnost inficiranja ljudi i umnažanja u crijevima, s varijabilnom razinom postignute zaštitne imunosti. Premda je razvoj RV cjepiva krenuo u drugom smjeru - prema humanim sojevima, zahvaljujući prvim animalnim cjepivima i ranim studijama iz 1980-ih, postavljena su opća načela cijepjenja protiv RV: (23)

- Cjepivom inducirana zaštitna imunost štiti prvenstveno od teških oblika RV AGE.
- RV cjepiva moraju se primijeniti s puferom jer solna kiselina u želucu može inaktivirati cjepni RV i smanjiti učinkovitost cjepiva.
- Prehrana majčnim mlijekom ne smanjuje učinkovitost cjepiva, premda majčino mlijeko sadržava imunoglobulin A usmjeren protiv RV.
- Istovremena primjena RV cjepiva s oralnim cjepivom protiv poliovirusa (OPV) može smanjiti imunogenost RV cjepiva.

Nakon animalnih RV cjepiva, sljedeći korak u razvoju bilo je polivalentno reasortno, humano-rezus RV cje-

pivo RotaShield® (RRV-TV) (Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Marietta, Pennsylvania), licencirano u Sjedinjenim Američkim Državama 1998. godine. Radi se o tetraivalentnom cjepivu koje sadržava tri reasortna RV (humani G1, G2 i G4 i rezus geni) i jedan rezus RV (G3) (24). U kliničkim istraživanjima provedenima u SAD-u, Finskoj i Venezueli, RRV-TV pokazao je visoku učinkovitost u prevenciji teškog RV AGE (80-100%). Međutim, već nakon 9 mjeseci od uključivanja cjepiva u nacionalni imunizacijski program u SAD-u i cijepjenja 600.000 dojenčadi, prijavljen je veći broj slučajeva intususcepcije, najčešće 3-10 dana nakon prve od triju doza cjepiva. Kao posljedica moguće povezanosti RRV-TV s ovom teškom komplikacijom čija je incidencija procijenjena na 1:10.000 cijepljene djece, cjepivo je već sljedeće godine povučeno s tržišta SAD-a te nije dalje istraživano niti licencirano u drugim dijelovima svijeta (25).

#### Trenutno preporučena cjepiva

Dva živa atenuirana oralna cjepiva, monovalentno (RV1; Rotarix®, GlaxoSmithKline) i pentavalentno (RV5, RotaTeq®, Merck) preporučena su od strane SZO-a za univerzalno cijepjenje protiv RV (8).

RV1 je humano cjepivo koje sadržava G1P[8] soj koji je multiplim pasažama na in vitro kulturama izgubio svoju reaktogenost, a zadržao imunogenost. Primjenjuje se u dvije doze. Imunosni odgovor već na prvu dozu je odličan, sa serokonverzijom (IgA) od 90%. Odgovor na drugu dozu može biti inhibiran protutijelima stvorenima nakon prve doze, što je potvrđeno i smanjenim izlučivanjem virusa stolicom (38-60% nakon prve doze vrs. 0-13% nakon druge doze), kao i izostankom "booster" odgovora kod osoba s adekvatnom serokonverzijom nakon prve doze. Zapravo, druga doza ima "catch up" efekt kod po-

jedinaca s izostankom razvoja imunogenog odgovora nakon prve doze (26). Rezultati najveće europske studije o učinkovitosti RV1, u koju je bilo uključeno gotovo 4000 dojenčadi, pokazali su visoku učinkovitost cjepiva, prvenstveno u prevenciji teškog RV AGE (definiran kao ocjena  $\geq 11/20$  koristeći Vesikarijevu ocjensku ljestvicu), koja je iznosila 96% u prvoj RV sezoni, odnosno 86% u drugoj RV sezoni nakon cijepjenja. Kad se promatrala učinkovitost cjepiva u odnosu na genotipove, najveća je zabilježena u prevenciji teškog RV AGE uzrokovanog genotipom sadržanim u cjepivu (G1P[8]), međutim i za druge genotipove učinkovitost je bila iznad 85%. To je bio izvrstan pokazatelj da monovalentno RV cjepivo inducira ne samo homotipnu, nego i heterotipnu zaštitu (27).

RV5 je reasortno humano-bovino (WC3) cjepivo koje sadržava pet atenuiranih virusa: četiri su sastavljena od humanih RV genotipova G1-G4 i bovinog P7[5], a peti sadržava P1A[8] porijekla humanog RV i G6 protein porijekla bovinog RV. Cjepivo se primjenjuje u tri doze, a dosad provedena istraživanja pokazala su visoku imunogenost i nisku reaktogenost. Rezultati europskih studija slični su kao i za RV1: RV5 je najučinkovitiji u prevenciji teškog RV AGE (95%) uzrokovanog genotipovima G1-G4 sadržanima u cjepivu. Međutim, pokazana je i visoka efikasnost u prevenciji teških RV AGE uzrokovanih genotipovima koji nisu sadržani u cjepivu (npr. G9P[8] ili G2P[4]) (28).

Osim gore navedenih istraživanja relevantnih za europske države, provedene su studije učinkovitosti RV1 i RV5 u brojnim zemljama, od ekonomski razvijenih do srednje razvijenih i zemalja u razvoju. Generalno, učinkovitost RV cjepiva veća je u razvijenijim zemljama, najviša u Europi (95%), dok je niža u slabije razvijenim zemljama - u Latinskoj Americi 80-85% te u Africi 50-70%. Međutim, s obzirom na veću učestalost teških oblika RV AGE

i viši mortalitet u nerazvijenim zemljama, RV cjepiva imaju veliki značaj u navedenim područjima unatoč nižoj učinkovitosti (8). Kao mogući razlozi slabije učinkovitosti RV cjepiva u nerazvijenim zemljama navode se interferencija cjepiva s majčinih protutijelima (s obzirom na raniju dob prve RV infekcije u odnosu na razvijene zemlje), kao i istovremena primjena OPV cjepiva (29).

#### Učinkovitost cjepiva u postmarketinškim istraživanjima

Istraživanja o učinkovitosti RV cjepiva nakon implementacije u nacionalni imunizacijski program (NIP) provedena su u brojnim zemljama. Primijećene su slične razlike između ekonomski razvijenih, srednje razvijenih i nerazvijenih zemalja, koje su pokazale i premarketinške studije - učinkovitost cjepiva veća je u ekonomski razvijenijim zemljama (23). Unatoč tomu, u nerazvijenim zemljama uvođenje RV cjepiva u NIP dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta zbog RV AGE. Na primjer, u Meksiku je zabilježeno značajno smanjenje smrtnosti zbog AGE u djece mlađe od 5 godina, najveće u dobi <11 mjeseci (41%) (30).

U Europi, prve postmarketinške studije provedene su u Belgiji i Finskoj. Belgija je prva zemlja Europske Unije u kojoj je RV1 uveden u NIP (od listopada 2006.), s brzim postizanjem cijepnog obuhvata većeg od 90%. Velika studija pokazala je 90%-tnu učinkovitost dviju doza RV1 u prevenciji hospitalizacije zbog RV AGE, najvišu za G1P[8] (95%), a za potpuno heterotipni G2P[4] 85%. Za istaknuti je i visoku učinkovitost cjepiva (86%) i u slučajevima koinfekcije s drugim uzročnicima AGE (31).

U Finskoj je RV5 uveden u NIP u rujnu 2009. godine te je ubrzo postignut cjepni obuhvat 95-97%. U odnosu na razdoblje prije uvođenja RV cjepiva u NIP,

zabilježeno je smanjenje ambulantnih posjeta zbog RV AGE za 81%, dok je broj hospitalizacija zbog RV AGE smanjen za 76%. Zanimljivo je da je smanjenje broja hospitalizacija iznosilo više od 70% za djecu koja su bila iznad dobnih granica za primjenu RV cjepiva, što je upućivalo na moguću indirektnu zaštitu. Ista studija pokazala je i pomak prosječne dobi RV AGE prema starijim dobnim skupinama (32).

U Austriji, gdje je obuhvat RV cijepljenjem 72-74%, zapaženo je smanjenje broja hospitalizacija zbog RV AGE 81-84%. Slično kao i u Finskoj, zapažen je pomak većeg broja slučajeva RV AGE prema starijim dobnim skupinama (33).

Implementacija RV cjepiva u NIP povlači dva važna pitanja. Prvo je već gore spomenuta moguća indirektna zaštita necijepljenih skupina. Brojna istraživanja i izvan Europe, prvenstveno u SAD-u, zabilježila su smanjenje broja slučajeva RV AGE u djece starije od 2 godine. Pretpostavljeni mehanizam takve indirektno zaštite je prekid u cirkulaciji divljih RV zbog primjene cjepiva, ili manje vjerojatno "procjepljivanje" atenuiranim cijepnim virusom koji se izlučuje u stolici (34). U Europi su čak zabilježeni paradoksalni slučajevi kratkotrajnog smanjenja broja slučajeva RV AGE u necijepljene starije djece, nakon čega je uslijedilo povećanje incidencije bolesti u istim dobnim skupinama (32).

Drugo važno pitanje je moguća selekcija RV genotipova koji nisu sadržani u cjepivu. Naime, nakon uvođenja RV cjepiva u NIP nekih zemalja zabilježena je pojava neuobičajenih genotipova, poput G8 ili G12. Međutim, ne može se sigurnošću tvrditi je li to posljedica prirodnih sezonskih i geografskih varijacija ili posljedica utjecaja cjepiva na selekciju rijetkih genotipova. Potrebne su daljnje epidemiološke studije koje će dati odgovor (34).

## Sigurnost licenciranih cjepiva

Dosada provedena istraživanja o sigurnosti RV1 i RV5 pokazala su da nema značajne razlike u incidenciji težih neželjenih reakcija između skupina koje su dobivale RV cjepivo i placebo skupina. Istovremena primjena RV1 ili RV5 s drugim cjepivima uključenima u NIP ne utječe na zaštitni imunostni odgovor na bilo koje od tih cjepiva, s iznimkom OPV-a koji ima inhibitorski efekt ako se primijeni istovremeno s prvom dozom RV1 ili RV5, dok sa sljedećim dozama RV cjepiva navedeni učinak nije primijećen (8). Dojenje ili prematuritet (gestacijska dob <37 tjedana) ne interferiraju s imunostnim odgovorom na RV cjepiva (35).

Provedene su brojne postmarketinške studije o povezanosti RV1 i RV5 s razvojem intususcepcije, s obzirom da je prethodno licencirano cjepivo RRV-TV povučen upravo zbog navedene nuspojave. Istraživanja u Meksiku, SAD-u i Australiji pokazala su da postoji povećan rizik za intususcepciju (1-6 na 100.000 cijepljenih) nakon prve doze RV1 ili RV5, unutar 7 dana od primjene (36-38). Blaže povećan rizik postoji čak unutar 21 dan od primjene cjepiva (38).

Neka istraživanja su pokazala da rizik nije povećan samo nakon prve doze, nego i nakon druge, 37 dok je studija u Brazilu pokazala povećan rizik 1-7 dana samo nakon druge doze (37, 39). U konačnici, zabilježene incidencije intususcepcije u svim provedenim studijama za RV1 i RV5 su 5-10 puta niže od onih povezanih s primjenom RRV-TV.

Zanimljivi su rezultati istraživanja u Njemačkoj koji su pokazali da je rizik od intususcepcije povećan jedino ako je prva doza RV1 ili RV5 primijenjena u dobi većoj od 90 dana (40). Stoga su neki autori predložili da se najviša dob za primjenu prve

doze cjepiva pomakne s dotad preporučanih 16 na 12 tjedana, s ciljem da se minimalizira vjerojatnost intususcepcije (41).

Kontraindikacije za primjenu RV cjepiva su preosjetljivost na bilo koji od sastojaka cjepiva i teška kombinirana imunodeficijencija. Nema dovoljno podataka o učinkovitosti i sigurnosti cjepiva u djece s drugim primarnim i sekundarnim imunodeficijencijama, u djece s malignim hematološkim bolestima, ili kod onih koji su na visokim dozama kortikosteroida. Asimptomatska HIV pozitivna dojenčad može se cijepiti prema kalendaru cijepljenja. Preporuča se odgoditi cijepljenje u djece s akutnim gastroenteritisom. U djece s intususcepcijom u anamnezi ili malformacijom gastrointestinalnog sustava koja bi mogla povećati rizik za intususcepciju (npr. Meckelov divertikul) RV cjepiva se ne preporučuju (8, 23).

## Preporuke o primjeni RV cjepiva

Globalno, najvažnije su preporuke SZO-a (8). Postoje također smjernice koje je izdalo Europsko društvo za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu zajedno s Europskim društvom za pedijatrijske infektivne bolesti (ESPID) 2008. godine, s revizijom 2014. godine (42, 43). Obje smjernice preporučuju cijepljenje sve zdrave dojenčadi protiv RV, dok ga SZO čak ističe kao jedan od svjetskih javnozdravstvenih prioriteta, poglavito u zemljama s visokim mortalitetom od RV AGE. RV1 se primjenjuje u dvije doze, a RV5 u tri doze, s minimalnim razmakom od 4 tjedna između svake doze. Prvu dozu cjepiva trebalo bi primijeniti što ranije, počevši od 6. tjedna života, pa do 12. tjedna. Puna serija cijepljenja (2, odnosno 3 doze) trebala bi biti završena s 24 tjedna života (43). SZO smjernice ponešto se razlikuju od ESPID-ovih u definiranju maksimalne dobi za prvu dozu RV cjepiva. Naime, s obzirom na povećani rizik od intususcepcije u slučaju primjene

prve doze cjepiva nakon 90. dana života u zemljama s niskim mortalitetom od RV AGE prioritet je maksimalno smanjiti vjerojatnost intususcepcije te se preporuča primijeniti prvu dozu do 12. tjedna života (40). S druge strane, u slabije razvijenim zemljama s većim morbiditetom i mortalitetom od RV AGE, korist RV cjepiva puno je veća u odnosu na rizik od intususcepcije, stoga SZO preporuča primjenu prve doze do punih 15 tjedana života.

Oba cjepiva mogu se primjenjivati istovremeno s drugim cjepivima, osim s OPV-om. Dojenčad koja su rođena kao prematurusi cijepi se prema kalendaru cijepjenja, bez korekcije prema gestacijskoj dobi. I SZO i ESPID-ove preporuke slažu se oko već navedenih kontraindikacija i mjera opreza pri cijepjenju.

#### RV CJEPIVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2016. godinu u Republici Hrvatskoj (RH) prijavljen je 13.461 slučaj akutnog enterokolitisa, međutim nema podataka koliki udio čini RV AGE (44). Prema kliničkom iskustvu i malobrojnim do sada poznatim podacima, RV infekcije iz opće populacije, kao i nozokomijalne RV infekcije, predstavljaju značajan javnozdravstveni problem. Cjepivo protiv RV u RH nije uključeno u NIP, a predviđeno je samo za rizične skupine: nedonoščad rođena prije 33 tjedna gestacijske dobi, novorođenčad s prirođenim srčanim manama, novorođenčad s prirođenim bolestima metabolizma, dojenčad s kroničnim bolestima jetre i bubrega i dojenčad s teškim oštećenjima središnjeg živčanog sustava (45). Rezultati nedavno provedene nacionalne studije o RV AGE trebali bi dati uvid u opseg bolesti i težinu kliničke slike, kao i geografsku, sezonsku i dobnu distribuciju genotipova, što će biti od koristi kod procjene potrebe uključivanja RV cjepiva u NIP.

#### Kratice:

AGE - akutni gastroenteritis  
 ESPID - Europsko društvo za pedijatrijske infektivne bolesti (eng. European Society for Pediatric Infectious Diseases)  
 NIP - nacionalni imunizacijski program  
 OPV - oralno polio cjepivo  
 ORO - oralna rehidracijska otopina  
 RH - Republika Hrvatska  
 RRV-TV - rezus-rotavirus tetraivalentno cjepivo  
 RV - Rotavirus  
 RV1 - monovalentno RV cjepivo  
 RV5 - pentavalentno RV cjepivo  
 SAD - Sjedinjene Američke Države  
 SZO - Svjetska zdravstvena organizacija  
 VP - virusni protein

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 565-72.
2. Walker CL, Rudan I, Liu L et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381: 1405-16.
3. Sanderson C, Clark A, Taylor D, Bolanos B. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and region. Report to WHO/IVB, 2011.
4. WHO/IVB. Rotavirus diseases burden estimates, April 2016.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006; 55: 1-16.
6. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 7-11.
7. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003; 81: 197-204.
8. WHO position paper. Rotavirus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013; 88: 49-64.
9. Hu L, Crawford SE, Hyser JM, Estes MK, Prasad BVV. Rotavirus non-structural proteins: Structure and Function. *Current opinion in virology*. 2012; 2: 380-8.
10. Hoshino Y, Kapikian AZ. Classification of rotavirus VP4 and VP7 serotypes. *Arch Virol Suppl*. 1996; 12: 99-111.
11. Santos N, Hoshino 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.
12. Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebuer MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: Serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin* 2011; 7: 523-33.
13. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis*. 2005; 192 (1): 146-59.
14. Martella V, Bányai K, Matthijnsens J, Buonavoglia C, Ciarlet M. Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet Microbiol*. 2010; 140: 246-55.
15. Ramachandran M, Das BK, Vij A, Kumar R, Bhambal SS, Kesari N, Rawat H, Bahl L, Thakur S, Woods PA, Glass RI, Bhan MK, Gentsch JR. Unusual diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 436-9.
16. Ramachandran M, Kirkwood CD, Unicomb L, Cunliffe NA, Ward RL, Bhan MK, Clark HF, Glass RI, Gentsch JR. Molecular characterization of serotype G9 rotavirus strains from a global collection. *Virology* 2000; 278: 436-44.
17. World Health Organization. Vaccine research and development: rotavirus vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 35-40.
18. Coffin SE, Elser J, Marchant C et al. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 584-9.
19. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1022-8.
20. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev*. 2007; 28: 183-91.
21. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58: 1-25.
22. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 11-22.
23. Vesikari T. Rotavirus Vaccine. In: Vesikari T, Van Damme P, editors. *Pediatric Vaccines and Vaccinations*. Cham: Springer International Publishing; 2017; 89.
24. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Pérez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. *J Infect Dis*. 1996; 174 (1): 65-72.
25. Dennehy PH. Rotavirus Vaccines: an Overview. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008; 21: 198-208.
26. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine*. 2004; 22: 2836-42.
27. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007; 370: 1757-63.
28. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354: 23-33.



29. Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current opinion in virology*. 2012; 2: 419-25.
30. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 2010; 362 (4): 299-305.
31. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *The BMJ*. 2012; 345: 4752.
32. 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 RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 739-46.
33. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013; 31: 2686-91.
34. Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 734-48.
35. Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas MJ, Heaton PM, Kuter BJ; REST Study Team. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 656-8.
36. Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C et al. Postmarketing surveillance of intussusception following mass introduction of the attenuated human rotavirus vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 736-44.
37. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's national immunization program. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 1427-34.
38. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014; 370: 503-12.
39. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2283-92.
40. Oberle D, Jenke AC, von Kries R, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014; 57: 234-41.
41. Vesikari T. Intussusception after human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 579-80.
42. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 38-48.
43. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 635-43.
44. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Provedbeni program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod povećanim rizikom od: tuberkuloze, hepatitisa A i B, bjesnoće, žute groznice, kolere, trbušnog tifusa, tetanusa, malarije, streptokokne bolesti, Haemophilus influenzae - invazivne bolesti, meningokokne bolesti, HPV infekcije u 2017. godini.

## Summary

### ROTAVIRUS GASTROENTERITIS: EPIDEMIOLOGY AND VACCINATION

Maja Vrdoljak, Goran Tešović

*Rotavirus is a major cause of acute gastroenteritis in children less than 5 years of age worldwide, with millions of cases every year, high mortality in low income countries and high costs of health care. Rotaviruses are characterized by great diversity of genotypes whose distribution changes depending on the season and geographic area. Infection caused by one genotype protects against severe forms of infection with other genotypes. This principle represents the basis of rotavirus vaccine development. The most effective mode of protection against rotavirus infection is vaccination. There are currently two vaccines recommended by World Health Organization: monovalent vaccine, which contains attenuated human GIP[8] strain, and pentavalent human-bovine reassortant vaccine (G1-G4 and P[8]). Numerous studies have shown high efficacy of both vaccines in prevention of severe rotavirus gastroenteritis. Therefore many countries have introduced the vaccine into their national immunization program. In Croatia, rotavirus vaccines are provided only for children at increased risk. The data on rotavirus epidemiology, including geographic, seasonal and age distribution of genotypes, are necessary before vaccine implementation in the national immunization program. Recently conducted national study will show this important information.*

Descriptors: ROTAVIRUS, GASTROENTERITIS, GENOTYPE, ROTAVIRUS VACCINES