

# Biegunki rotawirusowe – dlaczego warto im zapobiegać

## Rotaviral diarrhoea – why it is worth preventing

Ewa Łoś-Rycharska, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (2): 60–68  
DOI: 10.5114/pg.2011.21715

**Słowa kluczowe:** rotawirus, biegunka, dzieci, szczepienia.

**Key words:** rotavirus, diarrhoea, children, vaccination.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Ewa Łoś-Rycharska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, e-mail: klped@cm.umk.pl

### Streszczenie

Zakażenia rotawirusowe są znaczącym problemem zdrowia publicznego, dotykającym większość małych dzieci. Od kilku lat dostępne są szczepienia zapobiegające tym zakażeniom. W pracy przedstawiono uzasadnienie dla ich jak najszerszego stosowania.

### Wprowadzenie

Ostre biegunki są jedną z najczęstszych dolegliwości w okresie wczesnego dzieciństwa. Największa zapadalność oraz najgroźniejszy przebieg ostrych biegunek dotyczą okresu noworodkowego i niemowlęcego, w których z powodu niedojrzałości czynnościowej organizmu łatwo dochodzi do zachwiania homeostazy ustroju. Choć zwykle leczenie ostrych biegunek ma charakter objawowy, to z epidemiologicznego punktu widzenia istotne jest ustalenie etiologii choroby, czemu służą badania mikrobiologiczne, wirusologiczne czy serologiczne, a także dane epidemiologiczne (rejon geograficzny, klimat, pora roku, sposób żywienia, tryb życia, higiena). Szacuje się, że aż w 30% i więcej ustalenie etiologii ostrej biegunki nie jest możliwe [1]. Bardzo częstym czynnikiem sprawczym biegunek u dzieci są zakażenia, przy czym zmniejsza się odsetek biegunek o etiologii bakteryjnej u dzieci, a zwiększa się – o etiologii wirusowej [1, 2]. Wśród nich niezwykle często występują zakażenia rotawirusowe (*rotavirus* – V), które szacunkowo odpowiadają za nawet ponad 50% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego [3, 4]. Badania polskie potwier-

### Abstract

Rotaviral infections are a major public health problem, affecting the majority of young children. For several years there have been vaccinations to prevent these infections. The paper presents the rationalization for their wide use.

dzają dużą skalę problemu zakażeń rotawirusowych w populacji dziecięcej [1, 5, 6].

### Wirus

Rotawirusy (*human rotavirus* – HRV) z rodziny *Reoviridae* to małe (o średnicy ok. 75 nm) kuliste wirusy (stąd nazwa: łac. *rota* – koło), znane od początku lat 60. XX w. Rotawirusy jako przyczynę choroby występującej u ludzi zidentyfikowała w 1973 r. Ruth Bishop z Australii [7]. Rotawirusy są patogenami bardzo odpornymi na niekorzystne warunki, co czyni je trudnymi do eliminacji zwykłymi środkami higieny. Mają 11-segmentowy genom zbudowany z dwuniciowego RNA, kodujący 6 białek strukturalnych (VP) i 5 niestrukuralnych (NSP). Genom jest otoczony kapsydem, którego warstwa wewnętrzna jest uformowana z białek VP2, VP1 i VP3, kolejna z białka VP6, a skrajna z glikoproteiny VP7 (najbardziej immunogenne białko wirusowe) i białka VP4 (odpowiedzialne za wirulencję). Zmienność antygenowa tych białek pozwala na klasyfikację RV. I tak w zależności od budowy białka VP6 klasyfikuje się RV do 7 grup (od A do G), z których trzy (A, B i C) są zaraźliwe dla ludzi, przy czym najbardziej powszechna jest grupa A [8–10].

Rotawirusy grupy A odpowiadają za ponad 95% przypadków wszystkich zakażeń RV wśród dzieci i są główną przyczyną ostrej biegunki o ciężkim przebiegu u małych dzieci. Rotawirusy grupy B (*adult diarrheal rotaviruses* – ADRV) są czynnikiem etiologicznym biegunek o przebiegu choleropodobnym u dorosłych, z towarzyszącym miernego stopnia uszkodzeniem wątroby. Znane były epidemie związane z takimi zakażeniami w Chinach i Indiach, gdzie do transmisji zakażenia dochodziło przez zanieczyszczoną wodę. Rotawirusy grupy C charakteryzują się wysoką chorobotwórczością u dzieci. Zakażenia nimi występują raczej sporadycznie, lecz opisywano je w wielu krajach na świecie. Niemniej notowano także epidemie – wśród osób korzystających z placówek zbiorowego żywienia w Japonii i Anglii [10, 11].

Zmienność budowy glikoproteiny VP7 pozwala na wyróżnienie 14 serotypów RV grupy A (G1–G14). Serotypy G1–G4 są odpowiedzialne za większość zakażeń objawowych w krajach rozwiniętych. Coraz częściej w Europie występuje także serotyp G9, wcześniej spotykany raczej w krajach rozwijających się [11, 12]. Pojawił się także genotyp G12. Rozkład serotypów zmienia się w kolejnych latach na poszczególnych obszarach, ostatnio dość szybko, co może mieć związek z popularyzacją szczepień ochronnych. Ma to znaczenie dla efektywności metod diagnostycznych, a także, być może, dla skuteczności szczepień [13–16].

W związku ze zmiennością białka VP4 wyróżniono 12 serotypów (P1–P12). Większość ludzkich szczepów RV zawiera serotypy P1A i P1B [11, 17].

Ball i wsp. [18] wykazali, że RV są zdolne do produkcji niestrukturalnej proteiny NSP4, którą uważa się za pierwszą zdefiniowaną wirusową enterotoksynę. Jest ona 22-aminokwasowym peptydem zwiększającym napływ  $Ca^{2+}$  w Ca-zależnym kanale wapniowym, czego efektem jest zwiększona sekrecja chloru do światła jelita i biegunka. Enterotoksyna wirusowa dodatkowo może pełnić funkcję adiuwantu wzmacniającego rozwój odporności śluzówkowej na jednocześnie podawane antygeny [19].

## Zakaźność

Źródłem zakażenia są chorzy, którzy wydalają wirusy 2–5 dni przed wystąpieniem objawów zakażenia i ok. 10–14 dni po ich wystąpieniu, choć wydalanie może się utrzymywać nawet do kilkunastu tygodni. Możliwość występowania zakażeń bezobjawowych zwiększa ryzyko rozprzestrzeniania wirusa. Uznaną drogą przenoszenia wirusa jest droga fekalno-oralna, co potwierdza obecność wirusa w kale [20]. Do zakażenia dochodzi także drogą kropelkową, na co wskazuje szybkie rozprzestrzenianie się choroby oraz współistnienie stanów zapalnych dróg oddechowych [21, 22]. Możliwe jest tak-

że szerzenie się infekcji przez kontakt z zainfekowanymi przedmiotami: odzieżą, powierzchniami [23].

Zakaźność wirusa jest bardzo duża. Jeden mikrogram stolca lub wydzieliny dróg oddechowych jest wystarczającą ilością do spowodowania zakażenia [22]. Materiałem wysoce zakaźnym są również wymiociny. Wektorem zakażenia może być także zanieczyszczona woda, produkty spożywcze niewymagające obróbki cieplnej i przedmioty. Do wywołania choroby wystarcza jedynie 10–100 komórek wirusowych, podczas gdy chory lub nosiciel wydalą ich z kałem  $10^8$ – $10^{10}$ /ml. Najwięcej wirionów w stolcu pojawia się ok. 3 dni po wystąpieniu pierwszych dolegliwości, tak więc w tym czasie chory jest wysoce zakaźny.

Czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia jest hospitalizacja, szczególnie na oddziale niemowlęcym (dzieci pieluchowane), zwłaszcza w jednej sali z pacjentem zakażonym wirusem. Brak możliwości izolacji dzieci chorych na biegunkę, swobodny dostęp rodziców i innych osób do dzieci przy trudnych warunkach lokalowych i sanitarnych potęgują ryzyko wystąpienia zakażenia [21].

## Epidemiologia

Zakażenia RV najczęściej występują w populacji dziecięcej, zwłaszcza wśród najmłodszych grup [24]. Szerzeniu się zakażeń rotawirusowych u dzieci sprzyja łatwość przenoszenia wirusa, przebywanie w skupiskach (żłobki, przedszkola, szkoły) oraz mała dbałość o higienę (ssanie palców, umieszczanie w jamie ustnej różnych przedmiotów, niestaranne mycie rąk po skorzystaniu z toalety czy przed posiłkiem). Największe wskaźniki zachorowalności oraz śmiertelności w przebiegu zakażeń RV dotyczą dzieci poniżej 5. roku życia. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) podaje, że na świecie rocznie RV powodują blisko 111 mln epizodów infekcji przewodu pokarmowego leczonych w domu, 25 mln wizyt ambulatoryjnych, 2 mln hospitalizacji (głównie z powodu gwałtownego przebiegu biegunki i odwodnienia) oraz od 352 tys. do 592 tys. zgonów u dzieci do lat 5, przy czym zgony występują szczególnie w krajach rozwijających się (440 tys. zgonów rocznie, podczas gdy w krajach Unii Europejskiej ok. 230) [11].

W międzynarodowych badaniach europejskich wykazano, że zapadalność na ostre biegunki rotawirusowe wśród dzieci do 5 lat wynosi ok. 2–5 na 100, ponadto, że RV powodują 27,8–52% wszystkich ostrych biegunek i są odpowiedzialne za nawet 2/3 hospitalizacji i konsultacji w izbach przyjęć oraz 1/3 wizyt ambulatoryjnych związanych z ostrymi biegunkami [4]. Stwierdzono, że szczyt zachorowań przypada na okres pomiędzy 5.–6. a 21.–23. mies. życia (prawie 80%), a niemal 90% zakażeń RV ma miejsce pomiędzy 3. a 36. mies. życia

[4, 25, 26]. Niemniej jednak do 27% zakażeń występuje przez 6. mies., a do 13% w ciągu pierwszych 3 mies. (ze szczytem w 2. mies. u dzieci w pierwszym półroczu życia) [25]. Większą zapadalność obserwuje się w krajach o wysokim standardzie życia oraz w środowisku miejskim [27]. Szczyt zachorowań w klimacie umiarkowanym występuje późną jesienią i zimą oraz wczesną wiosną i ma charakter epidemiczny [2, 24, 28, 29]. W krajach tropikalnych zachorowania odnotowuje się przez cały rok.

Zakażenia rotawirusowe są poważnym problemem szpitalnym, dotyczącym zwłaszcza oddziałów dziecięcych. Dziechciarz i wsp. stwierdzili, że zakażenia wewnątrzrodzajowe RV występują u 4,5% hospitalizowanych dzieci, a u dzieci poniżej 2 lat – u 16,4%. Powodują one wydłużenie czasu hospitalizacji o średnio 3 dni (1–12 dni) [21]. Mrukowicz i wsp. stwierdzili, że RV jest przyczyną zakażeń szpitalnych aż u 24,7% pacjentów [5], Rytlewska i wsp. – że RV odpowiada za 12% zakażeń szpitalnych u dzieci do 11 lat [6]. Sulik i wsp. natomiast podają, że szpitalnym zakażeniom RV ulega tylko 2,1% dzieci do 7 lat [30]. Mniejsze odsetki zakażeń wewnątrzszpitalnych RV na oddziałach pediatrycznych niż większość polskich autorów opisują inni autorzy europejscy, np. z Francji – 0–6,25% [31], z Hiszpanii – 2,8% [32].

Wśród wszystkich hospitalizowanych pacjentów z zakażeniem RV zakażenie to jest pochodzenia szpitalnego w znacznym odsetku przypadków, sięgającym nawet niemal 50%, zwłaszcza u pacjentów do 2. roku życia [1, 5].

## Patogeneza

Patomechanizm działania wirusa nie jest w pełni poznany. Wnika on do komórki, wykorzystując białko VP4, którym przyczepia się do kwasów sjałowych obecnych na białkach powierzchniowych błony komórkowej [33]. Do komórki zakażonej wnika sam materiał genetyczny wirusa. Po wnikięciu do komórki intensywnie replikuje, a wirusy potomne są transportowane z siateczki śródplazmatycznej do powierzchni komórki i uwalniane na zewnątrz, czemu rzadko towarzyszy rozpad zakażonej komórki.

Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywa upośledzenie produkcji białek przez zakażone komórki, w tym enzymów trawiennych. Dochodzi m.in. do niedoboru disacharydaz, w tym laktazy, i gromadzenia się dwucukrów, w tym laktozy, w świetle jelita oraz objawów ich nietolerancji. Następstwem jest biegunka osmotyczna.

Uważa się także, że białko wirusowe NSP4 o właściwościach enterotoksyny powoduje zmianę działania kanałów jonowych, doprowadzając do zmiany stężenia wewnątrzkomórkowego  $Ca^{2+}$  (wzrost napływu  $Ca^{2+}$  w Ca-zależnym kanale wapniowym, czego efektem jest zwiększona sekrecja chloru do światła jelita), i indukuje

biegunkę wydzielniczą podobną do powodowanej przez ciepłostabilną enterotoksynę B *Escherichia coli* [18].

## Objawy

Pierwszy opis kliniczny schorzenia przedstawił w 1929 r. Zahorsky, nazywając obserwowany zespół objawów *winter vomiting disease* [34].

Okres wylegania choroby wynosi 1–3 dni, ale może trwać nawet do tygodnia. Infekcja ma zwykle ostry przebieg i trwa 3–10 dni. Charakterystycznym objawem klinicznym jest wodnista biegunka, którą często poprzedzają lub której towarzyszą wymioty (96%). U większości pacjentów występuje również ból brzucha, podwyższona ciepota ciała (75%), a u części mogą wystąpić objawy ze strony górnych dróg oddechowych. W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się zwiększoną liczbę krwinek białych krwi obwodowej. Przebieg choroby bywa łagodny, ale może także doprowadzić do odwodnienia (80%), zaburzeń metabolicznych (kwasica, zaburzenia elektrolitowe) i niewydolności narządowej (nerki, mózg) wymagających hospitalizacji i nawadniania pozajelitowego [3, 21, 24, 35]. Wykazano, że ryzyko hospitalizacji z powodu biegunki RV jest większe u wcześniaków, zwłaszcza z masą urodzeniową mniejszą niż 1500 g [36].

Opisywane są także przypadki o bardzo ciężkim przebiegu, mające charakter martwiczego lub krwotocznego zapalenia jelit, które mogą doprowadzić do zgonu dziecka [37]. Odnotowano również zapalenie trzustki [38], zapalenie mózgu i mózdzku [39], kamicę układu moczowego prowadzącą do pozanerkowej niewydolności nerek [40]. Analizowany jest udział RV w patogenezie takich schorzeń, jak zespół Reye'a [41], zarostowe zapalenie dróg żółciowych [42], zaburzenia krzepnięcia [43, 44] czy nagła śmierć łóżeczkowa (*sudden infant death syndrome* – SIDS) [45].

Możliwy jest przebieg bezobjawowy albo niecharakterystyczny. W przypadku młodych niemowląt może być to uwarunkowane obecnością przeciwciał odmatczyńnych (otrzymanych w ciąży lub z pokarmem), ale także wynikać z niedojrzałości czynnościowej przewodu pokarmowego (mała aktywność proteaz powierzchniowych umożliwiających endocytozę modyfikacji białek powierzchniowych wirusa) [4, 11, 46].

Odporność pozakażna jest uwarunkowana obecnością przeciwciał neutralizujących przeciwko białkom wirusowym VP4 i VP7. Specyficzne immunoglobuliny klasy G mogą przetrwać w surowicy do 6 mies. od zakażenia, a wydzielnicze immunoglobuliny klasy A są obecne w stolcu przez ponad 6 mies. Przeciwciała te chronią przed ponownym zakażeniem tym samym typem serologicznym wirusa oraz mogą powodować odporność krzyżową. Możliwe są zachorowania powtórne spowodowane innymi typami wirusa, ale mają one zazwyczaj

łagodniejszy przebieg [47]. Rozważana jest ochronna rola także innych przeciwciał, np. przeciw białku nie-strukturalnemu NSP2 [48].

## Diagnostyka

Współcześnie w diagnostyce zakażeń RV można wykorzystywać techniki molekularne jako najbardziej czułe i swoiste [12]. Możliwa jest również identyfikacja patogenu z użyciem mikroskopu elektronowego. W praktyce klinicznej rozpoznanie ustala się zwykle na podstawie wyników badań serologicznych określających miano przeciwciał anti-RV, metodą ELISA lub lateksowym testem aglutynacyjnym. Obecnie podstawą diagnostyki są tanie, łatwe i szybkie w wykonaniu lateksowe testy aglutynacyjne pozwalające na stwierdzenie w kale antygenów wirusowych.

## Leczenie

Leczenie biegunek rotawirusowych nie różni się od leczenia ostrych biegunek o innej etiologii i jest objawowe. Podstawą jest nawadnianie dziecka, najlepiej doustne, oraz wczesna realimentacja. W pierwszym etapie (faza rehydratacji) stosuje się doustny płyn nawadniający (DPN) w ilości zależnej od stopnia odwodnienia – 50–100 ml/kg m.c. dziecka przez 4 godz. oraz dodatkowo 5–10 ml/kg po każdym wymiotach lub oddanym stolcu. W drugim etapie (leczenie podtrzymujące, okres realimentacji) nadal podaje się DPN w ilości odpowiadającej zapotrzebowaniu płynowemu dziecka oraz dodatkowo 5–10 ml/kg po każdym wymiotach lub oddanym stolcu. W pierwszym okresie wstrzymuje się karmienie dziecka, z wyjątkiem dzieci karmionych piersią, natomiast w drugim następuje powrót do normalnego żywienia, zwykle do diety stosowanej przed biegunką, o ile była ona prawidłowa. Postulowane jest także podawanie wybranych probiotyków; zwraca się też uwagę na dobre efekty stosowania smektynu dwuoktanościennego [27, 29, 49].

Wskazaniem do hospitalizacji i nawadniania dożylnego są: wstrząs, odwodnienie dużego stopnia, zaburzenia neurologiczne, uporczywe lub żółciowe wymioty, niepowodzenie leczenia DPN [50].

Uszkodzenie enterocytów w wyniku zakażenia RV może powodować zmniejszenie ekspresji laktazy, co prowadzi do przemijającej nietolerancji laktozy, zwłaszcza u niemowląt poniżej 3. mies. życia lub z cechami niedożywienia. Jednak także i w tej grupie decyzję o czasowym zastosowaniu mieszanek bezlaktozowych (najlepiej bez zmienionego jednocześnie składu białkowego) należy podejmować tylko w przypadku pogorszenia klinicznego (zwiększenia się liczby stolców) po wprowadzeniu mleka do diety. Dostępny i zalecany w fazie realimentacji jest także produkt na bazie bananów, zawiera-

jący zredukowaną ilość laktozy, bogaty w składniki mineralne i prebiotyki (galaktooligosacharydy oraz naturalnie występujące w bananach  $\alpha$ -fruktany) [51].

## Problem społeczno-ekonomiczny

Straty i obciążenia społeczno-ekonomiczne spowodowane przez zakażenia RV są bardzo wysokie. Wiąże się one z terapią szpitalną, wizytami ambulatoryjnymi, transportem chorego dziecka, zakupem leków i leczeniem w warunkach domowych, optaczeniem opieki dla chorego dziecka lub absencją w pracy rodziców [52]. Problemem jest również zajmowanie łóżek szpitalnych, co staje się szczególnie zauważalne zimą oraz wiosną.

Biegunki rotawirusowe to problem epidemiologiczny i ekonomiczny także w Polsce. O niekorzystnej sytuacji epidemiologicznej świadczy znaczący udział rotawirusowych zakażeń szpitalnych, które powodują przedłużenie pobytu chorego w szpitalu oraz zwiększenie związanych z tym kosztów. Z powyższych powodów istotne znaczenie mają działania profilaktyczne.

## Profilaktyka

Najprostszą metodą profilaktyki zakażeń przenoszonych drogą oralno-fekalną czy kropelkową jest szeroko pojęta higiena, jednak trwałość wirusa powoduje, że typowe działania sanitarne mogą być nieefektywne [22].

Osoby chore powinny ograniczyć kontakt z dziećmi, jak również chore dziecko powinno być odizolowane od rówieśników i rodzeństwa, i to do tygodnia po ustąpieniu objawów. Chory powinien używać własnych naczyń i sztućców, wszyscy domownicy w sposób szczególny powinni zachowywać higienę, częściej należy dokonywać dezynfekcji sprzętów sanitarnych.

Naturalnymi czynnikami zwiększającymi odporność na zakażenie RV są właściwa dieta oraz prawidłowy ekosystem mikrobiontów przewodu pokarmowego. Szczególne znaczenie ma karmienie piersią, ponieważ w mleku matki aż do 9. mies. laktacji obecne są przeciwciała neutralizujące HRV w klasie IgA [2, 21, 27].

W celu ograniczenia liczby zakażeń szpitalnych należy stosować izolację nowo przyjmowanych pacjentów z biegunką [21]. Wykazano, że duże znaczenie w profilaktyce zakażeń szpitalnych ma niewielka liczba łóżek w klinikach (do 20), ograniczenie przemieszczania się pacjentów, sale 1- lub 2-osobowe oraz kohortowanie pacjentów wg rozpoznań wstępnych [4, 31]. Konieczne jest mycie rąk przed badaniem każdego dziecka i po nim, stosowanie podczas działań pielęgniarsko-lekarskich jednorazowych rękawiczek i fartuchów [4, 20, 21]. Istotne znaczenie ma również stan zdrowia personelu [31]. Należy umożliwić matkom karmiącym piersią stały pobyt z dzieckiem w szpitalu [2, 21]. Wykazano także efektywność doustnego podawania *Lactobacillus* GG

(LGG) w zapobieganiu szpitalnej biegunce rotawirusowej u małych dzieci (1–36 mies.) hospitalizowanych z powodów innych niż biegunka [53].

## Szczepienia

Wobec zawodności tradycyjnych metod zapobiegania zakażeniom, a także wobec znacznej skali problemu celowe jest stosowanie skutecznej i bezpiecznej szczepionki rotawirusowej [4]. W latach 80. ubiegłego wieku powstały pierwsze szczepionki rotawirusowe, ale nie zostały dopuszczone do stosowania. W 1998 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wydała zezwolenie na stosowanie doustnej, żywej, atenuowanej szczepionki rotawirusowej, 3-walentnej, reżusowo-ludzkiej RotaShield firmy Wyeth. Miała być ona dawkowana od 6. tyg. życia 3-krotnie w odstępach 3-tygodniowych. Po szczepieniu stwierdzono obecność przeciwciał rotawirusowych u 61–92% dzieci, a także 60-procentową skuteczność w zapobieganiu infekcjom i nawet 100-procentową w zapobieganiu odwodnieniu. Szczepionka została wycofana w 1999 r. z powodu występowania wgłobień jelita między 3. a 7. dniem od szczepienia, zwykle po podaniu pierwszej dawki (15 przypadków/1,5 mln dawek) i częściej u starszych niemowląt [54]. Od tego czasu prowadzono prace nad nową szczepionką. Obecnie dostępne są dwie szczepionki: Rotarix (Glaxo-SmithKline) oraz RotaTeq (MSD), wprowadzone na rynek, także polski, w latach 2004–2006.

Rotarix jest szczepionką monowalentną (RV1), żywą, atenuowaną, uzyskaną z ludzkiego szczepu 89-12 – RIX 4414 (G1, P1A). Uzasadnieniem dla stosowania szczepionki monowalentnej jest odporność krzyżowa, powstająca na skutek powtarzających się naturalnych zakażeń. Wykazano skuteczność szczepionki w zapobieganiu zakażeń u 73–89% dzieci oraz 95-procentową skuteczność w zapobieganiu nieżyłowi jelit o ciężkim przebiegu (badania w grupie 60 tys. dzieci). Szczepionka podawana jest doustnie, w dwóch dawkach. Szczepienie można rozpocząć w 6. tyg. życia dziecka, kolejną dawkę należy podać po minimum 4 tyg. Cały cykl szczepienia trzeba zakończyć przed upływem 24. tyg. życia. Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki oceniano w szeroko zakrojonym, obejmującym 11 krajów Ameryki Łacińskiej i Finlandię, badaniu z randomizacją [55]. Obejmowało ono grupę ponad 63 tys. zdrowych niemowląt w wieku 6–13 tyg. Dzieci przydzielano losowo do jednej z dwóch grup, w których w odstępach 1–2-miesięcznych otrzymywały doustnie 2 dawki badanej szczepionki lub placebo. Inne rutynowe szczepienia (oprócz doustnego szczepienia przeciwko *poliomyelitis*) wykonywano jednocześnie z podaniem szczepionki przeciwrotawirusowej. Obserwacja trwała jeden sezon epidemiologiczny

(rok). Wykazano, że podaż szczepionki nie zwiększa ryzyka wgłobienia jelit ani zgonu, ani innego poważnego niepożądanego odczynu poszczepiennego (NOP). Szczepienie natomiast wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia biegunki rotawirusowej o dużym nasileniu i wymagającej hospitalizacji oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkiej biegunki bez względu na przyczynę. W wielu badaniach potwierdzono bezpieczeństwo szczepionki monowalentnej [28, 56–59]. Dobrej skuteczności szczepionki można oczekiwać także w ciągu kolejnych lat, choć obserwacje nadal trwają.

RotaTeq jest szczepionką pentawalentną (RV5), żywą, atenuowaną, zawierającą resegregowany genowo szczep ludzko-bydłęcy zawierający typy G1, G2, G3, G4 oraz P1A (wykazuje skuteczność w ochronie przed zakażeniem RV serotypu G9). Szczepionkę podaje się doustnie w trzech dawkach: pierwszą należy podać pomiędzy 6. a 12. tyg. życia, kolejne po upływie minimum 4 tyg., a cały cykl powinien być zakończony do 26 tyg. życia dziecka. W prowadzonym przez kilka lat wielośrodkowym i międzynarodowym (11 krajów w Europie, Ameryce Północnej i Południowej) badaniu analizowano skuteczność szczepionki pentawalentnej w zapobieganiu zachorowaniom na biegunkę rotawirusową (zwłaszcza o ciężkim przebiegu) oraz jej bezpieczeństwo [60]. W badaniu tym uczestniczyło prawie 70 tys. zdrowych dzieci w wieku 6–12 tyg., w tym wcześniaki. Dzieci losowo otrzymywały doustnie, w odstępach 4–10 tyg., 3 dawki badanej szczepionki przeciwrotawirusowej lub placebo. Inne rutynowe szczepienia, poza *poliomyelitis*, wykonywano jednocześnie. Okres obserwacji wynosił rok (pełen sezon epidemiczny). Wykazano, że podaż szczepionki nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnego NOP, wgłobienia jelit, zgonu, a także biegunki, wymiotów, gorączki lub obecności świeżej krwi w stolcu w ciągu 7 dni po podaniu każdej dawki. Stwierdzono ponadto, że szczepienie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia biegunki rotawirusowej, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, wymagającej hospitalizacji. Szczepionkę pentawalentną oceniano w kolejnych latach i po upływie ponad 3 lat od podania ostatniej dawki stwierdzono, że nadal wywiera działanie ochronne przeciw zakażeniom RV [61].

Analizowano także skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki pentawalentnej w grupie ponad 1800 wcześniaków urodzonych pomiędzy 25. a 36. tyg. życia płodowego, zaszczepionych w wieku 6–12 tyg. [62]. Obserwację prowadzono przez 2 lata po szczepieniu. Na jej podstawie stwierdzono, że także w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie badana szczepionka jest bezpieczna i zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej.

W zbiorczej analizie trzech badań III fazy klinicznej szczepionki pentawalentnej wykazano, że w ciągu 7 dni po jej pierwszej dawce może czasem, choć rzadko, wystąpić łagodna biegunka i wymioty o niewielkim nasileniu, niewymagające szczególnego postępowania [63]. Jest to istotna praktyczna informacja w przypadku dzieci hospitalizowanych w tym okresie na oddziałach niemowlęcych.

Mimo różnic obie szczepionki dotychczas wykazały bardzo dobrą skuteczność w zapobieganiu ciężkim, wymagającym hospitalizacji biegunkom. Zakończenie cyklu szczepień powoduje wytworzenie oporności po 14 dniach. Bezpośrednim korzystnym efektem szczepień jest zmniejszenie częstości zachorowań na zakażenia RV w grupie szczepionej, lecz skutkiem pośrednim jest większa odporność populacyjna, zwłaszcza zmniejszenie się częstości zakażeń u osób z otoczenia zaszczepionych dzieci [64]. Wykazano także zmniejszenie częstości biegunk w ogóle, bez względu na ich etiologię.

Dokonano pośredniego porównania skuteczności obu szczepionek na podstawie dostępnych danych. Stwierdzono podobną immunogenność, porównywalną efektywność w zapobieganiu biegunkom o etiologii RV, w zmniejszaniu konieczności interwencji medycznej i hospitalizacji w przebiegu biegunk, a także podobną częstość występowania działań niepożądanych [65].

Skuteczność szczepień jest mniejsza w krajach rozwijających się. Wytlumaczenie tego zjawiska znaleziono w składzie mleka matek karmiących. Mleko matek zawiera przeciwciała neutralizujące wirus w klasie IgA, przy czym miano tych przeciwciał jest wyższe w mleku kobiet z ubogich krajów. Stwierdzone neutralizujące właściwości mleka kobiecego są przyczynkiem do rozważań na temat zastosowania przerwy w karmieniu naturalnym w czasie immunizacji, co być może jest wskazane tylko w przypadku populacji krajów rozwijających się [66]. W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że karmienie piersią nie wydaje się wpływać na skuteczność szczepienia [67].

Doustne szczepienie przeciwko RV można wykonać jednocześnie z zastosowaniem większości innych szczepionek podawanych pozajelitowo [68, 69]. Dyskutowane było podawanie ich równocześnie z doustną szczepionką przeciwko *poliomyelitis*, lecz ostatnie badania wskazują na bezpieczeństwo takiego skojarzenia (zarówno w przypadku szczepionki mono-, jak i pentawalentnej), a także na brak negatywnego wpływu na immunogenność każdej ze szczepionek [70, 71]. Polski kalendarz szczepień nie uwzględnia już od kilku lat doustnego szczepienia przeciw *poliomyelitis* w pierwszym roku życia, zatem problem ten nie dotyczy naszego kraju.

Szczepienia przeciw RV, jak wszystkie inne, mogą powodować przemijające działania uboczne, np. łagodną biegunkę czy wymioty. Z poważnych działań niepożądanych wymienia się sporadycznie wgłobienie jelit, a także chorobę Kawasaki (RV5) [72, 73]. Pomiędzy 7. a 8. dniem od szczepienia u części dzieci (w przypadku szczepionki pentawalentnej u 8,9% po pierwszej dawce, w przypadku szczepionki monowalentnej do 60% po pierwszej dawce i u kilkunastu procent po kolejnej) dochodzi do wydalania wirusa szczepionkowego z kałem [72, 73]. Dlatego słuszne wydaje się zalecenie, aby nawet do 14 dni po szczepieniu osoby pielęgnowujące niemowlę zachowywały w sposób szczególny higienę, zwłaszcza jeżeli dziecko przebywa na oddziale szpitalnym, gdzie stanowi potencjalne źródło zakażenia innych dzieci. W przypadku przestrzegania tych zasad jest mało prawdopodobne, aby dorośli opiekunowie zaszczepionych dzieci przenosili żywego wirusa. Przeprowadzono badania polegające na podaniu doustnym szczepionki osobom dorosłym i wykazano, że żaden z badanych nie wydalął z kałem żywego wirusa, a jedynie jedna z badanych osób – antygeny wirusowe w małej ilości [74]. Inaczej jest w przypadku dzieci. Stwierdzono możliwość transmisji wirusa od zaszczepionego młodszego rodzeństwa do starszego dziecka, skutkujące ostrą biegunką wymagającą interwencji [75].

Szczepionki przeciwko RV należy stosować z zachowaniem ostrożności u dzieci blisko kontaktujących się z osobami przewlekle chorymi, zwłaszcza z niedoborami odporności. W 2009 i 2010 r. zmieniono rekomendacje dla obu szczepionek, jako że obserwowano przypadki nabycia poszczepiennej infekcji RV u dzieci z ciężkim kombinowanym niedoborem odporności – RV5 [76]. Tak więc u dzieci z takimi niedoborami obie szczepionki są przeciwwskazane [77].

Szczepienia przeciw RV należą do zalecanych, a więc nier refundowanych przez państwo. Do rozważenia przez rodziców pozostaje, czy koszt zakupu szczepionki równoważy ryzyko związane z zachorowaniem (w tym stres dziecka związany z chorobą i potencjalną hospitalizacją oraz koszty związane z absencją w pracy rodziców).

## Piśmiennictwo

1. Pytrus T, Iwańczak F, Gościński G. Etiological factors in acute diarrhoeal disease in children up to three years of age, treated in the Department of Pediatrics and Gastroenterology in 1992-1996. *Med Sci Monitor* 1998; 4: 688-92.
2. Kołakowska T, Czerwionka-Szaflarska M, Wojtanowska H. Rotawirusy jako czynnik etiologiczny ostrych zespołów biegunkowych niemowląt i małych dzieci województwa bydgoskiego. *Przegl Pediatr* 1994; 24: 7-12.
3. Kołakowska T, Czerwionka-Szaflarska M. Rotawirusy w ostrych zespołach biegunkowych u niemowląt i małych dzieci. *Wiad Lek* 1993; 46: 274-8.

4. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, et al. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: The REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195 (Suppl. 1): S4-16.
5. Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M, et al. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatr* 1999; 426 (Suppl.): 53-60.
6. Rytlewska M, Bako W, Ratajczak B, et al. Epidemiological and clinical characteristics of rotaviral diarrhoea in children from Gdańsk, Gdynia, and Sopot. *Med Sci Monit* 2000; 6: 117-22.
7. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenterocolitis. *Lancet* 1973; 302: 1281-3.
8. McClain B, Settembre E, Temple BR, et al. X-ray crystal structure of the rotavirus inner capsid particle at 3.8 Å resolution. *J Mol Biol* 2010; 397: 587-99.
9. Li Z, Baker ML, Jiang W, et al. Rotavirus architecture at subnanometer resolution. *J Virol* 2009; 83: 1754-66.
10. Haffejee IE. The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 275-85.
11. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
12. Cunliffe NA, Bresee JS, Gentsch JR, et al. The expanding diversity of rotavirus. *Lancet* 2002; 359: 640-2.
13. Morillo SG, Luchs A, Cilli A, et al. Characterization of rotavirus strains from day care centers: pre- and post-rotavirus vaccine era. *J Pediatr* 2010; 86: 155-8.
14. Matthijssens J, Bilcke J, Ciarlet M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol* 2009; 4: 1303-16.
15. McDonald SM, Matthijssens J, McAllen JK, et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing reassortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000634.
16. Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis* 2009; 200 (Suppl. 1): S215-21.
17. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 136: 36-47.
18. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996; 272: 101-4.
19. Kavanagh OV, Ajami NJ, Cheng E, et al. Rotavirus enterotoxin NSP4 has mucosal adjuvant properties. *Vaccine* 2010; 28: 3106-11.
20. Wille B. Possibilities for preventing the epidemic spread of rotaviral infections on neonatal wards. *Zentralbl Gynakol* 1992; 114: 375-7.
21. Dziechciarz P, Wernik T, Zalewski T. Wewnątrzoddziałowe zakażenia rotawirusami. *Pediatr Pol* 1997; 72: 499-502.
22. Hjelt K. Nosocomial virus infections in pediatric departments. Rotavirus and respiratory syncytial virus. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 2102-4.
23. Dutta P, Bhattacharya SK, Saha MR, et al. Nosocomial rotavirus diarrhea in two medical wards of a pediatric hospital in Calcutta. *Indian Pediatr* 1992; 29: 701-6.
24. Łukasik E, Rusek-Zychma M, Łukasik M, et al. Diagnostyka i klinika ostrych biegunek rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych w Śląskim Centrum Pediatrii w Zabrze w latach 1997-2000. *Pediatr Współcz* 2001; 3: 237-44.
25. Clark HF, Marcello AE, Lawley D, et al. Unexpectedly high burden of rotavirus gastroenteritis in very young infants. *BMC Pediatr* 2010; 10: 40.
26. Giaquinto C, van Damme P; REVEAL Study Group. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 142-7.
27. Szajewska H, Dziechciarz P, Mrukowicz J. Metaanalysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 217-27.
28. 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.
29. Szajewska H, Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized double-blind placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl. 2): S17-25.
30. Sulik A, Ołdak E, Skorochodzki J i wsp. Prospektywne badanie zakażenia rotawirusami dzieci hospitalizowanych w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci AM w Białymstoku w 2003 r. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 475-81.
31. Jusot JF, Vanhems P, Benzait F, et al. Reported measures of hygiene and incidence rates for hospital-acquired diarrhea in 31 French pediatric wards: is there any relationship? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 520-5.
32. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, et al. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain: a multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 23-7.
33. Arias CF, Isa P, Guerrero CA, et al. Molecular biology of rotavirus cell entry. *Arch Med Res* 2002; 33: 356-61.
34. Zahorsky J. Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch Pediatr* 1929; 46: 391-5.
35. Czerwionka-Szaflarska M, Müller L. Analiza obrazu klinicznego pozaszpitalnych zakażeń rotawirusowych u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Ann Ac Med Bydg* 2003; 17: 17-23.
36. Dennehy PH, Cortese MM, Bégué RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1123-31.
37. Bagci S, Eis-Hübinger AM, Yassin AF, et al. Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1079-84.
38. Kumagai H, Matsumoto S, Ebashi M, et al. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection. *Indian Pediatr* 2009; 46: 1099-101.
39. Shiihara T, Watanabe M, Honmaa A, et al. Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases. *Brain Dev* 2007; 29: 670-3.
40. Morita T, Ashida A, Fujieda M, et al. Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. *Clin Nephrol* 2010; 73: 398-402.

41. Ioiia H, Kawashimaa H, Nishimataa S, et al. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect* 2006; 52: 124-8.
42. Mohanty SK, Ivantes CA, Mourya R, et al. Macrophages are targeted by rotavirus in experimental biliary atresia and induce neutrophil chemotaxis by Mip2/Cxcl2. *Pediatr Res* 2010; 67: 345-51.
43. Limbos MA, Lieberman JM. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis: report of two cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 834-6.
44. Siddiqui AH, Chitlur MB. Immune thrombocytopenic purpura in a 5-month-old female with rotavirus infection. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 633.
45. Yolkend R, Murphy M. Sudden infant death syndrome associated with rotavirus infection. *J Med Virol* 1982; 10: 291-6.
46. Phillips G, Lopman B, Rodrigues LC, et al. Asymptomatic rotavirus infections in England: prevalence, characteristics, and risk factors. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 1023-30.
47. Yuan L, Honma S, Kim I, et al. Resistance to rotavirus infection in adult volunteers challenged with a virulent G1P1A[8] virus correlated with serum immunoglobulin G antibodies to homotypic viral proteins 7 and 4. *J Infect Dis* 2009; 200: 1443-51.
48. Kirkwood CD, Boniface K, Richardson S, et al. Non-structural protein NSP2 induces heterotypic antibody responses during primary rotavirus infection and reinfection in children. *J Med Virol* 2008; 80: 1090-8.
49. Czerwionka-Szaflarska M, Murawska S, Swincow G. Ocena wptywu doustnego leczenia probiotykiem i/lub doustnym płynem nawadniającym na przebieg ostrej biegunki u dzieci. *Przegl Gastroenterol* 2009; 4: 166-72.
50. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Disease Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 81-122.
51. Rabbani GH, Teka T, Saha SK, et al. Green banana and pectin improve small intestinal permeability and reduce fluid loss in Bangladeshi children with persistent diarrhea. *Dig Dis Sci* 2004; 4: 475-84.
52. Van der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L, et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 22.
53. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.
54. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, et al. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192 (Suppl. 1): 36-43.
55. 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.
56. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
57. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 481-8.
58. Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16.
59. Phua KB, Quak SH, Lee BW, et al. Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* 2005; 192 (Suppl. 1): S6-16.
60. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *New Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Addition of severe combined immunodeficiency as a contraindication for administration of rotavirus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 687-8.
62. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Ped Infect Dis J* 2007; 26: 1099-104.
63. Dennehy PH, Goveia MG, Dallas M, et al. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *J Infect Dis* 2007; 11 (Suppl. 2): S36-42.
64. Lambert SB, Faux CE, Hall L, et al. Early evidence for direct and indirect effects of the infant rotavirus vaccine program in Queensland. *Med J Aust* 2009; 191: 157-60.
65. Soares-Weiser K, Maclehoose H, Ben-Aharon I, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD008521.
66. Moon SS, Wang Y, Shane AL, et al. Inhibitory effect of breast milk on infectivity of live oral rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 919-23.
67. Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 656-8.
68. Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, et al. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics* 2008; 122: 1062-6.
69. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine* 2010; 28: 5272-9.
70. Ciarlet M, Sani-Grosso R, Yuan G, et al. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 874-80.
71. Steele AD, De Vos B, Tumbo J, et al. Co-administration study in South African infants of a live-attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 6542-8.
72. Geier DA, King PG, Sykes LK, et al. RotaTeg vaccine adverse events and policy considerations. *Med Sci Monit* 2008; 14: PH9-16.
73. 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.



74. Zibrik L, Dove W, McArdle F, et al. Lack of shedding of the RIX4414 live attenuated rotavirus vaccine administered to adult volunteers. *Arch Virol* 2007; 152: 1951-4.
75. Payne DC, Edwards KM, Bowen MD, et al. Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2010; 125: e438-41.
76. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010; 362: 314-9.
77. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1379-86.