

Första rotavirusvaccinet godkänt i USA och Europa

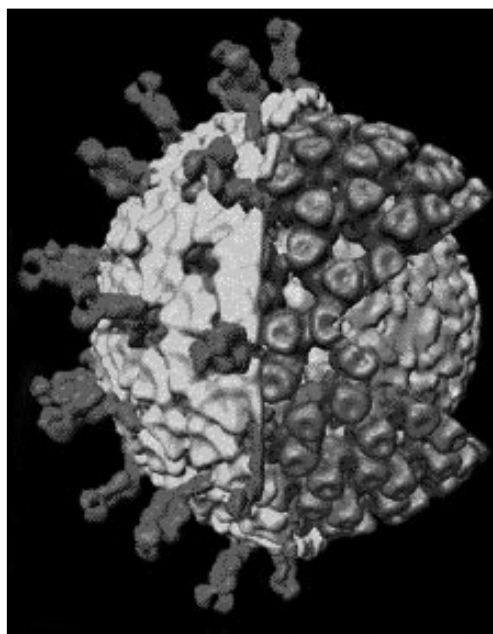
1973 rapporterade Bishop och medarbetare i Lancet upptäckten av en ny mikroorganism som fick namnet rotavirus. Upptäckten kom att på ett dramatiskt sätt förändra vår syn på etiologin till akuta gastroenteriter. Nu, 25 år senare, introduceras i USA och Europa ett oralt attenuerat rotavirusvaccin avsett att ges i tre doser till små barn.

Akuta diarrésjukdomar är ett av vår tids största hälsoproblem och orsakar fortfarande, i u-land, 3–4 miljoner dödsfall per år hos barn yngre än fem år. Rotavirus svarar enligt WHO:s statistik, för cirka 600 000 av dessa dödsfall, vilket motsvarar sex procent av alla dödsfall hos barn under fem år [1].

Rotavirus upptäcktes 1973 av Bishop och medarbetare [2], och kom snart att visa sig vara den enskilt viktigaste orsaken till akuta gastroenteriter hos barn. I Sverige är rotavirus också den vanligaste orsaken till akuta gastroenteriter medan mortaliteten i vårt land är låg. Rotavirus ligger bakom cirka 45 procent av alla akuta diarrésjukdomar hos svenska barn, och mer än 50 procent av gastroenteriter som föranleder sjukhusvård [3, 4].

Då rotavirus har en exceptionell klinisk betydelse innebär tillgången till ett verksamt och billigt vaccin ett betydelsefullt bidrag till svensk barnhälsovård. Målsättningen för vaccinutvecklingen har varit att utveckla ett vaccin som skyddar mot svår rotavirusinducerad diarré under de första två levnadsåren (Tabell I) och som ger skydd mot de fyra vanligaste serotyperna (G1–4) [5]. Ro-

tavirus har elva virusproteiner (VP), varav två inducerar neutraliserande antikroppar: VP7 (G-protein) och VP4 (P-protein). Totalt har 11 av 14 kända G-typer, klassificerade med avseende på VP7-proteinets aminosyrasekvens, isolerats från människa. Av dessa är de i vaccinet ingående G1–4 totalt domine-



Rotavirus är den enskilt viktigaste orsaken till akuta gastroenteriter hos barn.

rande i ett globalt perspektiv [5]. I ett svenskt material omfattande 66 fecesprover noterades att G1-serotypen var vanligast (48 procent), medan övriga serotyper detekterades i följande frekvenser G2 (22 procent), G3 (21 procent) och G4 (2,6 procent) [6].

Patogenes och epidemiologi

Rotavirus överförs fekalt–oralt och i undantagsfall genom aerosolspridning. Virus infekterar de mogna enterocyterna i tunntarmen, vilket resulterar i att enterocyterna stöts bort och ersätts av omogna celler från kryptorna. Detta leder till en förkortning av tarmvilli och en hyperplasi av kryptorna. Den typiska målgruppen för rotavirusinfektioner i Sverige är småbarn. Vid en genomgång av Smittskyddsinstitutets statistik visa-

de det sig dock att 7–13 procent av alla laboratorieverifierade rapporterade fall utgjordes av individer äldre än 65 år [6]. Infektionen karakteriseras av en plötslig debut av frekventa kräkningar, följt av intensiva, vattentunna diarréer och feber. Inkubationstiden är 1–3 dagar, och symtomen brukar kvarstå 5–8 dagar. Orsaken till kontakt med sjukvården är oftast den lindriga till svåra dehydrering som uppkommer till följd av rikliga vätskeförluster.

Immunitet och skydd efter naturlig infektion.

Ett flertal studier har visat att praktiskt taget alla barn före tre års ålder har genomgått en symtomatisk gastroenterit orsakad av rotavirus. I i-länder återinsjuknar sällan barnen vid reexponering, men i u-länder krävs åtminstone två kliniska infektioner för att bygga upp ett skydd mot symtomatisk reinfektion. Det har visats att återkommande exponering är nödvändigt för att vidmakthålla immuniteten. I vissa miljöer är asymtomatiska neonatala infektioner med rotavirus vanliga, vilket resulterar i naturlig immunitet. Bishop och medarbetare visade att spädbarn som utsöndrade rotavirus under sina första levnadsveckor utvecklade skydd mot kliniskt svår diarré, medan antalet reinfektioner inte reducerades.

Vaccinutvecklingen

De första försöken med rotavirusvaccin inkluderade en celladapterad monovalent kalvrotavirusstam (NCDV). Tidiga studier på grisar hade antytt att vaccinering med NCDV kunde ge skydd mot infektion med humana rotavirus [7]. Studier i Finland visade på 80 procents skydd hos små barn efter oral vaccination med levande attenuerat NCDV [8]. Dessa lovande resultat kunde dock inte verifieras i länder som Ruanda och Gambia [9, 10], varför vaccinet inte utvecklades vidare.

Nästa vaccinkandidat utgjordes av ett aprotavirus som isolerats från Rhesusapa (RRV). Studier i Sverige och Finland, på små barn, med oralt admi-

Författare

LENNART SVENSSON
docent, chefsmikrobiolog

KARI JOHANSEN
leg läk; båda virusenheten, Smittskyddsinstitutet, Solna

INGRID UHNOO
docent, leg läk, Läkemedelsverket, Uppsala.

Tabell I. Målgrupp och epidemiologi för rotavirusvaccin.

	I-länder	U-länder
Målsättning	Förebygga sjukdom	Förebygga sjukdom och dödlighet
Epidemiologi	Säsong (vinterhalvåret)	Hela året
Cirkulerande rotavirusserotyper	Huvudsakligen G-typ 1 men även G-typ 2-4	G-typ 1-4 och andra
Antal infektioner för att bygga upp immunitet	1 symtomatisk infektion	2-3 symtomatiska infektioner
Ålder	6-24 månader	2-24 månader
Immunsvär mot RRV-TV	Högt	Lågt
Skyddseffekt med RRV-TV-vaccinet	50-100 procent	20-70 procent

Tabell II. Sammanställning av egenskaperna hos Rotashield (RRV-TV).

Stammar	Rhesusapa (RRV) Human (tre stammar)
Administration	Oral
Antal serotyper (G-typ) i vaccinet	4
Serotyp: G-typ (vp7) P-typ (vp4)	GI-4 (G1,2 och 4 från humana stammar, G3 från RRV) P3 (RRV). Hemagglutinin
Vaccintiter	4×10^5 pfu*
Antal administreringsdoser	3
Ålder	2, 4 och 6 månader

* pfu = infektiösa enheter

Tabell III. Sammanställning av resultat från genomförda vaccinstudier med Rotashield (RRV-TV).

Land	Åldersgrupp	Antal vaccinerade/ placebo	Resultat	
			Skyddseffekt, procent	Svår diarré
USA [15]	5-25 veckor	403/400	49	80
USA [14]	2-6 månader	347/348	50	64
Finland [16]	2-5 månader	1 128/1 145	68	91
Venezuela [17]	2-4 månader	1 112/1 095	48	88

nistrerat levande monovalent RRV i en eller två doser var framgångsrika, om än behäftade med en del biverkningar som feber och diarré [11, 12]. Dessa initiala positiva observationer kunde dock inte upprepas i efterföljande studier i USA.

Den sista icke-humana monovalenta vaccinkandidaten som testats på små barn var ånyo ett kalvrotavirus (WC3). Preliminära studier visade att en oral dos av levande WC3 gav 100-procentigt skydd mot måttlig-svår diarré. Återigen visade fortsatta studier på en otillräcklig skyddseffekt, varefter vaccinet inte utvecklades vidare.

Eftersom de animala vaccinkandidaterna uppvisat brister i förmåga att inducera skydd började ett flertal forskargrupper fokusera intresset på »humanlika» vacciner innehållande flera serotyper (multivalenta). Orsaken till att man inte tidigare övervägt att använda humana stammar var (och är) problem med biverkningar i form av diarré samt svårigheter med odling av humana virusstammar i stor skala. Målet med en

mer »human-lik» vaccinkandidat var att behålla den naturliga attenueringen som animala stammar uppvisar samt att inkludera ytproteiner från humana stammar med förmåga att stimulera neutraliserande antikroppar mot de fyra vanligaste serotyperna hos människa. Forskare på NIH (National Institutes of Health) i USA konstruerade med genrekombination ett rotavirus som innehöll tio av de elva virusgenerna från aprotavirus (RRV) (serotyp 3) och den elfte genen, som kodar för det viktiga VP7-ytproteinet från tre olika humana serotyper (serotyp 1, 2 och 4). Detta multivalenta RRV×humant rotavirusvaccin kom således att innehålla de fyra serotyper (G1-4) som representerar >90 procent av alla kända isolat från människa. Vaccinet som benämns rhesus rotavirus tetravalent vaccin (RRV-TV) godkändes i augusti 1998 i USA, och i januari i år i Europa, under det kommersiella namnet Rotashield (Tabell II).

I multicenterstudier i USA har RRV-

TV, med en infektionsdos på 4×10^4 infektiösa enheter (pfu), uppvisat en skyddseffekt på 57 procent mot all rotavirusdiarré och upp till 92 procent mot svår diarré [13]. I hopp om att nå ett bättre resultat framställdes ett vaccin med en högre infektionsdos (4×10^5 pfu). Amerikanska studier med denna vaccindos visade dock på en lägre skyddseffekt mot all diarré (49 procent) (Tabell III) [14, 15], medan däremot effekten mot svår diarré var bättre [15]. I en finsk studie gav högdosvaccinet 100 procent skydd mot sjukhusinläggningar, 91 procent skydd mot svår diarré och 68 procent skydd mot all diarré [16]. Även i en studie från Venezuela påvisades ett bra skydd mot svår diarré, men ånyo mindre effekt mot all diarré (Tabell III) [17].

Trots att ett flertal noggrant genomförda kliniska studier har utförts, både på människor och djur, saknas fortfarande ett entydigt mått på immunologiska parametrar indikerande ett kliniskt skydd. Vaccinet är behäftat med vissa biverkningar, om än lindriga: feber >38°C (21 procent), >39°C (2 procent), minskad aptit (17 procent), nedsatt aktivitet (20 procent) samt retbarhet (41 procent) efter första dosen. Feber observeras vanligtvis 3-5 dagar efter att första dosen givits. Efter andra dosen observerades endast feber (>38°C) i några få procent, medan inga skillnader kan påvisas mellan vaccinerade och placebobarn efter tredje dosen.

Samhällskostnader

Medan rotavirusinfektionen är universiell, och förekommer oavsett socioekonomisk standard, skiljer sig konsekvenserna av sjukdomen mellan i- och u-land. Majoriten av dödsfallen förekommer i u-land, och komplikationer i form av kronisk diarré och undernäring är signifikanta. I i-länderna är morbiditeten hög och de medföljande samhällskostnaderna för rotavirusinfektionen betydande.

I Sverige beräknas 3,7 barn/1 000 barn/år läggas in på sjukhus på grund av rotavirusinfektioner, och cirka 1 500-1700 barn sjukvårdas årligen i samband med en rotavirusinducerad diarré. De direkta sjukhuskostnaderna för detta uppskattas till 13-15 miljoner kronor [6]. De indirekta samhällskostnaderna för akutmottagningsbesök, besök i öppenvård samt kostnaden för vård av sjukt barn i Sverige är inte uträknade. I USA uppskattas dock de direkta och indirekta kostnaderna för rotavirusinfektionerna till 12 miljarder kronor [18].

Olösta frågor kring vaccinet.

Skyddseffekten mot serotyp 2 (G2) är hittills otillräckligt dokumenterad, då

förekomsten av denna serotyp i samband med genomförda vaccinstudier ej varit tillräckligt stor. Endast ett fåtal studier har genomförts i traditionella utländer, och ingen studie har dokumenterat eller ens inkluderat barn med olika grader av undernäring eller nedsatt immunsvär.

Ytterligare ett problem är att ingen enskild immunologisk markör kunnat identifieras som korrelerar med skydd mot infektion.

Frågan om två doser skulle vara tillräckligt för att inducera ett protektivt skydd är inte klarlagd, men studier pågår.

Durationen av skyddseffekten är inte heller utredd då genomförda studier haft begränsade uppföljningstider.

Reassortments (genetisk rekombination) mellan vaccinstammarna och vilda rotavirusstammar har påvisats, men betydelsen av dessa för vaccinets skyddseffekt och uppkomst av nya serotyper är oklar.

Referenser

- Weekly epidemiological record. Rotavirus vaccines. World Health Organization 1999; 74: 33-40.
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 8: 1281-3.
- Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Olding-Stenkvist E, Ekwall E, Möllby R. Aetiology and epidemiology of acute gastro-enteritis in Swedish children. *J Infect* 1986; 13: 73-89.
- Uhnoo I, Olding-Stenkvist E, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenovirus and bacteria. *Arch Dis Child* 1986; 61: 732-8.
- Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174: S30-6.
- Johansen K, Bennet R, Bondesson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 20-3.
- Zissis G, Lambert JP, Marbehant P, Marisens D, Lobmann M, Charlier P et al. Protection studies in colostrum-deprived piglets of a bovine rotavirus vaccine candidate using human rotavirus strains for challenge. *J Infect Dis* 1983; 148: 1061-8.
- Vesikari T, Isolauri E, D'Hondt E, Delem A, Andre FE, Zissis G. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet* 1984; 1: 977-81.
- De Mol P, Zissis G, Butzler JP, Mutwewingabo A, Andre FE. Failure of live, attenuated oral rotavirus vaccine [letter]. *Lancet* 1986; 2: 108.
- Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, Byass P, Shenton F, Hassan-King M et al. Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* 1987; 1: 1342-5.
- Gothefors L, Wadell G, Juto P, Taniguchi

K, Kapikian AZ, Glass RI. Prolonged efficacy of rhesus rotavirus vaccine in Swedish children. *J Infect Dis* 1989; 159: 753-7.

- Vesikari T, Rautanen T, Varis T, Beards GM, Kapikian AZ. Rhesus Rotavirus candidate vaccine. Clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *American Journal of Diseases of Children* 1990; 144: 285-9.
- Bernstein DI, Glass RI, Rodgers G, Davidson BL, Sack DA. Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. JAMA* 1995; 273: 1191-6.
- Santosham M, Moulton LH, Reid R, Croll J, Weatherholt R, Ward R et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations [see comments]. *J Pediatr* 1997; 131: 632-8.
- Rennels M, Glass R, Dennehy P, Bernstein D, Pichichero M, Zito E et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines- report of the National Multicenter Trial. *United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. Pediatrics* 1996; 97: 7-13.
- Joensuu J, Koskeniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350: 1205-9.
- Perez-Schael I, Guntinas M, Perez M, Pagono V, Rojas A, Gonzalez R et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *New Engl J Med* 1997; 337: 1181-7.
- Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA et al. The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174: S5-11.

Summary

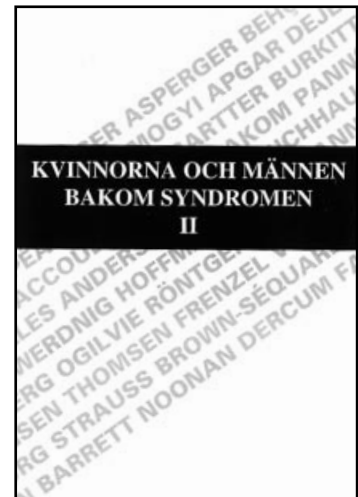
The first rotavirus vaccine approved in the USA and Europe

Lennart Svensson, Kari Johansen, Ingrid Uhnoo

Läkartidningen 1999; 96: 3158-60.

A new live oral rotavirus vaccine (Rotashield) has now been approved both in the USA and Europe. In large multicentre trials involving over 10,000 children, the vaccine has been shown to have a manifest protective effect, first and foremost against severe rotavirus-induced diarrhoea, but to be associated with certain side effects. The Advisory Committee on Immunisation Practices and the American Academy of Paediatrics are now recommending that Rotashield be included in the child vaccination programme. Use of the vaccine in Europe is likely to vary from one country to another. The issue of general recommendations for its use in Sweden should await the results of cost-benefit analysis and review of experience of the vaccine's use in the USA. In addition, a more comprehensive identification of rotavirus serotypes occurring in Sweden is a prerequisite for adequate assessment of the vaccine's necessity in this country.

Correspondence: Associate Professor Lennart Svensson, Virology Section, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.



Ännu en syndrombok!

- Boken "Männen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

- Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19