

POLITICI GLOBALE DE VACCINARE  
ÎN INFECȚIA ROTAVIRALĂ  
(REVIU DE LITERATURĂ)

Ion BÎRCĂ

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).04)

**Rezumat**

Înainte ca vaccinurile împotriva infecției rotavirale să fie disponibile pentru prima dată în 2006, practic fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani făcea cel puțin un episod de diaree din cauza infecției rotavirale. Conform datelor statistice, în anii 2000, rotavirusul a fost principala cauză de diaree severă, deshidratantă la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel global, provocând aproximativ 500 000 de decese în rândul copiilor și mai mult de 2 milioane de spitalizări în întreaga lume. Vaccinurile rotavirale disponibile în prezent sunt tulpini de rotavirus vii, orale, atenuate de origine umană și/sau animală, care se reproduc în intestinul uman pentru a provoca un răspuns imun. Primele 2 vaccinuri contra infecției rotavirale precalificate de OMS au fost: RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, SUA) în 2008 și Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia) în 2009. Fiecare dintre vaccinurile precalificate de OMS împotriva rotavirusului au dovedit un nivel înalt de siguranță. Vaccinarea împotriva rotavirusului este eficientă din punct de vedere al costurilor în majoritatea țărilor cu venituri mici și medii în comparație cu lipsa vaccinării. Povara continuă a gastroenteritei severe provocată de rotavirus chiar și după vaccinare și în al doilea an de viață în medii cu morbiditate și mortalitate ridicată, prioritățile actuale de cercetare includ și investigarea programelor alternative, inclusiv programele neonatale și dozele de rapel.

**Cuvinte-cheie:** rotavirus, infecția rotavirală, vaccinare, povara maladiei, supraveghere

**Summary**

**Global vaccination policies in rotavirus infection**

Before rotavirus vaccines first became available in 2006, almost every child up to the age of 3-5 years had at least one episode of diarrhoea due to rotavirus infection. According to statistics, in the 2000s rotavirus was the leading cause of severe, dehydrating diarrhoea in children under 5 years of age globally, causing an estimated 500 000 child deaths and more than 2 million hospitalisations worldwide. Currently available rotavirus vaccines are live, oral, attenuated rotavirus strains of human and/or animal origin that replicate in the human gut to elicit an immune response. The first 2 rotavirus vaccines prequalified by the WHO were RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) in 2008 and Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) in 2009. Each of the WHO pre-qualified vaccines against rotavirus has demonstrated a high level of safety. Rotavirus vaccination is cost-effective in most low- and middle-income countries compared to no vaccination. Given the continuing burden of severe rotavirus gastroenteritis even after vaccination and in the second year of life in high morbidity and mortality settings, current research priorities include investigating alternative schedules, including neonatal schedules and booster doses.

**Keywords:** rotavirus, rotavirus infection, vaccination, burden of disease, surveillance

**Резюме**

**Глобальные политики вакцинации при ротавирусной инфекции**

До появления ротавирусных вакцин в 2006 году практически у каждого ребенка в возрасте до 3-5 лет был хотя бы один эпизод диареи, вызванной ротавирусной инфекцией. Согласно статистике, в 2000-х годах ротавирус был основной причиной тяжелой, обезвоживающей диареи у детей в возрасте до 5 лет во всем мире, вызвав, по оценкам, 500 000 детских смертей и более 2 миллионов госпитализаций по всему миру. Имеющиеся в настоящее время ротавирусные вакцины представляют собой живые, пероральные, аттенуированные штаммы ротавирусов человеческого и/или животного происхождения, которые реплицируются в кишечнике человека и вызывают иммунный ответ. Первыми двумя ротавирусными вакцинами, прошедшими предварительную квалификацию ВОЗ, были RotaTeq27 (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) в 2008 году и Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) в 2009 году. Каждая из предварительно квалифицированных ВОЗ вакцин против ротавируса продемонстрировала высокий уровень безопасности. В большинстве стран с низким и средним уровнем дохода вакцинация против ротавируса экономически эффективна по сравнению с отсутствием вакцинации. Учитывая сохраняющееся бремя тяжелого ротавирусного гастроэнтерита даже после вакцинации и на втором году жизни в условиях высокой заболеваемости и смертности, текущие приоритеты исследований включают изучение альтернативных графиков, включая неонатальные графики и бустерные дозы.

**Ключевые слова:** ротавирус, ротавирусная инфекция, вакцинация, бремя болезней, эпидемиологический надзор

Prevenirea bolilor transmisibile prin intermediul vaccinărilor reprezintă cea mai eficace investiție în sănătatea publică. Prin imunizarea sistematică a populației, poate fi obținută o scădere semnificativă a morbidității, mortalității și invalidității cauzate de bolile infecțioase, precum și reducerea pierderilor economice și sociale asociate acestor boli. Prin implementarea programelor de vaccinare, aprobate și promovate de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în majoritatea țărilor se realizează programe de stat de vaccinare, la nivel global, fiind obținute remarcabile succese în prevenirea unor boli contagioase. Datorită vaccinării, au fost eradicate complet boli precum variola în 1977, eliminată poliomielita din mai multe zone geografice de pe glob în ultimele decenii. De asemenea, au fost stopate epidemii de difterie, rujeolă și oreion în regiunea europeană.

Vaccinarea rămâne unicul mijloc de prevenire a rabi- ei, o boală care în toate cazurile se soldează cu deces.

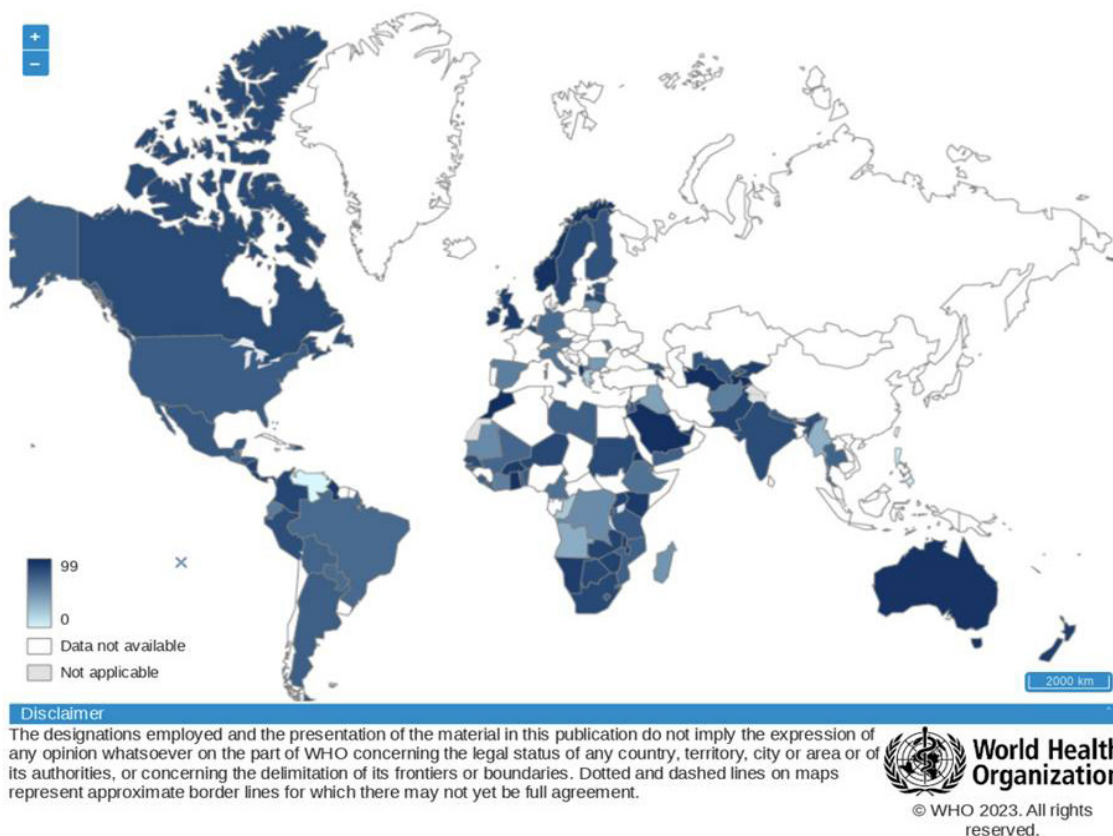
În conformitate cu mandatul său de a oferi îndrumări statelor membre cu privire la chestiuni de politică de sănătate, OMS emite în mod regulat documente de poziție privind vaccinurile împotriva bolilor care au un impact internațional asupra sănătății publice [1]. Aceste lucrări se referă în primul rând la utilizarea vaccinurilor în programele de imunizare pe scară largă și au rolul de a sintetiza informații de bază esențiale despre boli și vaccinuri, oferind concluzii cu privire la poziția actuală a OMS referitor la utilizarea vaccinurilor la nivel mondial.

Lucrările sunt revizuite de experți externi și sunt ulterior aprobate de către Grupul Consultativ Strategic de Experți (SAGE) al OMS pentru Imunizare [2]. În procesul de evaluare a calității dovezilor disponibile, se utilizează metoda Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Procesul de luare a deciziilor SAGE este reflectat în tabelele „de la dovadă la recomandare”. Aceste documente de poziție sunt destinate utilizării în principal de către oficialii naționali de sănătate publică și managerii programelor de imunizare, prezintă interes pentru agențiile internaționale de finanțare, grupurile

consultative de vaccinuri, producătorii de vaccinuri, profesioniștii din domeniul sănătății, cercetători, mass-media științifică și publicul larg.

Documentul de poziție al OMS din 2013 privind vaccinurile împotriva rotavirusului a fost actualizat cu noi recomandări în anul 2021, care includ cele mai recente dezvoltări în domeniu, cum ar fi 2 vaccinuri suplimentare contra infecției rotvirale precalificate de către OMS în anul 2018, precum și datele actualizate de siguranță și eficacitate post- autorizare. Recomandările privind utilizarea vaccinurilor rotavirus au fost discutate de SAGE în octombrie 2020 [2].

Înainte ca vaccinurile împotriva infecției rotvirale să fie disponibile pentru prima dată în 2006, practic fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani era infectat cu rotavirus. Conform datelor statistice, în anii 2000 rotavirusul a fost cauza principală de diaree severă, deshidratantă la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel global, provocând aproximativ 500 000 de decese în rândul copiilor și mai mult de 2 milioane de spitalizări în întreaga lume [3]. Date precum acestea au demonstrat necesitatea unor intervenții eficiente la începutul vieții pentru a reduce povara globală a gastroenteritei severe provocată de rotavirus (RVGE) (diagrama 1).



**Diagrama 1.** Acoperirea vaccinală cu doze complete împotriva rotavirusului în rândul copiilor cu vârsta de 1 an, %.

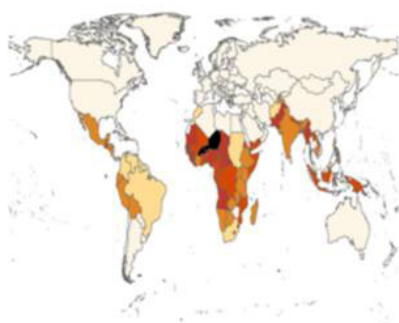
Sursa: OMS [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-\(rotac\)-immunization-coverage-among-1-year-olds-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-(rotac)-immunization-coverage-among-1-year-olds-(-))

În era actuală a vaccinurilor împotriva rotavirusului, deși în general decesele legate de diaree au scăzut, rotavirusul continuă să provoace morbiditate și mortalitate substanțială. În 2013, decesele cauzate de rotavirus au reprezentat aproximativ 3,4% din totalul deceselor la copii, având o rată a mortalității specifice cauzei de 33 de decese la 100 000 de copii cu vârsta de până la 5 ani [3]. Zece țări au reprezentat aproape două treimi din totalul deceselor asociate cu rotavirus, iar patru țări (Republica Democratică Congo, India, Nigeria și Pakistan) au reprezentat aproximativ jumătate din aceste decese. Toate cele zece țări cu o rată a mortalității prin rotavirus mai mare de 100 la 100 000 de copii cu vârsta sub 5 ani au fost situate în Africa Subsahariană. Între 2013 și 2017, aproximativ 122 000–215 000 de decese ale copiilor din cauza rotavirusului au avut loc anual, reprezentând o scădere semnificativă de 59%–77% față de 2000 [3–6].

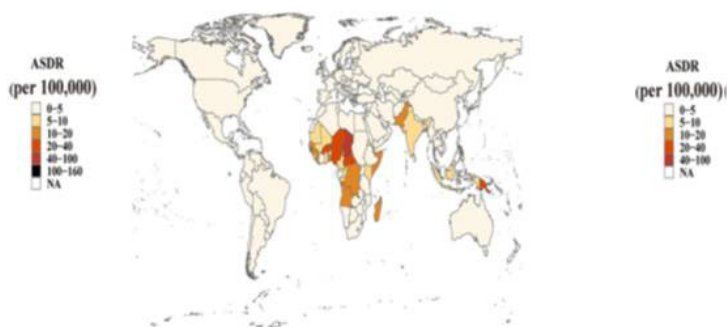
În majoritatea țărilor cu venituri mici din Asia și Africa (*diagrama 2*), epidemiologia rotavirusului este caracterizată de una sau mai multe perioade

de circulație relativ intensă a virusului pe tot parcursul anului, ceea ce contribuie la o răspândire largă a deceselor. În țările cu venituri mari, cu climă temperată, se observă o sezonabilitate distinctă de iarnă, mai ales în era prevaccin [7]. Introducerea vaccinului rotavirus a fost asociată cu o sezonabilitate diminuată și întârziată în unele țări [8, 9]. Ratele ridicate de infectare cu rotavirus din era prevaccin, chiar și în medii cu standarde riguroase de igienă, reflectă transmiterea rapidă a virusului. Transmiterea rotavirusului are loc în principal pe cale fecal-orală direct de la persoană la persoană sau indirect prin alimente contaminate. În timpul primului episod de RVGE după infecția inițială, rotavirusurile sunt eliminate timp de câteva zile în concentrații mari ( $>10^{12}$  particule/gram) în scaunele și vărsăturile indivizilor infectați. Există o morbiditate substanțială de transmitere în interiorul gospodăriei și gastroenterită în rândul gospodăriilor cu copii mici în absența vaccinării împotriva rotavirusului [10]. Focarele de apă sau alimente au fost raportate rar.

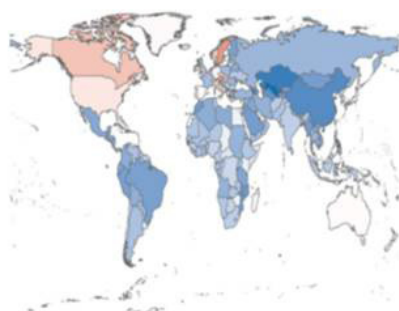
(A) Age-standardized death rate (per 100,000 person) in 1990



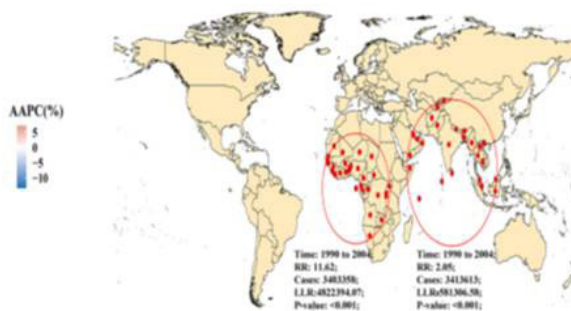
(B) Age-standardized death rate (per 100,000 person) in 2019



(C) Average annual percent change of ASDRs between 1990 to 2019



(D) Geographical distribution characteristics of rotavirus infection-associated deaths



## Diagrama 2. Povara globală a deceselor asociate infecției cu rotavirus în 204 țări și teritorii.

Notă: A ASDR-uri în 1990; B ASDR-uri în 2019; C AAPC-uri din 1990 până în 2019; D Agregarea spațială și temporală din 1990 până în 2019.

Sursa: Du et al. *Virology Journal* (2022) 19:166

<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-022-01898-9/figures/1>

Rotavirusurile sunt particule virale cu trei straturi care conțin un genom viral format din 11 segmente de acid ribonucleic dublu catenar (ARN). În timpul ciclului de replicare virală, poate avea loc reasortarea celor 11 segmente de genă dacă celulele gazdă sunt infectate cu două tulpini diferite. Formarea reasortanților este parțial responsabilă de marea variabilitate a tulpinilor de rotavirus găsite în natură. Stratul viral cel mai exterior conține proteinele virale (VP) VP7 (baza pentru tipul G) și VP4 (baza pentru tipul P), care provoacă producerea de anticorpi neutralizanți în gazdă și sunt esențiale pentru imunitatea protectoare. Un sistem de tipizare a tulpinilor binomiale bazat pe genotipurile G și P este înlocuit cu un sistem de tipizare cu 11 gene [11]. În era prevaccinală, 5 combinații G-P (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8]) au reprezentat aproximativ 90% din toate infecțiile umane cu rotavirus în multe părți ale lumii. Cu toate acestea, datele din țările din Asia și Africa au arătat o diversitate mai mare a tulpinilor de rotavirus, care circulă simultan. Chiar și în aceeași zonă geografică, tipurile predominante pot varia de la un anotimp la altul [39].

Infecțiile cu rotavirus afectează în primul rând enterocitele mature de la vârful vilozităților intestinale subțiri. Distrugerea acestor celule reduce capacitatea de absorbție a vilozităților, ceea ce duce la diaree. Spectrul clinic al bolii cu rotavirus este larg, variind de la scaune moi tranzitorii până la diaree severă și vărsături, care pot provoca deshidratare, tulburări electrolitice, șoc și chiar deces, dacă nu se asigură o rehidratare corespunzătoare. În cazuri tipice, după o perioadă de incubație de 1-3 zile, debutul bolii este brusc, însoțit de febră și vărsături, urmate de diaree apoasă. Simptomele gastrointestinale se rezolvă de obicei în 3-7 zile, dar pot persista până la 2-3 săptămâni. În scopul comparării severității bolii, au fost dezvoltate sisteme detaliate de evaluare clinică, în special în studiile cu vaccinuri [10]. Deși recuperarea este completă în majoritatea cazurilor, decesele cauzate de RVGE pot apărea în medii fără acces în timp util la rehidratare, în principal la copiii cu vârsta sub un an [3, 13, 14]. Estimarea raportului caz - letalitate pentru rotavirus este dificilă, deoarece aceasta depinde în mare măsură de accesul la servicii de sănătate pentru rehidratare. Pe parcursul vieții, indivizii se pot expune repetat la rotavirus, dar în urma infecției sau vaccinării în copilăria timpurie, majoritatea infecțiilor sunt ușoare sau asimptomatice.

Un diagnostic etiologic al RVGE necesită confirmare de laborator. O serie de teste de diagnosticare sunt disponibile comercial. Testele imunologice enzimatică pentru detectarea antigenului rotavirus direct în probele de scaun au fost utilizate pe scară largă. Testele rapide, cum ar fi testele de aglutinare

cu latex și benzile de testare imunocromatografice simplu de utilizat, sunt mai puțin sensibile și adesea mai puțin specifice. Reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) este foarte sensibilă în detectarea concentrațiilor mici de ARN de rotavirus în probele de scaun. Această tehnică este încorporată în multe panouri multi-patogeni care testează simultan prezența acidului nucleic din potențialii agenți patogeni gastrointestinali. Cu toate acestea, un rezultat pozitiv pentru rotavirus într-un astfel de test sensibil nu indică întotdeauna rotavirusul drept cauza bolii curente (de exemplu, testul pozitiv poate fi rezultatul unei infecții îndepărtate sau asimptomatice). Prin urmare, este necesară o interpretare atentă. Deoarece cantitatea de virus detectată se corelează cu severitatea bolii, valorile limită pot fi stabilite pentru a ajuta la interpretarea rezultatelor RT-PCR [11].

Protecția împotriva infecției cu rotavirus este mediata atât de componentele umorale, cât și de cele celulare ale sistemului imunitar. După prima infecție, se crede că răspunsul serologic este îndreptat în principal împotriva serotipului viral specific (răspuns homotipic), în timp ce un răspuns heterotipic cu anticorpi mai larg este provocat după mai mult de o infecție ulterioară cu rotavirus [13].

Un studiu care a monitorizat 200 de sugari mexicani de la naștere până la vârsta de 2 ani a constatat că copiii cu infecții anterioare au avut un risc și o severitate progresiv mai mică de infecție cu rotavirus ulterioară decât cei care nu au avut infecții anterioare. O infecție anterioară cu rotavirus a oferit o protecție de 87% împotriva bolii ulterioare moderate până la severe cu rotavirus, iar două infecții anterioare au oferit protecție de 100% [12]. Protecția împotriva diareei asociate cu rotavirus de orice severitate după 1, 2 și 3 infecții a fost de 77%, 83%, și, respectiv, 92% [14]. Conform datelor unui studiu de cohortă efectuat în India, care a inclus aproximativ 370 de copii până la vârsta de 3 ani, s-a constatat că cei care au suportat trei infecții anterioare din cauza rotavirusului au avut o protecție ulterioară de 79% împotriva RVGE de gravitate moderată sau severă [40]. Un alt studiu efectuat în mai multe țări a demonstrat, de asemenea, că copiii în primii doi ani de viață care au suportat trei infecții anterioare au avut o protecție ulterioară de 74% contra RVGE [20].

În cazul pacienților imunocompromiși, infecția cu rotavirus nu este întotdeauna asociată cu diaree severă sau boală sistemică severă, deși eliminarea virusului poate fi prelungită. Cu toate acestea, persoanele cu imunodeficiență congenitală, transplant de măduvă osoasă sau transplant de organe solide pot suferi uneori de RVGE severă, prelungită și chiar fatală [14]. În perioada prevaccin, în Africa de Sud,

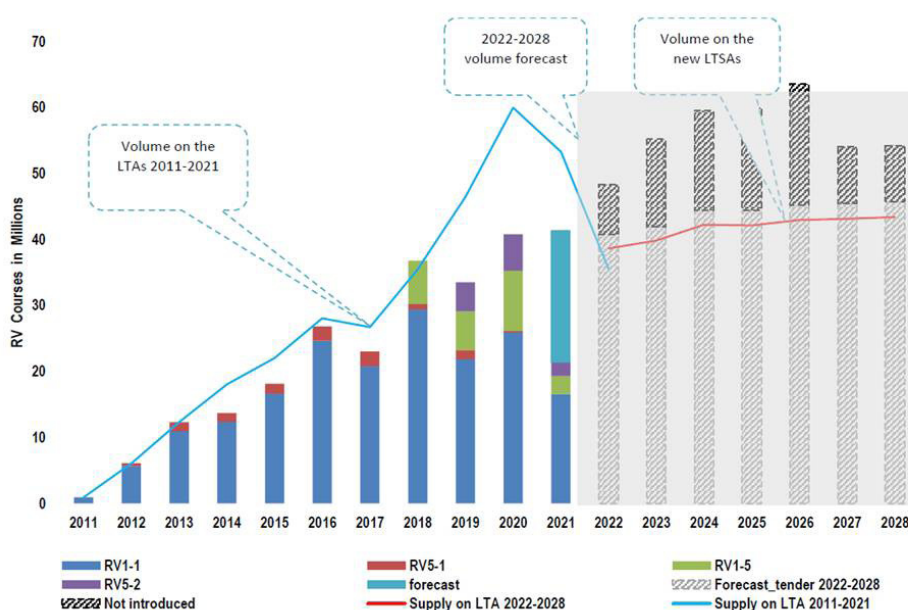
incidența estimată a gastroenteritei spitalizate, din care se aștepta ca rotavirusul să contribuie semnificativ, a fost de 2,3 ori (interval de încredere [IC] de 95%: 1,8–2,9) mai mare la copiii infectați cu HIV decât la cei neinfecțiați cu HIV [22]. Într-un studiu prevaccin în Malawi, nu au fost găsite diferențe în severitatea RVGE la copiii spitalizați, indiferent dacă aveau sau nu infecție HIV [15].

Corelațiile imune de protecție împotriva infecției cu rotavirus nu sunt complet definite, dar răspunsurile imune la proteinele virale VP4, VP6 și VP7 sunt considerate în general importante. Răspunsurile serice ale anticorpilor IgA anti-rotavirus au fost utilizate ca măsură a imunogenității pentru toate vaccinurile vii atenuate de rotavirus autorizate [16].

Vaccinurile rotavirus disponibile în prezent sunt tulpini de rotavirus vii, orale, atenuate de origine umană și/sau animală, care se reproduc în intestinul uman pentru a provoca un răspuns imun [17]. OMS a furnizat ghiduri pentru asigurarea calității, siguranței și eficacității vaccinurilor cu rotavirus vii atenuat pentru cei interesați [26]. Primele două vaccinuri contra infecției rotavirale precalificate de OMS au fost RotaTeq27 (Merck&Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, SUA) în 2008 și Rotarix (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgia) în 2009. În 2018, OMS a precalificat două vaccinuri suplimentare: Rotavac (Bharat Biotech International Ltd, India) și Rotasil (Institutul de ser din India, India). Vaccinurile Lanzhou împotriva rotavirusului de miel, fabricat de Institutul Lanzhou de Produse Biomedicale din China și Rotavin-M1, fabricat de Polyvac în Vietnam, sunt în uz în anumite țări, dar nu sunt disponibile la nivel internațional și, prin urmare, nu sunt

discutate în continuare ca recomandări la nivel global.

**Rotarix** este un vaccin monovalent care provine dintr-o tulpină G1P[8] izolată dintr-un caz de gastroenterită infantilă. Această tulpină a suferit mai multe treceri în culturile de țesut și tulpina de vaccin atenuată rezultată, RIX4414, este propagată în celulele Vero. Vaccinul Rotarix este disponibil sub formă de formulă lichidă gata de utilizare, în două aspecte: doză unică – suspensie orală în tub compresibil și al doilea aspect - suspensie orală în tuburi compresibile monodoză (5 doze unice), conectate printr-o bandă. Fiecare doză conține un tub oral de 1,5 ml. suspensie de cel puțin 106,0 doza infecțioasă medie a culturii celulare (CCID50) de particule de rotavirus uman G1P[8] vii, atenuate. Vaccinul necesită a fi păstrat la temperatura de 2-8 °C, ferit de lumină și nu trebuie congelat, având un termen de valabilitate de 2 ani. Tubul în care este păstrat vaccinul este dotat cu un monitor pentru a se asigura respectarea regimului de temperatură (VVM7). Conform cerințelor de utilizare, vaccinul trebuie folosit imediat după deschidere. Schema de vaccinare recomandată de producător constă în administrarea a două doze orale la intervale de 4 săptămâni, începând cu vârsta de 6 săptămâni. Prima doză poate fi administrată începând de la vârsta de 6 săptămâni, iar între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Este de preferat ca schema de vaccinare să fie administrată înainte de vârsta de 16 săptămâni, dar trebuie finalizată înainte de vârsta de 24 săptămâni. Perspectiva pe termen lung la nivel global a ofertei și cererii pentru RV eligibile pentru UNICEF este prezentată în diagrama 3.



**Diagrama 3.** Oferta și cererea proiectată pentru RV eligibile pentru UNICEF și proiectate pe perioada anilor 2011-2028. Sursa: UNICEF Supply Division.

<https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>

**Rotavac** este un vaccin monovalent care conține tulpina de rotavirus 116E, crescută în celule Ver0. Tulpina de rotavirus 116E este o tulpină reasortantă atenuată naturală G9P[11], obținută de la nou-născuți infectați asimptomatic din Delhi, India. Această tulpină conține 1 genă de rotavirus bovin care codifică VP4 (P[11]) și 10 gene de rotavirus uman. Vaccinul Rotavac este un lichid sub formă congelată și este disponibil în două prezentări: flacoane de sticlă cu 5 doze [31] și 10 doze [32], ambele administrate sub formă de picături orale. Fiecare doză (0,5 ml) conține un titru minim de 105,0 unități care formează focar de rotavirus 116E. Vaccinul trebuie păstrat la -20°C și are o perioadă de valabilitate de 5 ani. Poate fi păstrat la 2–8°C până la punctul de aruncare al VVM2 în decurs de 6 luni după decongelare sau timp de 6 luni pentru prezentări fără VVM2. Vaccinul trebuie dezghețat complet până la lichid înainte de administrare și, odată deschis, trebuie păstrat la temperatura de 2–8°C și aruncat la 6 ore după deschidere sau la sfârșitul ședinței de imunizare, în funcție de ce se întâmplă mai întâi. Schema recomandată de producător constă în administrarea a 3 doze orale la intervale de 4 săptămâni, începând cu vârsta de 6 săptămâni. Seria de vaccinare trebuie finalizată înainte de vârsta de 8 luni.

### Eficiența vaccinului

O revizuire recentă Cochrane a celor 4 vaccinuri precalificate împotriva rotavirusului OMS a arătat că eficacitatea vaccinului împotriva RVGE severă a fost mai mare pentru țările din straturile cu mortalitate scăzută decât pentru țările din straturile cu mortalitate ridicată [19]. Revizuirea recentă a 11 studii randomizate controlate (RCT) ale RotaTeq, 15 ECR de Rotarix, 1 RCT al Rotavac și 2 RCT al ROTASIIL a arătat că vaccinurile au oferit protecție împotriva RVGE severă după 1 și/sau 2 ani de monitorizare, cu o scădere modestă pe perioada de observație, variind de la aproximativ 90%–95% în țările din straturile de mortalitate scăzută în comparație cu aproximativ 44%–70% eficacitate în țările din straturile cu mortalitate ridicată. O subanaliză a țărilor cu mortalitate ridicată din Africa și Asia a arătat că toate cele patru vaccinuri au avut o eficacitate comparabilă a vaccinului împotriva RVGE severă la un an de urmărire, variind de la 48% la 57%. RotaTeq s-a dovedit a fi eficient la copiii prematuri, însă nu există suficiente date privind eficacitatea la copiii prematuri pentru celelalte vaccinuri împotriva rotavirusului.

### Eficacitatea vaccinului

Într-o meta-analiză recentă a eficacității în lumea reală a Rotarix și RotaTeq, s-a constatat că eficacitatea vaccinului împotriva RVGE severă confirma-

tă de laborator în rândul copiilor cu vârsta până la 12 luni a fost de 86% în țările cu mortalitate scăzută, 77% în țările cu mortalitate medie și 63%–66% în țările cu mortalitate ridicată. În rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, eficacitatea vaccinului împotriva rotavirusului confirmat de laborator a fost de 84%–86% în țările cu mortalitate scăzută, 54% în țările cu mortalitate medie (numai Rotarix) și 58% în țările cu mortalitate ridicată (numai Rotarix). Tendințe similare au fost raportate din studiile caz-control ale întâlnirilor de asistență medicală legate de RVGE, rezumate în recenta revizuire Cochrane, care a constatat că Rotarix și RotaTeq au redus întâlnirile de asistență medicală legate de RVGE cu 79%–83% în țările cu mortalitate scăzută, 58% în țările cu mortalitate medie (numai Rotarix) și 48%–69% în țările cu mortalitate ridicată. Nu au existat studii observaționale care să evalueze eficacitatea ROTASIIL sau Rotavac asupra rotavirusului confirmat de laborator sau a întâlnirilor de îngrijire medicală legate de RVGE. Datele din studiile caz-control arată că Rotarix și RotaTeq sunt mai eficiente atunci, când se administrează cursul complet, dar o anumită protecție poate fi obținută și în urma unei serii incomplete de vaccinare [19, 20]. În plus, o meta-analiză a datelor din cazuri cu venituri de nivel mediu și înalt au arătat că Rotarix și RotaTeq au o eficiență similară împotriva tulpinilor de rotavirus homotipice și heterotipice [21]. Nu există studii care să examineze eficacitatea unei serii incomplete de ROTASIIL sau Rotavac sau eficacitatea lor împotriva tulpinilor de rotavirus homotipice și heterotipice.

Impactul global al vaccinului împotriva rotavirusului a fost semnificativ și a condus la o reducere cu 40% a prevalenței infecției în urma introducerii vaccinului. Această reducere a fost susținută de analiza datelor din 69 de țări care fac parte din Rețeaua globală de supraveghere a rotavirusului (GRSN) [20]. Studiile efectuate în diverse țări au demonstrat că vaccinul a contribuit la scăderea numărului de spitalizări cauzate de gastroenterita acută și a mortalității prin gastroenterită. În baza datelor raportate de către GRSN, proporția medie de copii spitalizați și testați pozitiv la rotavirus din cauza gastroenteritei acute în spitalele santinelă înainte de introducerea vaccinului a fost de 38%, comparativ cu 23% în alte spitale, unde a fost introdusă vaccinarea, ceea ce a dus la o scădere a rezultatelor pozitive cu 40% (95% CI: 25–44) [43,21]. O revizuire sistematică a studiilor observaționale privind impactul vaccinului antirotaviral din 47 de țări peste diferite categorii de mortalitate infantilă a relevat reduceri relative medii de 59% (interval interquartil [IQR], 46–74) în cazul spitalizărilor cu rotavirus, 36% (IQR, 23–47) în cazul spitalizărilor din cauza gastroenteritei acute și 36% (IQR, 28–46) a mortalității

prin gastroenterită acută în rândul copiilor cu vârsta până la 5 ani după introducerea vaccinului [21]. Similar cu analiza GRSN, procentul mediu de probe de laborator, care au fost testate pozitiv pentru rotavirus în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani a scăzut de la 40% la 20% după introducerea vaccinului. Datele sugerează, de asemenea, că vaccinarea împotriva rotavirusului a întârziat debutul și a redus amploarea sezonality anuale în diferite țări [38].

**Durata protecției.** În baza analizei de meta-regresie a studiilor randomizate controlate ale vaccinurilor rotavirale administrate sugarilor conform unei scheme, au fost examinate estimările cumulate ale eficacității împotriva RVGE severe timp de 2 săptămâni și 12 luni după administrarea ultimei doze de vaccin [22]. Conform rezultatelor obținute, în țările unde nivelul mortalității este scăzut și mediu, eficacitatea combinată a fost înaltă la 2 săptămâni (82%–98%) și a asigurat o protecție durabilă la 12 luni (77%–94%). În țările cu mortalitate ridicată, eficacitatea cumulată a fost mai mică la 2 săptămâni (66%) și a scăzut rapid până la 44% la 12 luni. Studiile de eficacitate desfășurate în țările cu venituri mari, care au implementat vaccinul Rotarix și RotaTeq și au prelungit monitorizarea, au demonstrat o protecție ridicată împotriva bolilor severe chiar și în timpul celui de-al treilea an de viață [35]. Cu toate acestea, în țările cu mortalitate ridicată, eficacitatea vaccinurilor rotavirale este în scădere. Studiile de modelare și simulare sugerează că estimările eficacității vaccinului la copiii cu vârsta până la 12 luni în aceste condiții pot fi mai mici decât în rândul sugarilor, chiar dacă nu se produce un declin semnificativ, deoarece acești copii nevaccinați pot dezvolta infecții mai grave și pot avea o imunitate mai scăzută [36].

### **Administrarea simultană a mai multor vaccinuri**

Administrarea simultană a vaccinurilor împotriva rotavirusului cu alte vaccinuri din programul de imunizare pentru copilărie, inclusiv vaccinul combinat antidifteric și tetanic și antipertussis (DTP), vaccinul poliovirus inactivat (IPV), conjugatul *H. influenzae* tip b (Hib), vaccinul împotriva hepatitei B sau pneumococic, vaccin conjugat, nu a demonstrat interferență cu răspunsurile imune de protecție sau cu profilurile de siguranță ale vaccinurilor respective. Deși există unele dovezi care arată că copiii cărora li s-a administrat Rotarix sau RotaTeq și OPV concomitent au o probabilitate mai mică de seroconvertire împotriva rotavirusului după prima doză în comparație cu copiii cărora li s-a administrat vaccin împotriva rotavirusului singur sau separat de OPV, relevanța clinică a acestui lucru rămâne incertă [23, 24]. În cazul vaccinului ROTASILL, nu s-au observat diferențe în eficacitatea

vaccinului atunci când este administrat concomitent cu OPV [37]. Întrucât s-a demonstrat că vaccinurile orale împotriva rotavirusului au un efect de atenuare a durerii/analgezic datorită conținutului de zaharoză, este benefic ca vaccinurile împotriva rotavirusului să fie administrate anterior vaccinurilor injectabile coadministrare [25]. Astfel, se poate reduce disconfortul asociat cu vaccinarea și se asigură o experiență mai plăcută pentru copii.

### **Siguranța vaccinurilor, precauții și contraindicații**

Fiecare dintre vaccinurile precalificate de OMS împotriva rotavirusului a dovedit un nivel înalt de siguranță. Cu toate acestea, un alt eveniment advers decât invaginația intestinală nu a fost identificat în timpul administrării vaccinurilor rotavirale. Trebuie menționat că vaccinul RotaShield (Wyeth-Lederle) comercializat anterior prezenta un risc destul de înalt de invaginație, estimat la 1 la 10000 de copii vaccinați. Ulterior, pentru vaccinurile Rotarix și RotaTeq, au fost efectuate studii ample cu peste 60000 de beneficiari, pentru a evalua povara invaginației intestinale. Conform unei recente revizuii Cochrane a celor patru vaccinuri precalificate împotriva rotavirusului de către OMS, în studiile randomizate controlate pentru fiecare vaccin, nu a fost observată nicio creștere a riscurilor de invaginație după administrarea oricărei doze.

Cu toate acestea, evaluările post-autorizare ale vaccinurilor cu rotavirus au descoperit că riscul de invaginație variază în funcție de tipul vaccinului și de locația unde a fost efectuat studiul. Studiile desfășurate în țări cu venituri mari și medii au demonstrat un risc scăzut, de 1-6 cazuri de invaginație la 100000 de sugari vaccinați, atât pentru vaccinul Rotarix, cât și pentru RotaTeq [33,34] și Rotavac în India [26-28]. În prezent, evaluările de siguranță post-autorizare pentru vaccinul ROTASILL nu au fost finalizate. Evaluările anterioare ale Comitetului Consultativ Global referitor la Siguranța Vaccinurilor (GACVS), din anii 2011, 2013 și 2017, pentru vaccinurile Rotarix și RotaTeq, au subliniat că beneficiile acestor vaccinuri sunt mai mari decât riscul mic de invaginație [29]. În cadrul reuniunii GACVS din decembrie 2019, s-a prezentat că vaccinurile Rotarix și RotaTeq au fost evaluate în mod specific la sugari prematuri (până la 37 săptămâni de gestație), la sugari infectați cu HIV și la sugari expuși la HIV, dar neinfecțati; în urma evaluărilor, s-a constatat că aceste vaccinuri sunt bine tolerate și imunogene [19].

**Contraindicațiile** pentru utilizarea vaccinurilor împotriva rotavirusului includ hipersensibilitatea severă la oricare dintre componentele lor și imunodeficiența severă, inclusiv imunodeficiența combinată severă. În caz de gastroenterită acută în curs sau febră cu boală moderată până la severă,

vaccinarea poate fi amânată. Pentru toate cele patru vaccinuri împotriva rotavirusului, producătorii menționează antecedentele de invaginație ca fiind o contraindicație pentru vaccinare.

*Evaluările economice* privind vaccinarea împotriva rotavirusului depind de mai mulți factori cheie, ca de exemplu, povara infecției rotavirale, prețurile vaccinurilor, cofinanțarea, produsele disponibile, dozele pe curs, interpretarea pragurilor cost-eficacitate [30], care continuă să evolueze, dar rezultatele lor până în prezent sunt consecvente. În majoritatea țărilor cu venituri mici și medii, vaccinarea împotriva rotavirusului s-a dovedit a fi eficientă din punct de vedere al costurilor în comparație cu lipsa vaccinării [31, 32]. Mai multe studii realizate în aceste contexte au constatat că vaccinarea împotriva rotavirusului este foarte eficientă din punct de vedere al costurilor sau chiar permite economisirea costurilor. Pentru mai multe considerații economice privind vaccinarea împotriva rotavirusului, se pot consulta documentele de bază de la întâlnirea SAGE din octombrie 2020 [18].

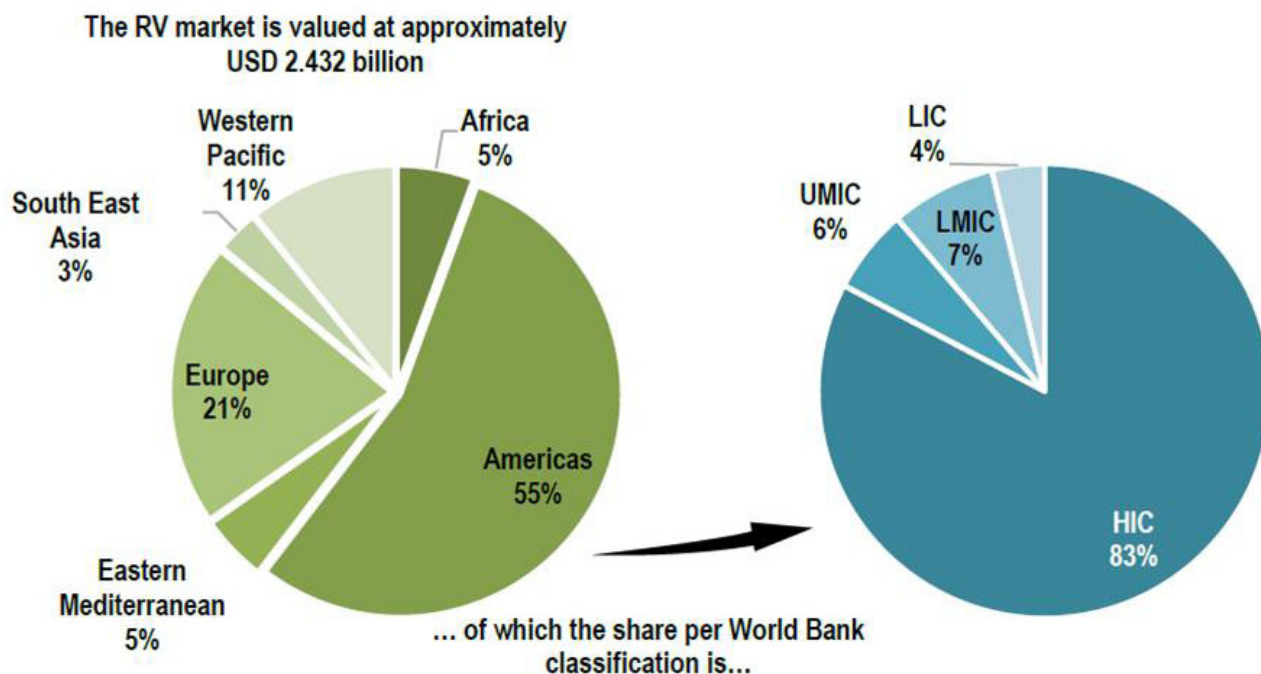
În anul 2021, veniturile totale ale pieței de vaccin contra rotavirusului au ajuns la aproximativ 2,432 miliarde USD. Conform datelor oferite de Banca Mondială, țările cu venituri mari reprezintă aproximativ 83% din piața de vaccinuri contra rotavirusului, în timp ce țările cu venituri mici reprezintă doar 4%, iar cele cu venituri medii - 13% (*diagrama 4*).

Conform estimărilor din Global Vaccine Market Model, cererea globală de vaccinuri pentru anul 2021 ar putea să ajungă la aproximativ 196,6 milioane de doze (*diagrama 5*), având o rată anuală de creștere de 4,71%, până în 2030, atunci când se estimează că cererea va ajunge la 298,2 milioane de doze. Informația este supusă modificării și trebuie să ofere o perspectivă globală orientativă, deoarece nu include toate introducerile potențiale de vaccinuri, în special în cazurile în care țările nu au comunicat încă planuri concrete pentru viitor.

## Concluzii

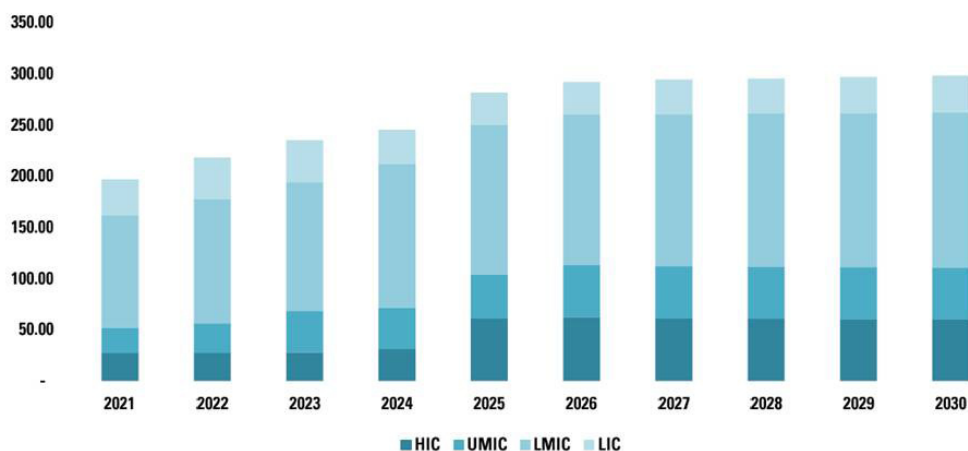
Vaccinurile împotriva rotavirusului precalificate de către OMS sunt considerate sigure și bine tolerate. Înainte de introducerea oricărui tip de vaccin, planificarea și formarea adecvată a personalului pentru efectuarea de farmacovigilență sunt esențiale. Țările ar trebui să dezvolte strategii pentru informarea personalului medical relevant că, deși beneficiile depășesc riscurile, există un mic risc potențial de invaginație după administrarea vaccinurilor împotriva rotavirusului.

Este esențial să se monitorizeze eficacitatea și siguranța vaccinurilor împotriva rotavirusului după introducerea lor pe piață. Supravegherea de înaltă calitate ar trebui efectuată în țările selectate și populații definite, inclusiv în locurile cu mortalitate ridicată. Lipsa unui astfel de sistem de supraveghere



**Diagrama 4.** Venituri globale estimate în USD și cotă de piață a vaccinurilor rotavirale, 2018.

Sursa: Global Vaccine Market Model <https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>



**Diagrama 5.** Tendința estimărilor cererii globale în dozele de vaccin pe grupul de venit al Băncii Mondiale 2021-2030.

Sursa: *Global Vaccine Market Model*, <https://www.unicef.org/supply/reports/rotavirus-vaccine-rv-supply-and-demand-update>

nu ar trebui să fie un impediment pentru introducerea vaccinului împotriva rotavirusului.

Având în vedere povara continuă a RVGE chiar și după vaccinare și în al doilea an de viață în medii cu morbiditate și mortalitate ridicate, prioritățile actuale de cercetare includ și investigarea programelor alternative, inclusiv programele neonatale și dozele de rapel.

## Bibliografie

- Supplement to WHO vaccine position papers. Available at: Supplement to IVB\_position\_papers\_process\_October2016\_clean[1].pdf (who.int).
- Strategic Advisory Group of Experts on Immunization 5-7 October, Virtual meeting 2020, WHO Geneva, Switzerland. Available at: [https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_eYB\\_October\\_2020.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_October_2020.pdf).
- Tate J.E. et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 Suppl 2: S96–S105.
- Clark A. et al. Global Rotavirus Surveillance Network. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183392.
- Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788.
- Troeger C. et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965.
- Patel M.M. et al. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e134–47.
- Curns A. et al. Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1 Suppl):S54–5.
- Baker J.M. et al. Rotavirus vaccination takes seasonal signature of childhood diarrhea back to pre-sanitation era in Brazil. *J Infect*. 2018;76(11):68–77.
- Lewis K.D.C. et al. Comparison of two clinical severity scoring systems in two multicenter, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. *Vaccine*. 2012; A159–A166.
- Bennett A. et al. Determination of a viral load threshold to distinguish symptomatic versus asymptomatic rotavirus infection in a high-disease-burden African population. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1951–4.
- Velazquez F.R. et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New Engl J Med*. 1996; 335:1022–1028.
- Angel J. et al. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*. 2012; 419–425.
- Parashar U.D. et al. Rotavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 7th ed. Elsevier Saunders, 2018; 950–969.e11.
- Cunliffe N.A. et al. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet*. 2001;358(9281):550–555.
- Patel M. et al. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titre as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. *J Infect Dis*. 2013 Jul 15;208(2):284–94.
- WHO immunological basis for immunization series. module 21: Rotavirus. Geneva, World Health Organization. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331323/9789240002357-eng.pdf>, accessed June 2021.
- Systematic review and meta-analysis of the safety, effectiveness and efficacy of childhood schedules

- using rotavirus vaccines – Cochrane Response. October 2020 SAGE Meeting. Rotavirus vaccines – Session 6. Background documents. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacopoeia/who\\_rotavirus\\_vaccines\\_systematic\\_review\\_cochrane.pdf?sfvrsn=ae01d581\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacopoeia/who_rotavirus_vaccines_systematic_review_cochrane.pdf?sfvrsn=ae01d581_1&download=true).
19. WHO prequalified vaccines. ROTASII Liquid. Geneva: World Health Organization (<https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasii-liquid>, accessed June 2021).
  20. Les études incluses dans la revue de Cochrane ont été stratifiées en fonction de la mortalité (faible, moyenne, élevée) néonatale et infantile définie par le Groupe interorganisations pour l'estimation de la mortalité juvénile dans les pays en 2019 (<https://childmortality.org>, consulté en juin 2021).
  21. Clark A. et al. Mortality reduction benefits and intussusception risks of rotavirus vaccination in 135 low-income and middle-income countries: a modelling analysis of current and alternative schedules. *Lancet Global Health*. 2019;7(11): e1541– e1552.
  22. Leshem E. et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):847–56.
  23. Burnett E. et al. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children <5 years old: 2006–2019. *J Infect Dis*. 2020;222(10):1731–1739.
  24. Clark A. et al. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:717–27.
  25. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;39(90):505–516.
  26. Reddy S.N. et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1932–1940.
  27. The INCLIN Intussusception Surveillance Network Study Group. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccine (Rotavac) in Indian infants: a self-controlled case series analysis. *Vaccine*. 2021;39(1):78–84.
  28. Early Rollout of ROTAVAC® India Network. Assessment of risk of intussusception after pilot rollout of rotavirus vaccine in the Indian public health system. *Vaccine*. 2020;38(33):5241– 5248.
  29. Rotavirus vaccine safety update, WHO, 2017 <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccinesafety/topics/rotavirus-vaccines/safety-vaccine>.
  30. Bertram M.Y. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Org*. 2016;94:925–930.
  31. Debellut, Frédéric et al. “Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study.” *The Lancet. Global health* vol. 7,12 (2019): e1664–e1674.
  32. Debellut, Frédéric et al. “Evaluating the potential economic and health impact of rotavirus vaccination in 63 middle-income countries not eligible for Gavi funding: a modelling study.” *The Lancet. Global health* vol. 9,7 (2021): e942–e956. doi:10.1016/S2214-109X(21)00167-4.
  33. Tate J.E. et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1521–1528.
  34. Groome M.J. et al. Evaluation of intussusception after oral monovalent rotavirus vaccination in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1606–1612.
  35. Phua K.B. et al. Rotavirus vaccine RIX4414 efficacy sustained during the third year of life: a randomized clinical trial in an Asian population. *Vaccine*. 2012;30:4552–4557.
  36. Rogawski E. et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. *J Infect Dis*. 2018;217(6):861–868.
  37. Isanaka S. et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017; 376:1121–1130.
  38. Shioda K. et al. Identifying signatures of the impact of rotavirus vaccines on hospitalizations using sentinel surveillance data from Latin American countries. *Vaccine*. 2020;38(2):323–329.
  39. Summary of the WHO position paper on Rotavirus vaccines WHO position paper- 16 July 2021 [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position\\_paper\\_documents/rotavirus/rotavirus-summary-23july-2021.pdf?sfvrsn=8c06e9d8\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/rotavirus/rotavirus-summary-23july-2021.pdf?sfvrsn=8c06e9d8_7).
  40. Gladstone B.P. et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New Engl J Med*. 2011;365:337–346.

**Ion Bîrcă**, șef secție,  
 Agenția Națională pentru Sănătate Publică  
 tel.: 068011149  
 e-mail: bircaionvalentin@gmail.com