

Rotaviirusenteriit

Karmen Stimmer¹, Kadri Kõivumägi², Matti Maimets²

Rotaviirusenteriit on vaktsiiniga välditav haigus, millesse suremus Euroopa riikides on oluliselt väiksem kui arengumaades. Siiski põhjustab see olulisi vaevusi imikutele ning nende vanematele, kurnab meditsiinüsteemi ning on potentsiaalselt eluohtlik. Rotaviirusenteriidi ennetamiseks on litsentseeritud kaks vaktsiini: monovalentne Rotarix ja pentavalentne RotaTeq.

Mitmed Euroopa riigid on alustanud riiklikku rotaviirusevastast vaktsineerimist ning alates 2014. aasta juulist lisandus pentavalentne rotaviirusvaktsiin Eesti riiklikusse immuniseerimiskavva.

Artikli eesmärk on anda ülevaade rotaviirusinfektsiooni patogeneesist, rotaviirusenteriidist ning profülaktika võimalustest ja vajadusest.

Rotaviirus on *Reoviridae* sugukonda kuuluv RNA-viirus, mida peetakse kõige olulisemaks ägeda enteriidi tekitajaks lastel. Viirus levib kokkupuutel infitseeritud lapse väljaheitega. Maailmas sureb rotaviirusenteriidi (RVE) tagajärjel igal aastal keskmiselt umbes pool miljonit alla 5aastast last. 90% surmajuhtumitest esineb arengumaades (1, 2).

Euroopas diagnoositakse 5aastastel ja noorematel lastel aasta jooksul ligikaudu 36 miljonit RVE-episoodi, haiguse tõttu hospitaliseeritakse aastas üle 87 000 lapse ning hinnanguliselt 700 000 last vajab ambulatoorset arstiabi. Surmajuhtumeid registreeritakse Euroopas keskmiselt 231 juhtu aastas (2). Harvem esineb haigust täiskasvanutel, kuid ohustatud on immuunpuudulikkusega inimesed, kellel võrreldes üldrahvastikuga on komplikatsioonide tekke risk suurem (1).

Alates 2009. aastast on WHO soovitusel alustanud rotaviirusevastast vaktsineerimist rohkem kui 34 riiki üle maailma (4). Ka mitu Euroopa riiki on otsustanud seda teha, näiteks Austria, Belgia, Luksemburg, Soome, Kreeka, Norra ja Suurbritannia (2). Alates 2014. aasta juulist lisandus pentavalentne rotaviirusvaktsiin Eesti riiklikusse immuniseerimiskavva.

Artikli eesmärk on anda ülevaade rotaviirusest, RVEst ning haiguse profülaktika võimalustest ja vajadusest.

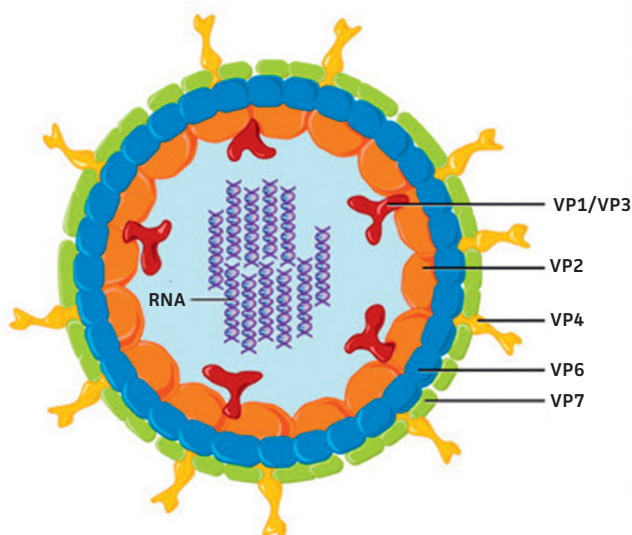
VIIRUS

Rotaviirus on rõngakujuline viirus (ld *rota* 'rõngas, ratas'). Viiruse genoom koosneb 11 kaheaheelalisest RNA segmendist, mis on aluseks kuuetele struktuurvalgule (VP1,

VP2, VP3, VP4, VP6 ja VP7) ja kuuetele mittestruktuurvalgule (NSP1-6). Iga viiruspartikli ümbris koosneb kolmest kihist, mille moodustavad erinevad struktuurvalgud.

Välimise kihi moodustavad VP4 ja VP7. VP4 on oluline viiruse kinnitumiseks peremeesrakule, mängides olulist rolli viiruse tungimisel rakku. Valk VP7, mis moodustab suurema osa välimisest kihist, on aga peamine sihtmärk peremeesorganismi kaitsvatele antikehadele. VP6 moodustab keskmise kihi. VP2 on sisemise kihi peamine komponent, selle sisse jäävad VP1 ja VP3, mis on olulised RNA replikatsioonil (vt joonis 1) (5).

VP7 ja VP4 antigeenide järgi klassifitseeritakse rotaviirused vastavalt G- ja P-genotüüpideks. Inimestele infektsioos-



Joonis 1. Rotaviiruse kolmekihiline ehitus, mis koosneb struktuurvalkudest VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 ja VP7 (5).

Eesti Arst 2015; 94(1):33–36

Saabunud toimetusse: 08.09.2014
Avaldamiseks vastu võetud: 28.10.2014
Avaldatud internetis: 30.01.2015

¹ TÜ arstiteaduskond, ² TÜ arstiteaduskonna infektsioonhaiguste õppetool

Kirjevahetajaautor: Karmen Stimmer
karmen.stimmer@estiarst.ee

Võtmesõnad: rotaviirus, vaktsineerimine, RotaTeq, Rotarix

sete rotaviiruste seas on identifitseeritud vähemalt 12 VP7 antigeeni ja 15 VP4 antigeeni. Viiruseseire alusel on tuvastatud, et 90% inimeste rotaviirusinfektsioonidest maailmas põhjustavad viirusetüved G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] (6).

Regiooniti ja hooajati ringlevad viiruse genotüübid varieeruvad. Eestis aastatel 1989–1992 tehtud uurimuse põhjal olid enam levinud genotüübid G1 (70,9%), G4 (12%), G2 (9,5%) ja G3 (7,6%) (7). Aastatel 2007–2008 korraldatud prospektiivse uuringu põhjal olid Eestis enam levinud tüved G2P[4] (34,7%), G4P[8] (12,9%), G1P[8] ja G9P[8] (mõlemad 4,0%) ning G3P[8] (1,6%) (8).

Erinevatest genotüüpidest lähtudes võib rotaviirusinfektsiooni põdeda elu jooksul mitu korda. Üldjuhul kulgeb kõige raskemalt esmane haigestumine, järgnevad haigusepisoodid mööduvad kergemalt (1).

PATOGENEES

RVE patogenees algab rotaviiruse kinnitumisega enterotsüütidele peensooles. Kinnitumine toimub erinevate siaalhappeid sisaldavate ning mittesisaldavate retseptorimolekulide üksteisele järgneva vastastikmõju kaudu. Seejärel siseneb viirus rakku, kaotab oma välise kapsiidi ning aktiveerib transkriptaasid ja viraalsete makromolekulide sünteesi (9).

Diarröa tekkimises mängivad rolli nii viiruse kui ka viirusekandja poolsed tegurid. Diarröad võivad põhjustada järgmised viraalsed mehhanismid:

- malabsorptsioon, mis tekib enterotsüütide hävitamise tagajärjel;
- hattude isheemia ja närvisüsteemi aktivatsioon, mida põhjustavad infitseeritud epiteelirakust vabanenud vasoaktiivsed ained;
- soole sekretsioon, mida stimuleerib rakusiseselt või -väliselt mõjuv NSP4 (mittestrukturaalne valk, enterotoksiin, sekretsiooni agonist), mis indutseerib Ca²⁺-st sõltuvat raku läbilaskvust (sekretoorne vastus sõltub vanusest) ja vähendab epiteelirakkude terviklikkust (10).

DIAGNOOSIMINE JA RAVI

Arengumaades on laste mediaanvanus esmase rotaviirusinfektsiooni ajal 6–9 kuud ning 80% esmajuhtudest esineb alla 1-aastastel imikutel. Arenenud maades võib esimene RVE-episood esineda alles 2–5aastastel, 65% lastest haigestub siiski

enne 1-aastaseks saamist. 5. eluaastaks on rotaviirusinfektsiooni põdenud 95% lastest (6).

Laste puhul on tüüpilisteks sümptomiteks oksendamine, mitteverine kõhulahtisus (vesine, vahel kollakas), palavik ja kõhuvalu. Tavaliselt tekib haiguse alguses järsku palavik, millele lisandub oksendamine, mis kestab 1–2 päeva. Seejärel tekib vesine kõhulahtisus, mis kaob 3–7 päeva jooksul. Kergematel juhtudel võib infektsioon mööduda asümptomaatilisel, raskematel juhtudel võib kujuneda eluohtlik dehüdratatsioon. Oluline on märgata dehüdratatsiooni sümptomeid nagu vähenenud uriinieritus, tahhükardia, kuivad limaskestad, kapillaaride pikenenud täituvusaeg ja naha vähenenud turgor (1). Täiskasvanutel esinevad sarnased sümptomid, kuid haigus on tavaliselt kergema kuluga (11).

RVE kliiniline leid on sarnane mitmete teiste viirusdiarröadega, seega kinnitatakse diagnoos laboratoorselt väljaheite proovist. Antigeen tuvastatakse üldjuhul ELISA ja immunokromatograafia testidega. Uurimislaborites on laialt kasutatud RT-PCRi (reaalaja polümeraasahelreaktsioon) meetodit (1).

RVE korral spetsiifilist viirusevastast ravi ei ole, oluline on füsioloogilisi funktsioone toetav ja rehüdreeriv ravi.

PROFÜLAKTIKA Rotaviirusvaktsiinid

Litsentseeritud on kaks rotaviirusevastast vaktsiini: pentavalentne rotaviirusvaktsiin (RotaTeq[®]) ja monovalentne rotaviirusvaktsiin (Rotarix[®]).

RotaTeq on valmistatud veise rotaviiruse tüvest, mis on atenueeritud ning kuhu on sisestatud üksikuid geene, mis vastavad lastel kõige enam levinud tüvedele G1, G2, G3, G4 ja P8.41. Kuna veise rotaviiruse tüvi ei replitseeru inimeses nii hästi kui inimese rotaviiruse oma, on viiruse tiiter vaktsiinis suhteliselt kõrge. Samas on tõenäosus, et vaktsineerimise järel esineb vaktsiiniviiruse eritumist, väga väike.

Rotarix on valmistatud inimese atenueeritud rotaviiruse tüvest G1 ning esimese vaktsiiniannuse manustamise järel võib vaktsineeritud isik eritada vähesel määral vaktsiiniviirust. Seepärast peetakse oluliseks, et kaks nädalat pärast vaktsineerimist ei vahetaks lapse mähkmeid immuunpuudulikkusega isik.

Vaktsiinide manustamine

Mõlemat vaktsiini manustatakse suu kaudu, kuid erinevate annustamisskeemide alusel. Vaktsiinil RotaTeq koosneb täielik vaktsinatsioonikuur kolmest annusest, mis manustatakse 4–10nädalaste intervallidega. Esimene annus tuleb manustada 6–12nädalasele imikule ning kõik kolm doosi peavad olema manustatud enne imiku 32nädalaseks saamist.

Vaktsiinil Rotarix koosneb vaktsinatsiooniskeem kahest annusest, mis tuleb manustada vähemalt 4nädalase vahega. Esimene doos tuleb manustada vähemalt 6nädalasele imikule ning vaktsinatsioonikuur lõpetada enne imiku 24nädalaseks saamist. Vaktsiine võib manustada koos kõigi lapsea vaktsiinidega (6).

Vaktsiinide efektiivsus

On leitud, et rotaviirusvaktsiinide efektiivsus, vältimaks hospitaliseerimist, on üle 90% ning vaktsineerimine tagab ka nn karjaimmuunsuse ja seetõttu väheneb ka vaktsiini mittesaanud laste hospitaliseerimine RVE tõttu (1, 12, 13).

Soomes lisati rotaviirusvaktsiin riiklikusse vaktsineerimiskavva 2009. aastal. Aastaks 2011 saavutati vaktsineerimisealiste laste hulgas vaktsiiniga hõlmatus 95–97%. Aastatel 2009–2011 tehtud uuringud näitasid RVE põhjustatud hospitaliseerimiste vähenemist 76% võrra ning RVEga seotud arstikülastuste arvu vähenemist 81% võrra. Jälgiti ka võimaliku asendusfenomeni teket, kuid 2 aasta jooksul ei täheldatud ringlevate rotaviiruse genotüüpide muutust (4).

Vaktsiini manustamine ei anna kogu elu kestvat immuunsust. Samuti ei ole lõplikult selge, millisel määral vaktsiini efektiivsus aastatega väheneb. Hiljuti korraldati juhuslikustatud kontrolluuring, mis tehti pentavalentse rotaviirusvaktsiiniga ja kuhu kaasati uuritavaid 11 riigist. Leiti, et kui esimesel vaktsineerimisjärgsel hooajal oli vaktsiini saanute haigestumus raskesse rotaviirusenteriiti 98% väiksem vaktsiini mittesaanutest, siis järgmisel hooajal oli haigestumus väiksem 88% võrra. Samuti on sellist efektiivsuse vähenemise tendentsi täheldatud monovalentse vaktsiiniga tehtud uuringutes (6).

Vaktsiinide kõrvaltoimed

Rotarixi ja Rotateqi peamiste kõrvaltoimetena on kirjeldatud kõhulahtisust, kõhuvalu, kõhupuhitust, oksendamist, palavikku ja

ärrituvust. Esimene rotaviirusvaktsiin RotaShield, mis tuli turule 1998. aastal, kõrvaldati turult suurema sooletuppumuse ehk invaginatsiooni riski tõttu (1 lisajuht 10 000 vaktsineeritud lapse kohta). Seetõttu on praegu kasutusel olevaid vaktsiine põhjalikult uuritud ka selle riski suhtes (14).

Hiljutises ülevaateuuringus, mis hõlmas 41 uuringut ning 186 263 osalejat, näidati et vaktsiini saanud laste ja platseeborühma vahel ei esinenud vaktsineerimise järel erinevust terviseprobleemide esinemises (15). Samuti ei leitud prof T. Vesikari läbiviidud pentavalentse rotaviirusvaktsiini uuringus, kuhu oli kaasatud ligi 70 000 imikut, statistiliselt olulist erinevust vaktsiini saanud grupi ja platseeborühma terviseprobleemides (16).

Samas on paaris uuringus kirjeldatud imikute invaginatsiooni riski suurenemist 7 päeva jooksul pärast monovalentse rotaviirusvaktsiini esimese annuse manustamist ning neil, keda vaktsineeriti pärast 3kuuseks saamist (17, 18).

WHO hinnangul on kasutuses olevate vaktsiinide puhul risk invaginatsiooniks 1–2 lisajuhtu 100 000 vaktsineeritud lapse kohta. See on kümme korda väiksem risk kui turult eemaldatud vaktsiinil RotaShield ning tänapäevaste vaktsiinide kasutamisest saadav kasu ületab olulisel määral võimaliku riski (4, 6).

Vaatamata minimaalsele riskile on oluline osata invaginatsiooni ära tunda. Esimeseks invaginatsiooni tunnuseks võib olla äkiline episoodiline nutt, mis kordub iga 15–20 minuti järel. Nutuepisoodide sagedus ja kestus suureneb aja jooksul. Kaasneda võib verine ja limane väljaheide, oksendamine, kõhus olev palpeeritav mass ja letargia, diarröa, kõhukinnisus ja palavik (19).

OLUKORD EESTIS

Aastatel 2006–2013 registreeriti Eestis 892–2287 rotaviirusinfektsiooni aastas ehk 75–170 juhtu 100 000 inimese kohta. Rotaviirusnakkus moodustas 23–38% kõikidest registreeritud soolenakkustest ning haiglaravi vajas 75–91% haigestunud lastest. Võrreldes Euroopa keskmisega on Eestis hospitaliseerimine RVE tõttu kuni neli korda sagedasem (20). Kõige sagedamini nakatusid kuni 5 aasta vanused lapsed ja haigestumise kõrgperiood esines märtsist maini (21).

Pentavalentne rotaviirusvaktsiin lisandus Eesti riiklikku vaktsineerimiskavva 2014. aasta juulis. Tuginedes teiste riikide kogemusele ning vaktsiini efektiivsust uurinud

töödele võib eeldada, et riiklik rotaviirusvastane vaksineerimine hoiab aastase sünnikohordi kohta laste esimesel viiel eluaastal hinnanguliselt ära 2600 kerget, 1800 mõõdukat ja 950 rasket RVE-juhtu. Rotaviirusvaktsiini lisamise riiklikusse vaksineerimiskavasse ei saavutata küll riigi seisukohast rahalist kokkuhoidu, kuid see annab võidu väikelaste elukvaliteedis ning vähendab surmajuhtude tõenäosust (20).

KOKKUVÕTE

Rotaviirus põhjustab rotaviirusenteriiti, millesse suremus Euroopa riikides on oluliselt väiksem kui arengumaades, kuid mis siiski põhjustab olulisi vaevusi imikutele ning nende vanematele, kurnab meditsiinisüsteemi ning on potentsiaalselt eluohtlik.

Kuigi regiooni ja hooajati tsirkuleerivad rotaviiruse genotüübid varieeruvad, on välja töötatud ja litsentseeritud RVE ennetamiseks kaks vaktsiini: monovalentne Rotarix ja pentavalentne RotaTeq. Mitmed ulatuslikud uuringud on tõestanud mõlema vaktsiini efektiivsust ja ohutust ägeda RVE preventsionis.

Kuna varem väljatöötatud vaktsiin RotaShield kõrvaldati turult suurema invaginatsiooniriski tõttu, on praegu kasutusel olevaid vaktsiine põhjalikult uuritud selle riski suhtes. Erinevate uuringute andmetel on tõestatud, et invaginatsiooni risk on niivõrd väike, et vaksineerimisest saadav tulu ületab oluliselt seda riski.

Alates 2014 juulist kuulub pentavalentne rotaviirusvaktsiin Eesti riiklikusse immuniseerimiskavasse. Arvestades rotaviirusvaktsiinide efektiivsust RVE preventsionis ning teiste Euroopa riikide kogemust, võib oodata, et riiklik immuniseerimine aitab järgneva paari aasta jooksul olulisel määral vähendada rotaviirusinfektsiooni haigestumist Eestis.

SUMMARY

Rotaviral enteritis

Karmen Stimmer¹, Kadri Kõivumägi², Matti Maimets²

Rotaviral enteritis (RVE) is a vaccine-preventable disease that causes discomfort in children and their parents and imposes additional stress on the medical system.

The mortality of RVE is much lower in European countries than in the developing

world. However, in some cases rotavirus infection may lead to severe dehydration and fatal outcome.

To prevent RVE, there are two licensed vaccines: monovalent Rotarix and pentavalent RotaTeq. In Europe, as of February 2014, Austria, Belgium, Luxembourg, Finland, Greece, Norway and the United Kingdom have implemented universal rotavirus vaccination.

In July 2014 universal vaccination of infants was implemented in Estonia.

This article provides an overview of the pathogenesis and clinical course of rotaviral enteritis, and available prophylaxis.

KIRJANDUS

- Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ* 2013;347:f7204.
- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:136–41.
- Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis* 2014;14:416–25.
- Huppertz HI, Borte M, Schuster V, et al. Report of the Third European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination: Progress in rotavirus universal mass vaccination in Europe. *Vaccine* 2014;32:4243–8.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Rotavirus. 2010. <http://www.niaid.nih.gov/topics/rotavirus/Pages/rotavirusillustration.aspx>.
- WHO. Position Paper. <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/> 2013.
- Ginevskaya VA, Amitina NN, Ereemeeva TP, et al. Electropherotypes and serotypes of human rotavirus in Estonia in 1989–1992. *Archives of Virology* 1994;137:199–207.
- Soeorg H, Tamm E, Huik K, et al. Group A rotavirus genotypes circulating prior to implementation of a national immunization program in Estonia. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:465–9.
- Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213–20.
- Estes MK, Kang G, Zeng CQ. Pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Novartis Found Symp* 2001;238:82–96.
- CDC. About Rotavirus. <http://www.cdc.gov/rotavirus/about/index.html> 2014.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23–33.
- Vesikari T, Karvonen A, Prymula R. 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.
- CDC. Rotavirus Vaccine (RotaShield®) and Intussusception. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>.
- Soares-Weiser K, Maclellan H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008521.
- Vesikari T, Itzler R, Karvonen A. RotaTeq®, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. *Original Research Article. Vaccine* 2009;28:345–51.
- 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.
- Velazquez 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.
- Mayo Clinic 2014=Mayo Clinic. Intussusception. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/intussusception/basics/symptoms/con-20026823>. 2014.
- Tamm E, Oona M, Liiv K jt. Rotaviirusinfektsiooni vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. *Sotsiaalministeerium, Tartu Ülikooli tervishoiu instituut* 2011.
- Terviseamet. Rotaviirusenteriit. <http://www.terviseamet.ee/fileadmin/dok/Nakkushaigused/nakkused/Rotaviirusenteriit.pdf>. 2014.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Karmen Stimmer karmen.stimmer@eestiarst.ee

Keywords: rotavirus, vaccination, RotaTeq, Rotarix