



MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE



VÝZNAM VAKCINACE DĚTÍ PROTI ROTAVIROVÝM GASTROENTERITIDÁM

Bakalářská práce

Anna Blahová

Vedoucí práce: Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D.
Odborný konzultant: RNDr. Jana Prodělalová, Ph.D.

Brno 2017

Bibliografický záznam

Autor:	Anna Blahová Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav experimentální biologie
Název práce:	Význam vakcinace dětí proti rotavirovým gastroenteritidám
Studijní program:	Experimentální biologie
Studijní obor:	Speciální biologie, směr Mikrobiologie a molekulární biotechnologie
Vedoucí práce:	Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D.
Odborný konzultant:	RNDr. Jana Pročkalová, Ph.D.
Akademický rok:	2016/2017
Počet stran:	77
Klíčová slova:	Rotavirus; gastroenteritida; vakcinace; Rotarix; RotaTeq; svět; Evropa; Česká republika

Bibliographic Entry

Author	Anna Blahová Faculty of Science, Masaryk University Department of experimental biology
Title of Thesis:	Importance of immunization of infants and young children against gastroenteritis due to rotaviruses
Degree programme:	Experimental biology
Field of Study:	Special biology, Microbiology and molecular biotechnology
Supervisor:	Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D.
Consultant:	RNDr. Jana Prodělalová, Ph.D.
Academic Year:	2016/2017
Number of Pages:	77
Keywords:	Rotavirus; gastroenteritis; vaccination; Rotarix; RotaTeq; world; Europe; Czech Republic

Abstrakt

Rotavirová gastroenteritida je akutní průjemové onemocnění vyskytující se nejčastěji u dětí mladších 5 let. Rotaviry jsou velmi infekční a odolné virové částice přenášející se fekálně-orální cestou do tenkého střeva, kde způsobují dysbalanci vstřebávání látek. Většina infekcí probíhá asymptomaticky, nebo s mírnými projevy. Při těžké formě rotavirové gastroenteritidy dochází k vážné dehydrataci organismu, a jestliže není včas léčena, může končit až smrtí. Nejvíce dětí umírá v rozvojových zemích Afriky a Asie, k čemuž přispívá také nedostatečná hygiena a zdravotní péče. Nejlepší ochranou proti vážným akutním průjmům je vakcinace. Na trhu jsou k dostání dva typy vakcín – Rotarix a RotaTeq. V současné době jsou uvedené vakcíny aplikovány ve více než 100 zemích, z čehož 85 zemí zavedlo celoplošné očkování. Tato bakalářská práce je literární rešerší o možnosti prevence před rotavirovou gastroenteritidou formou vakcinace. Cílem práce bylo srovnání epidemiologické situace v rozvinutých a rozvojových zemích a dále zhodnotit dopad vakcinace ve státech střední Evropy včetně České republiky.

Abstract

Rotavirus gastroenteritis is an acute diarrhea that occurs most commonly in children under 5 years of age. Rotaviruses are highly infectious and resistant viral particles transported via the faecal-oral route into the small intestine where they cause imbalance in substance absorption. Most infections occur asymptotically or with mild symptoms. In the severe form of rotavirus gastroenteritis, serious dehydration occurs in the body and, if not treated early, may result in death. Most children die in the developing countries of Africa and Asia, which can also be contributed to poor hygiene and health care. The best protection against serious acute diarrhea is vaccination. Two types of vaccines are available on the market – Rotarix and RotaTeq. At present, these vaccines are applied in more than 100 countries, of which 85 countries have introduced a nationwide vaccination. The bachelor thesis is a literary research on the possibility of prevention of rotavirus gastroenteritis in the form of vaccination. The aim of this thesis was to compare the epidemiological situation in developed and developing countries and further evaluate the impact of vaccination in Central European countries including the Czech Republic.



Vysoká škola: Masarykova univerzita

Ústav: Ústav experimentální biologie

Fakulta: přírodovědecká

Akademický rok: 2016/2017



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Bakalářský studijní program: Experimentální biologie

Studijní obor: Speciální biologie, směr Mikrobiologie a molekulární biotechnologie

Student(ka): Anna Blahová

Vedoucí bakalářské práce Vám ve smyslu zákona vlády ČR č. 111/1998 Sb., o státních závěrečných zkouškách a státních rigorózních zkouškách, určuje tuto bakalářskou práci:

Název tématu: Význam vakcinace dětí proti rotavirovým gastroenteritidám.

Název tématu anglicky: Importance of immunization of infants and young children against gastroenteritis due to rotaviruses.

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D.

Odborný konzultant: RNDr. Jana Procházková, Ph.D.

Anotace a zásady pro vypracování

(Po formální stránce bude práce upravena dle Instrukcí pro vypracování bakalářské práce:
http://www.sci.muni.cz/mik/wp-content/uploads/2012/03/instrukce_dp.pdf)

Rotavirové gastroenteritidy představují nejvýznamnější virové onemocnění kojenců a malých dětí. Prakticky každý obyvatel naší planety se do 5 let věku alespoň jednou s rotavirovou infekcí setkal. Průjem a zvracení obvykle odezní bez závažných následků, nicméně v některých případech dochází k závažné dehydrataci organismu, která vede k hospitalizaci. Rotaviry se snadno přenášejí orofekální cestou, proto jsou rotavirové infekce častější v rozvojových zemích a jsou zde příčinou úmrtí více než 500 tis. dětí ročně. Cílem práce je provést literární rešerši srovnávající epidemiologickou situaci v rozvinutých a rozvojových zemích, podrobně analyzovat epidemiologickou situaci ve státech Střední Evropy včetně České republiky, popsat stav proočkovanosti populace a vlivu očkování na zdraví a náklady na zdravotní péči.

Časový harmonogram řešení (postup):

- do 31.12.2016 – seznámení se základní doporučenou odbornou literaturou
- do 28.2.2017 – vyhledání aktuálních epidemiologických dat, vypracování práce (konzultace se školitelem)
- do 31.3.2017 – vyhotovení a předložení první verze BP
- do 30.4.2017 – konzultace a dohotovení konečné verze BP

Rozsah bakalářské práce: nejméně 30 stran textu

Rozsah grafických příloh:

Jazyk práce: český

Seznam odborné literatury:

- Attoui H, Mertens PPC, Becnel J et al. (2012) Reoviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ (eds) Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses, Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp 541-637.
- Dennehy PH (2015) Rotavirus infection – A disease of the past? Infect Dis Clin N Am 29, 617-635.
- Esona MD, Gautam R (2015) Rotavirus. Clin Lab Med 35, 363-391.
- Gervase G, Capanna A, Mita V, Zaratti L, Franco E (2016) Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies. Hum Vaccin Immunother 12, 2413-2418.
- Pazdiora P, Beneš Č (2013) Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination. Epidemiol Mikrobiol Imunol 4, 131-137.

Datum zadání bakalářské práce: 26. 10. 2016

Termín odevzdání bakalářské práce: dle harmonogramu akademického roku

V Brně dne 10.11.2016



podpis studenta



podpis vedoucího bakalářské práce


prof. RNDr. Jan Šmarda, CSc.
ředitel ústavu

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí bakalářské práce Mgr. Romaně Moutelíkové, Ph.D. za cenné rady a čas, který mi věnovala při řešení dané problematiky a při práci v laboratoři, a za ochotu, pomoc a korektury při sepisování bakalářské práce.

Zároveň bych chtěla poděkovat RNDr. Janě Prodělalové, Ph.D. za vstřícnost a odborné vedení při práci v laboratoři.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

Brno 10. května 2017


.....
Anna Blahová

Obsah

Seznam použitých zkratk	10
Seznam cizích pojmů	12
Úvod	13
1. Charakteristika rotavirů	14
1.1. Historie rotavirů	14
1.2. Morfologie a struktura	15
1.3. Klasifikace rotavirů	17
1.3.1. Rotavirové sérotypy a genotypy	17
1.4. Rotavirová gastroenteritida	18
1.5. Sezónní výskyt rotavirových infekcí	20
1.6. Patogenita a rezistence	21
1.7. Léčba a prevence	22
1.7.1. Perorální rehydratační roztoky	23
1.7.2. Strava	23
1.7.3. Další podpůrná léčiva	23
2. Historie vývoje vakcín a současné používané vakcíny	24
2.1. Hledání vhodného léčiva	24
2.2. Vakcína WC3	26
2.3. Vakcína RIT 4237	26
2.4. Vakcína RRV-1	27
2.5. Vakcína RRV-TV (RotaShield)	27
2.1. Vakcína ROTAVAC	29
2.2. Vakcína Lanzhou Lamb Rotavirus	29
2.3. Vakcína Rotarix	30
2.3.1. Vývoj vakcíny Rotarix	30
2.3.2. Vakcína Rotarix	31
2.4. RotaTeq	32
2.4.1. Vývoj vakcíny	32
2.4.2. Vakcína RotaTeq	33
3. Význam rotavirových vakcín ve světě	35
3.1. Důležité světové organizace	38
3.1.1. Světová zdravotnická organizace	38

3.1.2.	Globální aliance pro očkování a imunizaci.....	38
3.2.	Evropa	39
3.2.1.	Genotypy v Evropě	40
3.2.2.	Země s vysokým pokrytím vakcinací	41
3.2.3.	Země se středním pokrytím vakcinací	43
3.2.4.	Země s nízkým pokrytím vakcinací	44
3.2.5.	Střední Evropa	44
3.2.6.	Česká republika.....	46
3.3.	Asie	50
3.4.	Afrika	51
3.5.	Severní Amerika.....	53
3.5.1.	USA	53
3.5.2.	Kanada	55
3.6.	Latinská Amerika	55
3.7.	Austrálie	56
4.	Seznam použité literatury	60

Seznam použitých zkratk

AAP	Americká akademie pediatriů (American Academy of Pediatrics)
ACIP	Poradní výbor pro imunizační postupy (Advisory Committee on Immunization Practices)
ARSN	Asian Rotavirus Surveillance Network
CDC	Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention)
ČR	Česká republika
dsRNA	dvouvláknová RNA
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
GAVI	Globální aliance pro očkování a imunizaci (Global Alliance for Vaccines and Immunization)
JIP	jednotka intenzivní péče
NAM	National Academy of Medicine
NIH	Národní institut zdraví (National Institutes of Health)
NIP	Australský imunizační program (Australian National Immunisation Program)
NSP	nestrukturní proteiny
ORS	orální rehydratační roztok
RRV-TV	RotaShield
RV	rotaviry
RV1	Vakcína Rotarix
RV5	Vakcína RotatEq
RVGE	rotavirová gastroenteritida

TLP	třívrstevná proteinová kapsida
USA	Spojené státy americké
VP	strukturní proteiny
WC3	Wistar calf 3
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

Seznam cizích pojmů

Asymptomaticky	bez příznaků
Atenuovaná	oslabená
Bovinní vakcína	vakcína získaná z tura domácího
Hypoosmolární	snížený osmolární tlak, při kterém nedochází k absorpci vody do buněk
Imunodeficience	porucha imunity, snížená obranyschopnost organismu
Intususcepce	poškození střev, při níž se část střeva zasouvá do druhé
Kontagiózní	nakažlivý, infekční
Lyofilizace	vysušení mrazem
Monocistronní	jedna molekula RNA je schopna kódovat pouze jeden polypeptid
Nozokomiální infekce	onemocnění vzniklé v nemocničním prostředí
Polycistronní	jedna molekula RNA je schopna kódovat více polypeptidů
Reasortovaný	virion, který má genetický materiál ze dvou a více podobných virionů
Rekombinantní	umělé spojení dvou druhů DNA
Rhesus vakcína	vakcína získaná z makaka rhesus
Supernatant	tekutina nad sedimentem
Symptomaticky	s příznaky
Vero buňky	kultivace na buňkách makaka rhesus

Úvod

Rotavirová gastroenteritida je akutní infekční onemocnění, které bývá nejčastější příčinou kojeneckých průjmu a postihují až 95 % všech dětí do věku 5 let. Rotaviry jsou velmi infekční a odolné virové částice, které se přenášejí fekálně-orální cestou do tenkého střeva. Následkem poškození střevních klků dochází k dysbalanci vstřebávání látek a vzniku průjmu za doprovodu bolesti břicha, horečky a zvracení. Většina rotavirových infekcí probíhá asymptomaticky, nebo s mírnými projevy. Při těžké formě rotavirové gastroenteritidy dochází k vážné dehydrataci organismu vedoucí k hospitalizaci a při nezajištění vhodné péče až k smrti dítěte. Rotaviry jsou neobalené dsRNA viry s dvouřetězcovou RNA (dsRNA) řadící se do čeledě *Reoviridae* s charakteristickým kulovitým tvarem a segmentovaným genomem. Jedná se o velmi stabilní viry, které mohou na pokožce přežívat až několik hodin nebo v prostředí až několik dnů a nepůsobí na ně běžné desinfekční přípravky. V současné době neexistují žádné specifické léky, které by tuto nemoc vyléčily, ve většině případů infekce odezní do 3-9 dnů. Proto je velmi důležitá prevence v podobě dodržování správné hygieny, nejefektivnější prevencí je vakcinace. Dnes jsou na trhu k dostání 2 vakcíny, díky kterým dokáže organismus infekci potlačit a vyvarovat se případné hospitalizaci či zabránit smrti.

Tato práce se zabývá problematikou rotavirů, jejich charakterizací a klasifikací, rozšířením nejen v České republice, ale i celosvětově. Klíčovým bodem je popsání a význam dosud objevených vakcín a jejich účinnosti. Hlavním cílem této práce je porovnání dopadu zavedení rotavirových vakcín do rozvojových a rozvinutých zemí a zhodnocení situace výskytu rotavirů ve světě, v Evropě a v České republice.

1. Charakteristika rotavirů

1.1. Historie rotavirů

Již několik staletí patřily průjmy mezi běžná onemocnění, na která každý rok umíralo přes více než milion lidí. První významný krok v historii k odhalení příčiny vzniku průjmů se udál na počátku 20. století, kdy byla vyslovena hypotéza, že výše uvedené onemocnění mohou způsobovat virové částice. Následně hypotézu podpořili Light a Hodes, kterým se podařilo pomocí několika prováděných testů nakazit pár telat z fekálií nakažených dětí (Light a Hodes 1943).

V Anglii mezi sledovaným obdobím od března 1942 do dubna 1943 přijali na oddělení v nemocnici Ishleworthu (West Middlesex County) celkem 216 dětí do věku 15 měsíců, které trpěly průjmy. Z velkého počtu dětí během uvedeného období zemřelo 109 dětských pacientů. Kvůli velmi vysoké mortalitě se lékaři snažili zjistit, co nebezpečné průjmy způsobuje (Gairdner 1945).

Kromě infekcí u lidí byly zaznamenány případy průjmů u různých zvířat. Původce průjmů byl u každého druhu zvířat pojmenován jiným názvem – například u myši EDIM virus, u telat NCDV virus a virus byl nalezen i u opic (Adams a Kraft 1963; Bishop 1984; Malherbe a Strickland-Cholmley 1967; Mebus a kol. 1969). V roce 1972 při použití elektronového mikroskopu Kapikian odhalil malé částice o velikosti asi 27 nm, které získal z fekálií dospělého člověka (Kapikian a kol. 1972). V různých publikacích se začalo psát o stále nových virech, které nesly názvy jako např. orbivirus-like, reovirus-like, *Neovirus*, *Duovirus*, *Rotavirus* a virus dětské gastroenteritidy. Později roku 1979 byly všechny tyto viry určeny jako jeden a ten samý typ infekční částice, která způsobuje průjmy u zvířat i u lidí. Tyto viry byly zařazeny do jednoho rodu *Rotavirus*, jehož název navrhnul roku 1974 Flewett na základě jeho morfologického tvaru (Flewett a kol. 1974; Bishop 1984).

Již tehdejší studie dokázala, že rotaviry patří mezi nejběžnější příčinu dětských akutních průjmů, které často doprovází dehydratace a zvracení, a to jak v tropických oblastech, tak i v mírném pásu (Dearlove a kol. 1983; Soenarto a kol. 1981).

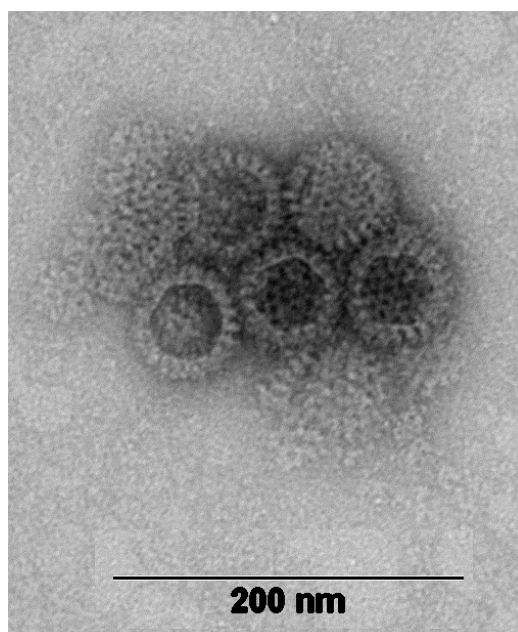
Rotaviry jsou odpovědné za více než půl milionu úmrtí dětí ročně na celém světě, z toho největší mortalita je v jihovýchodní Asii a subsaharské Africe (Tate a kol. 2016).

1.2. Morfologie a struktura

Téměř veškeré objevy a popisy struktury rotavirů byly získány pomocí kryoelektronové mikroskopie a následné rekonstrukce schématu virové částice. Informace o funkci a struktuře proteinů byly zjištěny pomocí teplotní citlivosti, mutantních a reasortovaných virů (virion, který má genetický materiál ze dvou a více podobných virionů), virových částic a rekombinantních proteinů.

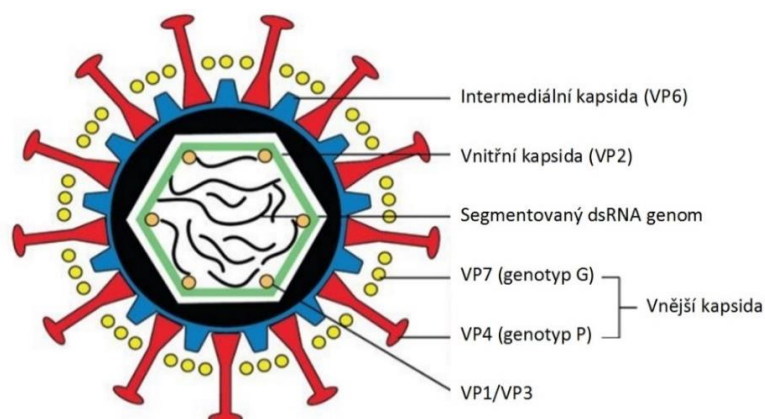
Jestliže rotaviry (RV) jsou pozorovány pod transmisním elektronovým mikroskopem, je možné je rozlišit od vzhledově velmi podobných reovirů a orbivirů, a to na základě vnějšího obalu (Obrázek 1). Virová částice je typická svým kulatým tvarem, jenž připomíná kolo, proto také zmiňované viry byly pojmenovány rotaviry – z latinského slova „rota“, které v překladu znamená kolo (Patton a kol. 2004).

Obrázek 1. Fotografie rotaviru pozorovaného pod transmisním elektronovým mikroskopem (Autor MVDr. Pavel Kulich, Ph.D.; VÚVeL Brno).



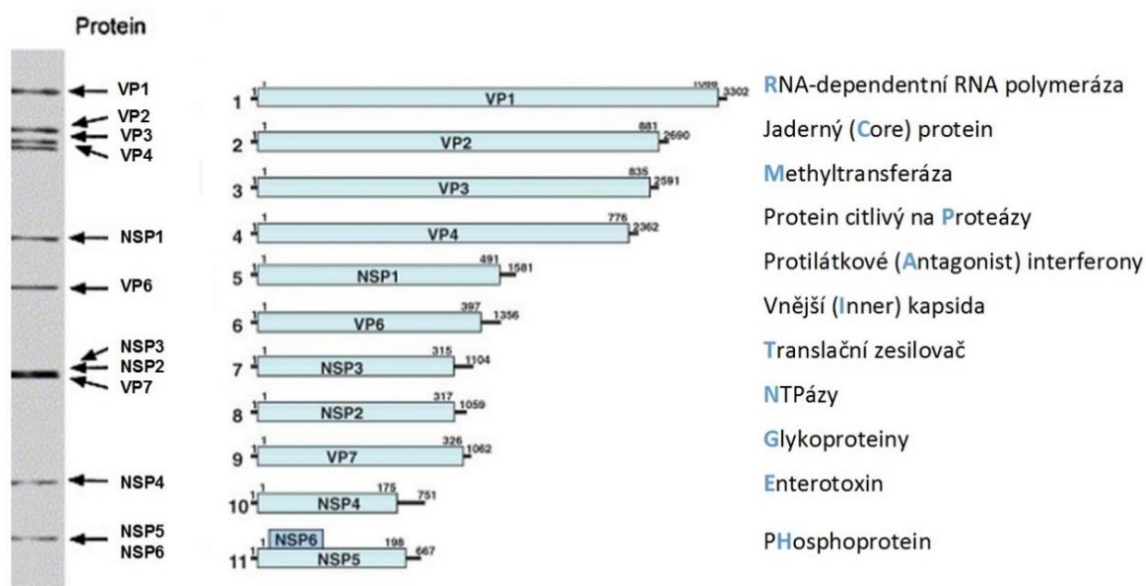
Rotaviry jsou neobalené viry o velikosti asi 75 nm. RV částice se skládá ze tří koncentrických kapsidových vrstev proteinů – vnitřní, intermediální a vnější vrstvy. Uvnitř kapsidy se nachází dsRNA rozdělená do 11 segmentů (Estes a Cohen 1989). Pomocí kryoelektronové mikroskopie a map elektronové hustoty se ukázalo, že jednotlivé částice v jádře jsou uspořádány podle řádného vzoru – viz Obrázek 2 (Prasad a kol. 1996).

Obrázek 2. Struktura rotaviru (upraveno podle Cunliffe a kol. 2002).



Vnitřní proteinová vrstva obaluje jádro o průměru asi 3 nm obsahující genom složený z 11 segmentů dsRNA (Obrázek 3). Tyto segmenty kódují strukturní (VP) nebo nestrukturní (NSP) virové proteiny, kde každý segment kóduje pouze jeden typ proteinu¹. Výjimku tvoří 11. segment zahrnující informace o dvou proteinech² (NSP5, NSP6). Celkem tedy jádro kóduje 6 strukturních proteinů (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) a 6 nestrukturních proteinů (NSP1 – NSP6) (Kapikian a Shope 1996; Matthijnsens a kol. 2008).

Obrázek 3. Uspořádání a velikost jednotlivých segmentů genomu. Segmenty lze označit i jednopísmennými znaky podle charakteristiky jednotlivých segmentů (upraveno podle Greenberg a Estes 2016; Jayaram a kol. 2003).



¹ Monocistronní = jedna molekula RNA je schopna kódovat pouze jeden polypeptid

² Polycistronní = jedna molekula RNA je schopna kódovat více polypeptidů

1.3. Klasifikace rotavirů

Rod *Rotavirus* patří do čeledě *Reoviridae*, kam se také řadí rody *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Cypovirus*, *Orthoreovirus* a další (Fauquet a kol. 2005). Rotaviry se dále rozdělují do skupin A-H (značené RVA-RVH) a to na základě sekvence genomového segmentu kódujícího VP6, popř. organizace genomu (Matthijnsens a kol. 2012).

Rotaviry infikují výhradně obratlovce. Skupiny rotavirů A, B, C a H mohou nakazit jak člověka, tak zvířata, zatímco skupiny D, E, F a G byly nalezeny pouze u zvířat (Molinari a kol. 2014). RVA se nacházejí převážně u savců (včetně člověka) a u ptáků. Rotaviry typu B a C byly identifikovány u některých savců např. u skotu, prasat, ovcí a lidí. RVE se nalézají pouze u prasat a skupiny D, F a G u drůbeže (Martella a kol. 2009). RVH³ byly poprvé zpozorovány u dospělých v Číně roku 1997 a později v Bangladéši. Byly nalezeny také u prasat v Japonsku (Molinari a kol. 2014).

Jelikož jsou RVA nejběžnějšími druhy, které napadají člověka (Hoshino a Kapikian 2000), tato bakalářská práce se bude zabývat výhradně skupinou rotavirů A.

1.3.1. Rotavirové sérotypy a genotypy

Podrobněji se rotaviry A rozdělují do jednotlivých podskupin (sérotypů či genotypů) dle dále zmíněných principů. Sérotypizace byla prováděna dříve na základě antigenních vlastností a reaktivity se séry obsahujícími neutralizační protilátky proti hlavním povrchovým antigenům (VP4 a VP7). V současné době se nejvíce využívá přesnější a méně časově náročný způsob. Jedná se o sekvenační analýzu genomových segmentů, kdy na základě nukleotidové sekvence jsou popsány jednotlivé genotypy (Matthijnsens a kol. 2011). Nejběžnější genotypy objevující se u lidí jsou G1-G5 (Matthijnsens a kol. 2008). Díky genotypizaci jsme schopni rozlišit celkem 27 G a 35 P genotypů RVA (Trojnar a kol. 2012), z nichž 12 genotypů G a 15 genotypů P mohou způsobit infekci u člověka (Bányai a kol. 2011).

³ Dříve ADRV-N = new adult diarrhea rotavirus

1.4. Rotavirová gastroenteritida

Jak už bylo zmíněno dříve, akutní dětské průjmy patří mezi řadu globálních problémů. Průjmy jsou spojené s velkým množstvím hospitalizací a vysokou úmrtností dětí mladších 5 let. Gastroenteritidy mohou být způsobeny parazity (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*), bakteriemi (zástupci rodů *Escherichia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Shigella*, *Salmonella*) nebo viry (*Rotavirus*, *Astrovirus*, *Calicivirus*, *Norovirus*) (Gastañaduy a Begue 1999; Lundgren a Svensson 2001). Rozdílem mezi bakteriálními a rotavirovými průjmy je především v tvorbě zánětu ve střevech. Pro bakteriální infekce je vznik zánětu typický, zatímco při rotavirových nikoli (Greenberg a Estes 2009).

Rotaviry infikují téměř každé dítě do 5. roku jeho existence a způsobují život ohrožující průjmy. Rotavirová gastroenteritida (RVGE) může postihnout člověka hned několikrát za život, kdy každé dítě v průměru prožije více než 10 epizod RVGE (Gastañaduy a Beque 1999). Nejzávažnější infekcí je zpravidla ta první, kdy organismus nemá vyvinuté žádné protilátky. Výzkumy ukazují, že nejčastěji svou první rotavirovou infekci prodělají děti do 24. měsíce od narození. V průběhu jednotlivých infekcí si organismus vytváří protilátky a RVGE má stále mírnější průběh (Albano a kol. 2006).

Rotaviry se do těla dostanou fekálně-orální cestou. Po krátké inkubační době, která činí 18-48 hodin, následuje horečka a časté stolice až 8krát za den. Infekce sama odezní do 5-7 dnů. Jestliže se při rotavirové infekci neprojeví žádné příznaky (včetně absencí průjmů), jedná se o asymptomatický průběh. Symptomatický průběh se vyznačuje např. bolestí břicha, průjmy, zvracením a horečkou (Burns a Greenberg 1994).

Rotavirové průjmy se vyznačují velmi řídkou a nazelenalou stolicí bez krve a hlenu, která obsahuje až 10^{11} virových částic v 1 ml. Při průjmech dochází k úbytku tekutin v organismu. Novorozenecké průjmy charakterizuje denní úbytek větší než 10 ml/kg tělesné hmotnosti. U starších dětí je ztráta tekutin vyššího objemu - 200 ml na organismus (Desselberger 1999; Pazdiora a Táborská 2010).

Rotavirovou gastroenteritidu lze rozdělit do tří skupin na základě příznaků:

- Lehká RVGE – Jedná se o nejméně závažnou formu gastroenteritidy probíhající asymptomaticky bez vědomí hostitele.
- Střední RVGE – Projevuje se symptomatickým průběhem, mezi příznaky patří především bolest břicha, horečka, průjmy a zvracení. Při této formě se doporučuje dětem podávat různé rehydratační tekutiny (viz prevence), které zabraňují nadměrné ztrátě tekutin.
- Těžká RVGE – Kromě typických symptomatických projevů se těžká RVGE vyznačuje neschopností organismu přijmout jakoukoliv tekutinu. Dětský organismus je při častých průjmech a zvracení těžce dehydratován a je velmi náročné doplnit zásoby vody. Při této formě může dítě ztratit až 5-10 % své tělesné hmotnosti. Jedná se o stav, kdy je nutné vyhledat lékařskou pomoc. Dítěti jsou podávány speciální rehydratační roztoky, nebo je zavedena nitrožilní výživa. Při neposkytnutí potřebné péče může končit až smrtí dítěte (Kolářová 2008; Pazdiora a Táborská 2010). Bohužel v rozvojových zemích se nedaří dětem poskytnout rychlou lékařskou péči a zavedení nitrožilní výživy, proto děti s velmi těžkou dehydratací často umírají (Butz a kol. 1993).

Klinický průběh a forma onemocnění se může lišit kromě počtu infekcí i v závislosti na věku hostitele. U novorozenců do 6. měsíce jsou průjmy vzácné, RVGE probíhá asymptomaticky nebo s mírnějšími projevy. Absence průjmů pravděpodobně souvisí s přítomností protilátek získaných z prvotního mateřského mléka. U dětí ve stáří 6-24 měsíců se průjmy objevují nejčastěji, a to ve všech třech formách. Nemocné děti jsou zdrojem nákazy i pro dospělé, u kterých často infekce probíhají pouze asymptomaticky popř. s mírnými příznaky z důvodu prožitých rotavirových infekcí v dětství. Riziko hrozí u jedinců s oslabenou imunitou často vyššího věku, kteří mohou RVGE podlehnout (Kolářová 2008; Pazdiora a Táborská 2010).

Jelikož rotaviry jsou velmi odolné mikroorganismy a jsou schopny přežívat na kůži až několik hodin, mohou znamenat velký problém ve zdravotnických zařízeních a způsobovat nozokomiální infekce. Jedná se o infekci, kterou se člověk nakazí v průběhu pobytu v nemocničních ústavech, jako jsou např. dětská lůžková oddělení nebo specializované instituce pro starší jedince (Gianino a kol. 2002).

Opakující se RV infekce vedou ke vzniku specifických protilátek, které jsou schopny eliminovat rotaviry a chránit organismus před RV průjmy (Parashar a kol. 1998).

1.5. Sezónní výskyt rotavirových infekcí

V souhrnu studií vypracovaném Cookem a jeho kolektivem bylo vysvětleno, že výskyt rotavirových gastroenteritid v mírném pásmu není konstantní během celého roku, ale počet případů onemocnění kolísá v rámci jednotlivých měsíců. Naopak v tropických oblastech trpí na akutní průjmy v průběhu roku přibližně stejný počet dětí (Cook a kol. 1990). Nejvíce případů RVGE v mírném pásmu je zaznamenáno v zimních měsících od ledna do března a v podzimních měsících od září do listopadu (Stoll a kol. 1982).

Pomocí srovnání několika zemí mírného pásma se podařilo zjistit, že rotavirové infekce se ve zkoumaných zemích vyskytují v podobném období. Dále lze také pozorovat posun rotavirové infekce z jihovýchodního USA do severního USA v období prosince až dubna. Podobná situace nastává i v Evropě. Začátek šíření akutních dětských průjmů byl patrný ve Španělsku a postupně se virová gastroenteritida šířila do států severní Evropy v období ledna až března. K sezónnímu výskytu rotavirů přispívají především klimatické faktory jako je teplota, množství dešťových srážek a relativní vlhkost vzduchu (Koopmans a kol. 1999). Obecně lze říci, že rotavirům se daří při chladných teplotách a nižší vlhkosti vzduchu (Brandt a kol. 1982).

Nedávné studie podle Patela a jeho kolektivu (Patel a kol. 2013) ukazují, že sezónní výskyt rotavirů podle Cooka a kol. (Cook a kol. 1990) není jednoznačný, neboť některé tropické země, jako je např. Keňa a Salvador, vykazují sezónní výskyt rotavirových onemocnění. Naopak v části rozvojových zemí nacházejících se v mírném pásmu, jako je například Ukrajina a Kyrgyzstán, se rotavirové infekce vyskytují konstantně celoročně. Kromě klimatických faktorů může hrát významnou roli ve výskytu rotavirových infekcí také např. chování hostitele, dodržování správné hygieny anebo kontaminace vody a pitných zdrojů (Patel a kol. 2013).

1.6. Patogenita a rezistence

Při rotavirové infekci dochází ke změnám ve střevním epitelu klků. Rotaviry napadají zralé epiteliální buňky klků v horních dvou třetinách tenkého střeva. Následně dochází k lyzi vrchních buněk a sloupcovité klky zakrňují na krychlovité. Klky jsou odpovědné za absorpci tekutin a živin a jejich modifikací dochází k poruše absorpci cukrů a dalších látek (Parashar a kol. 1998). Nevstřebané disacharidy spolu s dalšími látkami zvyšují osmolalitu ve střevním lumenu, kvůli které dochází k urychlení peristaltiky a posunu nevstřebané potravy směrem ven z těla. Porušená sliznice tenkého střeva se neustále obnovuje. Úplná obnova sliznice trvá 2-8 týdnů (Leung a kol. 2005).

Rotavirová částice je trojvrstevná (TLP), díky čemuž je extrémně odolná proti různým desinfekčním prostředkům. Na rotaviry nepůsobí přípravky obsahující chloroform, éter, fenol nebo lysol. Naopak rotaviry jsou citlivé na amoniak, aldehydy, alkohol a chlór. Uvedené látky způsobují rozpouštění TLP vedoucí k následné inaktivaci rotavirové částice. Mezi osvědčené desinfekční prostředky patří např. v ČR známý Hibitan a Lysol (Dennehy 2000).

Rotaviry jsou vysoce kontagiózní a velice snadno se přenášejí. V prostředí mohou přežívat několik dní až měsíců, na kůži člověka až několik hodin. Velmi často bývají kontaminovány různé hračky a potraviny, proto je třeba dávat zvýšený pozor na dodržování hygienických zásad (desinfikovat hračky, u potravin provádět pasterizaci a konzervaci, stejně tak upravovat převářením pitnou vodu). Zároveň je vyžadována zvýšená hygiena při manipulaci s potravinami, neboť právě až 95 % nákaz vzniklých alimentární cestou jsou gastroenteritidy způsobené různými mikroorganismy včetně rotavirů (Fijan a kol 2005). Důležité je také správné mytí rukou. Na trhu jsou běžně dostupné různé typy mýdel. Na základě studie testování účinnosti jednotlivých typů mýdel se ukázalo, že pouze mýdla obsahující alkoholy dokáží ničit rotavirové částice. Obyčejná mýdla a mýdla s antibakteriálními účinky nemají téměř žádný efekt na inaktivaci rotavirových částic. Při používání těchto typů mýdel se doporučuje po umytí rukou na dlaně aplikovat ochranné gely s obsahem alkoholu (Dennehy 2000; Tuladhar a kol. 2015).

1.7. Léčba a prevence

Léčba virových infekcí se téměř neliší od léčby jiných průjemových onemocnění. Protože na viry nepůsobí antibiotika, základem léčby RVGE je klidový režim a pravidelné doplňování tekutin a elektronů vedoucí k regeneraci střevní sliznice. Jelikož při akutních dětských průjmech je náročné udržovat vodu v organismu, je doporučeno dětem podávat v době průjmů orální rehydratační roztoky (oral rehydration solution, ORS), které pomáhají zadržovat vodu v těle.

Na základě ztráty původní hmotnosti rozlišujeme 3 typy dehydratací (Tabulka 1). Lehká dehydratace nastává při ztrátě hmotnosti méně jak 5 %, střední dehydratace při ztrátě 5 až 10 % a při více než 10% ztrátě původní hmotnosti dochází k těžké a velmi rizikové dehydrataci. Dalšími znaky vypovídajícími o stupni dehydratace jsou různé tělesné projevy jako je stav sliznice, očí, přítomnost slz, množství moči a další (Koletzko a Osterrieder 2009).

Tabulka 1. Hodnocení stupně dehydratace (upraveno podle Koletzko a Osterrieder 2009).

Dehydratace	Lehká	Střední	Těžká
Ztráta hmotnosti	<5 %	5–10 %	>10 %
Celkový stav	dobrý	unavenost	ospalost
Žízeň	normální	žíznivost	rezignace pití
Kožní turgor	normální	snížený	stojící kožní řasy
Sliznice	vlhké	suché	vyschlé
Oči	normální	halonované	výrazně halonované
Slzy	přítomny	malé množství	chybí
Množství moči	normální	snížené množství	minimální
Krevní tlak	normální	normální	snížený
Puls	normální	zrychlený	zrychlený
Teplota končetin	normální	chladné	studené
Podávané množství ORS na kg tělesné váhy po dobu 4 h	30-50 ml	50-100 ml	100-150 zvážení hospitalizace

1.7.1. Perorální rehydratační roztoky

Perorální rehydratační roztoky jsou hypoosmolární (se sníženým osmolárním tlakem), bohaté na sodík a glukózu v optimálním poměru a vedoucí ke vstřebání vody a sodíku do buněk. ORS jsou dětem podávány cca po 5-10 minutách po dobu 4 hodin. Doporučené množství ORS v jednotlivých stupních je uvedeno v Tabulce 1. Jestliže se po 4 hodinách dehydratace nelepší, je možné ORS podávat ještě 6-12 hodin. V případě, že i po této uplynulé době nedojde ke zlepšení, je nutno vyhledat lékařskou pomoc. Aby dítě ORS neodmítalo, je možné roztoky podávat s různými sirupy (Koletzko a Osterrieder 2009).

Mezi ORS dostupné v České republice patří např. Kulíšek, Kulíšek forte, Rehydron nebo HIPP ORS 200. Rehydratační roztok lze připravit i v domácích podmínkách smícháním 8 lžiček cukru, 1 lžičky soli, šťávy ze dvou pomerančů (obsah draslíku) a 1 l převařené vody (Doseděl a kol. 2010).

1.7.2. Strava

Nepřijímání potravy je nežádoucí z hlediska snížení absorpce vody a iontů, proto je důležité dítěti poskytnout vhodnou stravu. Děti, které jsou kojeny, mohou i nadále přijímat mateřské mléko. Starším dětem se doporučuje podávat například pečivo, piškoty, brambory, rýži, ovesnou kaši, preclík, banán, jablko nebo mrkev. Vyvarovat by se měly naopak tuků, mléka obsahujícího laktózu, sladkých nápojů jako jsou Pepsi, Coca-Cola a džusů s velkým obsahem fruktózy a sacharózy kvůli vysoké osmolaritě (Conway a Ireson 1989; Doseděl a kol. 2010).

1.7.3. Další podpůrná léčiva

Jako podpůrná léčba při rotavirových infekcích se osvědčila dětská probiotika nebo antisekreční látky. Probiotika napomáhají posílení obranyschopnosti střev. Jedná se především o probiotika obsahující *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus ramosus*, *Lactobacillus acidophilus* (Juntunen a kol. 2000). Antisekreční látky jako je racecadotril napomáhají k redukci sekrece vody a elektronů z organismu a mohou být podávány dětem ve věku 3-48 měsíců (Szajewska a kol. 2007).

2. Historie vývoje vakcín a současné používané vakcíny

2.1. Hledání vhodného léčiva

Koncem 18. století a začátkem 19. století se v zápisech lékařů začaly objevovat různé poznámky ohledně diagnózy dětských pacientů typu: „Velmi častá, zelená až oranžová stolice, ke které se může přidat i zvracení, vede často k hladovění až smrti.“

Dětem, které trpěly průjmy, se lékaři pokoušeli podávat různé léky a antibiotika např. sulfapyridin, sulfadiazin a sulfasuxidine. Léky neposkytovaly takovou úspěšnost, jaká byla očekávána (Gairdner 1945).

Významným obdobím v historii hledání léčby byla 70. léta 20. století, kdy byl objeven a pojmenován správný původce průjmů – rotavirus. Jelikož v té době už bylo známe, že na viry nepůsobí antibiotika, začalo se s novým hledáním, a to s hledáním vakcíny, která by onemocnění zmírnila, nebo mu zcela zabránila (Flewett a kol. 1974; Koletzko a Osterrieder 2009).

První krok k vývoji vakcíny učinil v roce 1983 Bishop. Zmínil se, že děti po první RV infekci jsou při další nákaze částečně chráněny proti těžké formě RVGE (Bishop a kol. 1983).

Roku 1989 Světová zdravotní organizace (World Health Organization, WHO) přinesla návrhy kmenů rotavirů, které by mohly být vhodné pro vývoj efektivní vakcíny (World Health Organization 1989):

- Zvířecí rotaviry schopné adaptace na tkáňových kulturách (bovinní, rhesus vakcíny). Virové kmeny, které napadají primárně zvířata, působí u člověka často oslabeným účinkem. Daný kmen může být oslaben např. při tkáňové kultivaci. Právě tohoto poznatku využívali lidé k vývoji vakcín s použitím zvířecích rotavirů k tvorbě specifických protilátek v lidském organismu, které poskytují vyšší ochranu při další infekci (Ciarlet a Schödel 2009).
- Reasortantní viry schopné infikovat člověka i zvíře (bovinní humánní vakcíny).
- Lidské modifikované rotaviry lišící se od přirozených rotavirů modifikací VP4 proteinu (humánní atenuované vakcíny) (World Health Organization 1989).

Protože rotavirové průjmy jsou výhradně spojeny s infekcí ve vnitřní epiteliální vrstvě tenkého střeva, nejvíce efektivní vakcína bude ta, která se do střev dostane trávicí soustavou a následně vyvolá tvorbu protilátek proti přirozeným rotavirům. Nejvhodnější vakcínou bude nejspíše perorální aplikace živé oslabené rotavirové částice, jež bude schopna indukovat produkci speciálních protilátek a zároveň nebude vyvolávat onemocnění (Clark a kol. 1996).

Během posledních tří desetiletí se mnoho institucí snažilo najít a vyvinout vakcínu, která by snížila počet vážných případů akutních rotavirových průjmů. Mezi tyto organizace se řadila Světová zdravotní organizace s hlavním sídlem v Ženevě ve Švýcarsku, National Academy of Medicine (NAM)⁴ s centrálou ve Washingtonu a Globální aliance pro očkování a imunizaci (Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI) sídlící v Ženevě (Glass a kol. 2005a). Následně bylo vyvinuto několik vakcín. Jejich přehled se nachází v Tabulce 2.

Tabulka 2. Vývoj rotavirových vakcín.

Rok	Název vakcíny	Druh vakcíny (genotyp, původ RV kmene)
1981	WC3	Bovinní vakcína (tur domácí) – součást pentavalentní vakcíny
1983	RIT 4237	Bovinní vakcína (tur domácí) – zamítnuto
1985	RRV-1	Rhesus vakcína (makak rhesus) – zamítnuto
1988	RRV-TV (RotaShield)	Bovinní humánní vakcína (G1, G2, G4 makak rhesus; G3 člověk) - zamítnuto
2004	Rotarix	Humánní vakcína (G1 člověk)
2006	RotaTeq	Bovinní humánní vakcína (G1-G4, P8 člověk, tur)
2008	LLR	Jehněčí vakcína (G10, jehně)
2015	ROTAVAC	Humánní vakcína (G9 člověk)

⁴ Dříve Institute of Medicine, IOM

2.2. Vakcína WC3

Roku 1981 byl izolován bovinní kmen rotaviru Wistar calf 3 (WC3) z telete v institutu Wistar nacházející se v Chester County v Pensylvánii (Clark a kol. 1986). Vakcína vytvořená z uvedeného kmene byla testována ve městě Filadelfie a poskytovala již po první aplikované dávce 76% ochranu proti jakékoli formě RVGE a 100% ochranu proti těžkým projevům RVGE (Clark a kol. 1988). Vakcína byla ověřována i při vypuknutí infekce v Cincinnati v Ohio a ve Středoafričské republice, ale ani po druhé či třetí dávce nevykazovala tak dobré účinky jako v Pensylvánii (Bernstein a kol. 1990; Georges-Courbot a kol. 1991). I přes tuto skutečnost kmen poskytoval vynikající úroveň bezpečnosti u dětí (pravděpodobně způsobenou špatnou replikací rotaviru, tzn. bovinní kmen se u dětí dále nerozmnožuje, ale v lidském organismu dochází k tvorbě protilátek). Vakcína WC3 se dnes používá pouze v kombinaci v pentavalentní vakcíně RotaTeq (Ciarlet a Schödel 2009).

2.3. Vakcína RIT 4237

Druhá vyvinutá vakcína nesla název RIT 4237. Jednalo se o živou atenuovanou perorální vakcínu získanou z plemena Nebraska tura domácího (NCDV virus). Kompletní vakcína se skládala ze dvou dávek s intervalem mezi jednotlivými dávkami alespoň 4 týdnů (Vesikari a kol. 1985). Vakcína byla v období 1983-1987 testována nejdříve ve Finsku u dětí ve věku 6-12 měsíců. Na základě podrobného zkoumání očkovaných dětí bylo zjištěno, že vakcína poskytuje tamním dětem až 88% ochranu před vážnými průjmy a 70% ochranu před všemi průjmy (Vesikari a kol. 1984; World Health Organization 1989). Kvůli velmi dobrým dosaženým výsledkům v této zemi se následně zmiňovanou vakcínou očkovalo v nejvíce postižených zemích Afriky, USA a Jižní Ameriky. Vakcína u místních dětí vyvolala velmi slabou tvorbu protilátek. Očkování v Peru navodilo 40% ochranu, v Gambii se účinnost vakcíny pohybovala kolem 33 % a dokonce v Arizoně nebyla pozorována žádná efektivita očkování. RIT 4237 byla posléze zakázána kvůli nedostatečné ochraně před rotavirovou gastroenteritidou (Hanlon a kol. 1987; Lanata a kol. 1989; World Health Organization 1989).

2.4. Vakcína RRV-1

Další živá atenuovaná vakcína RRV-1 byla získána a následně upravena kultivací na Vero buňkách z kmene rotaviru MMU-18006 postihujícího africké opice makaky rhesus (*Macaca mulatta*) (Vesikari a kol. 1986). Při testování efektivity RRV-1 poskytovala vyšší ochranu v koncentrovanějších dávkách než vakcína RIT 4237, které byly podány dětem ve věku 6-12 měsíců. Pravděpodobně je vyšší účinnost očkování dána velkou podobností kmene MMU-18006 s lidským rotavirem G3 a jeho přítomného VP7 proteinu (Vesikari a kol. 1990).

Vakcína RRV-1 byla vyšetřována v rozvojových i rozvinutých zemích, přičemž byly zjištěny různé míry účinnosti podobně jako při vakcinaci RIT 4237. Slibné výsledky testování byly získány ve Venezuele a USA, kde RRV-1 poskytovala skoro 100% ochranu proti vážné RVGE a 68% proti jakékoli formě RVGE. Naopak ve Švédsku a Finsku nebyla prokázána téměř žádná efektivita vakcinace (Flores a kol. 1987; Vesikari a kol. 1986). Dále bylo zjištěno, že RRV-1 chránila pouze děti před rotaviry G3, nikoli před více se vyskytujícími genotypy G1 a G2, a kvůli rozdílné míře účinnosti při neznámých podmínkách byla vakcína označena za nevhodnou (Vesikari a kol. 1990).

2.5. Vakcína RRV-TV (RotaShield)

Vakcína RRV-1 byla později roku 1988 vylepšena ve Filadelfii na tetravalentní vakcínu RRV-TV (RotaShield). Nová vakcína se skládala z kmene G3 získaného z makaka rhesus a tří reasortovaných lidských rotavirů G1, G2 a G4. Každý reasortant obsahoval 1 segment kódující G protein (VP7) izolovaný z lidských rotavirů a dalších 10 segmentů pocházelo z makaka rhesus. Čtvrtý kmen rhesus G3 byl velmi podobný lidskému genotypu G3, a to na základě antigenních vlastností. Díky podobnosti rotavirů může být zvířecí kmen použit pro vakcinaci lidského organismu k ochraně člověka před genotypem G3 při současné absenci symptomatické RVGE (Pérez-Schael a kol. 1997). Kompletní očkování obsahovalo celkem 3 dávky podané dětem ve 2., 4. a 6. měsíci s minimálním intervalem odstupe 3 týdnů (Committee on Infectious Diseases 1998).

Při testování vakcíny v USA bylo naočkováno všemi 3 dávkami celkem 898 dětí ve věku 4-26 týdnů. Bylo zjištěno, že RRV-TV v USA poskytuje až 82% ochranu proti vážné RVGE a 57% ochranu proti jakékoli formě RVGE. Na základě výsledků byla vakcína RotaShield vyhlášena za bezpečnou a velmi účinnou vakcínu v boji proti akutní

rotavirové gastroenteritidě (Bernstein a kol. 1995). Při následném testování ve Finsku bylo naočkováno celkem 1 191 dětí s téměř 100% účinností proti vážné RVGE a 66% ochranou proti jakékoli formě RVGE (Joensuu a kol. 1997). Podobné výsledky byly ověřeny i ve Venezuele, kde vakcína poskytovala vyšší ochranu před RVGE než USA, ale zároveň nižší ochranu než ve Finsku (Pérez-Schael a kol. 1997).

V srpnu roku 1998 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food Drug Administration, FDA) sídlící v Marylandu v USA udělil vakcíně RotaShield licenci a poté byla doporučena jako velmi dobrá ochrana před gastroenteritidou Americkou akademií pediatriů (American Academy of Pediatrics, AAP) s hlavním sídlem ve vesnici Elk Grove Village poblíž Chicaga v USA a Poradním výborem pro imunizační postupy (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) s hlavní centrálou v Atlantě v Georgii (Advisory Committee on Immunization Practices 1999a; Committee on Infectious Diseases 1998).

V průběhu následujících 9 měsíců přijalo vakcínu přes více než 600 tisíc dětí ve věku od 2 do 6 měsíců a celkem bylo podáno okolo 1,2 milionu dávek RotaShield (Simonsen a kol. 2005). V červenci roku 1999 bylo zjištěno, že u 28 % všech naočkovaných dětí byla diagnostikována intususcepce, tj. porucha střev, během které dochází k zasouvání části střeva do jiné, a to způsobuje jejich zneprůchodnění. Po přezkoumání vědeckých dat z různých zdrojů organizace ACIP dospěla k závěru, že k poškození střev dochází především v prvních dvou týdnech zejména po první dávce RRV-TV. Kvůli danému zjištění vysokého rizika vzniku intususcepce byla vakcína zakázána a stažena z celosvětového trhu (Advisory Committee on Immunization Practices 1999b; Murphy a kol. 2001).

Mezi poslední vyvinuté vakcíny patří monovalentní vakcína ROTAVAC, která byla licencovaná pouze v Indii a vakcína LLD používaná pouze v Číně. Další dvě vakcíny, pentavalentní bovinní s názvem RotaTeq a monovalentní Rotarix z oslabeného lidského kmene, byly licencovány ve více než 100 zemí světa a používají se dodnes.

2.1. Vakcína ROTAVAC

V období 1986-1993 při epidemii v Novém Dillí v Indii byl z malé holčičky izolován kmen G9P[11] (Das a kol. 1994). Následně bylo prokázáno, že ve stejném období tento izolovaný kmen chránil novorozence před rotavirovými infekcemi (Bhan a kol. 1993). Zmiňovaný kmen byl použit pro vyvinutí nové vakcíny ROTAVAC společností Bharat Biotech International Limited v Indii. Vývoj kmene jako vhodného kandidáta podpořily organizace Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA) a Národní institut zdraví (National Institutes of Health, NIH, Maryland, USA) (Glass a kol. 2005b). Nová vakcína byla testována u téměř 7 tisíců dětí v Dillí. Při tomto výzkumu bylo prokázáno, že i místní vakcína chrání děti před RV infekcemi s účinností 55,1 % proti vážným rotavirovým gastroenteritidám (Bhandari a kol. 2014). Získané výsledky byly velmi podobné jako u dvou globálně používaných vakcín RotaTeq a Rotarix. V roce 2015 byla vakcína ROTAVAC schválena k přijetí do imunizačních programů v Indii (Haldar 2016). Jestliže vakcína ROTAVAC bude i nadále poskytovat slibné ochranné účinky, je možné, že bude vakcína přijata mezi globálně používané vakcíny a aplikována i v dalších zemích. Tato vakcína by mohla být výhodnější i pro další země, obzvláště pro země s nízkými příjmy, kvůli dostupnější ceně za jednu dávku, která činí \$ 1 (PATH 2013).

2.2. Vakcína Lanzhou Lamb Rotavirus

Vakcína Lanzhou Lamb Rotavirus (LLR, Lanzhou Institute of Biological Products, Lanzhou, Čína) byla získána z jehněte s následným oslabením RV kmene G10P[12]. Tato vakcína je jedinou licencovanou vakcínou v Číně a nikde jinde se také nepoužívá kvůli nižší účinnosti. Vakcína se podává dětem od 2 měsíců po jedné dávce vždy každý rok až do 59. měsíce (Cui a kol. 2016; He a kol. 2013; Wu a kol. 2016).

2.3. Vakcína Rotarix

2.3.1. Vývoj vakcíny Rotarix

V období 1988-1989 vypukla v nemocnici Cincinnati v Ohio RV infekce, při níž byl odebrán lidský kmen rotaviru. Následně byl kmen upraven a použit pro vakcínu Rotarix. Zvláštností při udělé nákaze bylo, že ve všech stolicích infikovaných pacientů byl identifikován pouze jeden kmen rotaviru, konkrétně G1P[8] neboli 89-12. Všechny děti, které prodělaly rotavirovou infekci způsobenou uvedeným kmenem, při další nákaze vyvolanou kmeny G1-G4 vykazovaly asymptomatický průběh. Toto zjištění vedlo lékaře k poznatku, že některé lidské kmeny rotavirů mohou mít daleko lepší ochranné účinky než kmeny získané ze zvířat (Bernstein a kol. 1998).

Protože zvolený kmen ve své původní formě vyvolává onemocnění, musí být oslaben. Získaný virus byl mnohonásobně kultivován na tkáňových kulturách (konkrétně ve Vero buňkách, tzn. v buňkách ledvin africké opice *Chlorocebus sabaeus* - kočkodana obecného) s cílem vzniku mutací, díky kterým by kmen G1P[8] v lidském organismu nevyvolával symptomatické příznaky. Po úpravě vedoucí k zeslabení kmene rotaviru přišlo na řadu testování úspěšnosti vakcíny. Nejdříve byl kmen aplikován dospělým osobám a starším dětem, u kterých bylo pozorováno, jestli se projeví nějaké příznaky infekce (Bernstein a kol. 1998; O’Ryan 2007).

Nová atenuovaná vakcína byla po zdařeném výsledku výše zmiňovaného testování aplikována 213 dětem ve věku 10-16 měsíců ve dvou dávkách. Ve výsledku 94 % dětí nevykazovalo žádné symptomy RVGE, ačkoliv ve stolici 75 % dětí byly diagnostikovány rotaviry a přibližně u 20 dětí se projevila po aplikaci vakcíny krátkodobá horečka (Bernstein a kol. 1999). Při druhém testování v roce 1999, kterého se zúčastnilo celkem 107 dětí, vakcína poskytovala 100% účinnost proti vážné RVGE a téměř 90% ochranu proti rotavirovým průjmům (Bernstein a kol. 2002). Jelikož vakcína Rotarix poskytovala velmi dobrou ochranu před závažnou RVGE, byla jí roku 2004 udělena licence (Ward a kol. 2009).

2.3.2. Vakcína Rotarix

Rotarix (RV1) je monovalentní živá atenuovaná vakcína obsahující vakcinační kmen RIX 4414 získaný z kmene G1P[8]. Vakcína Rotarix byla vyvinuta farmakologickou společností GlaxoSmithKline Biological ve městě Rixensart v Belgii (De Vos a kol. 2004).

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí skládající se ze dvou dávek aplikovaných v intervalu nejméně 4 týdnů. První dávka se může dítěti podávat od 6. týdne. Obě dávky by měly být aplikovány před dosažením 16 týdnů nejpozději do 24. týdne. Vakcína se podává perorálně a nesmí být aplikována injekčně. Lze ji podávat bez ohledu na konzumaci jídla, nápojů, mateřského mléka nebo bez ohledu na další druhy očkování. Jestliže dítě vyvolivne nebo vyzvrací část očkovací dávky, není nutné poskytnout dítěti novou dávku.

Vakcína je k dostání v lyofilizovaném stavu (vysušená mrazem) ve formě bílého prášku ve skleněné lahvičce s gumovým uzávěrem. Před použitím vyžaduje přidání 1 ml supernatantu obsahující uhličitan vápenatý, xanthanovou klovatinu a sterilizovanou vodu a následné rozpuštění suspenze. Rozpouštědlo je již předplněno ve stříkačce zvonovitého tvaru, která se nasadí místo pryžového uzávěru na skleněnou lahvičku. Po smíchání těchto dvou látek jedna dávka zaujímá objem asi 1,2 ml zakalené mléčné bílé tekutiny, ve které se nachází více než 10^6 rotavirových částic. Součástí vakcíny jsou pomocné látky jako je sacharóza, dextran, sorbitol, aminokyseliny a Dulbeccova modifikace Eaglova media. Jestliže vakcína není po rekonstituci použita v průběhu 24 hodin, měla by být znehodnocena.

Vakcína vydrží zabalená 3 roky v nepoškozeném a neotevřeném původním obalu. Vyžaduje uskladnění při 2-8 °C a ochranu před světlem a mrazem. Jakmile je na lahvičku nasazen aplikátor, je nutné vakcínu ihned dítěti podat. Při nedodržení zásad k uchování léčiva může dojít k poškození vakcíny a ztrátě její účinnosti (O’Ryan 2007).

Jelikož vakcína obsahuje živý kmen rotaviru, může v některých případech docházet po pozření k projevení RVGE. Mezi nežádoucí účinky patří především nechutenství, průjemy, bolest břicha, horečka, podrážděnost, únava a pláč. Po očkování dochází k vylučování virových částic stolicí do prostředí. Jestliže se v blízkém kontaktu nachází osoba trpící imunodeficiencí, je nutno zvážit přítomnost této osoby v blízkosti očkování dítěte po dobu 7 dnů, během kterých by mohlo dojít k rozvoji RVGE u oslabených jedinců (Kosina a kol. 2011).

Vzhledem k události stažení první licencované vakcíny Rotashield z trhu kvůli riziku vzniku intususcepce u dětí prošla vakcína Rotarix důkladným testováním, kterého se zúčastnilo přes 63 tisíc dětí. Vakcína byla testována nejdříve ve Finsku, kde měla téměř 90% úspěšnost proti těžké RVGE a asi 75% účinnost ochrany proti jakékoliv RVGE (Vesikari a kol. 2004).

Při očkování v Latinské Americe, konkrétně ve Venezuele, Brazílii a Mexiku bylo celkem vakcinováno 2 155 dětí. Vakcína poskytovala naočkovaným dětem 100% ochranu před těžkou formou RVGE a okolo 85 % před jakoukoliv RVGE. Při testování bylo zjištěno, že vakcína umožňuje ochranu již při první dávce (Salinas a kol. 2005).

Při širokém testování v různých státech se vyskytlo několik případů intususcepce. Pozorované riziko je však výrazně nižší než u vakcíny Rotashield a vyskytuje se pouze vzácně u 1 z 20 000 dětí z celého světa a 1 z 100 000 dětí v USA. Na základě předložených dat bylo vydáno stanovisko pokračovat ve vakcinaci proti rotavirovým infekcím, přičemž riziko intususcepce nelze vyloučit. CDC situaci nadále kontrolují, aby v případě vyššího počtu intususcepcí mohla včas rychle zasáhnout a stáhnout vakcíny z prodeje (Centers for Disease Control and Prevention 2015).

2.4. RotaTeq

2.4.1. Vývoj vakcíny

RotaTeq vznikla na základě myšlenky vytvořit vakcínu zahrnující všechny atenuované kmeny, jež by dokázala ochránit kojence a malé děti před závažnými formami RVGE a nutností hospitalizací (Velázquez a kol. 1993). Vakcína RotaTeq, živá atenuovaná pentavalentní vakcína obsahující kombinaci pěti humánně-bovinních reasortovaných kmenů rotavirů o genotypu G1, G2, G3, G4 a P[8], byla vyvinuta v roce 2000 farmakologickou firmou Merck Sharp & Dohme s hlavním sídlem ve městě Kenilworth v USA (Tan a kol. 2009). Vakcína je složena právě z těch rotavirových genotypů, které v letech 1973-2003 způsobovaly celosvětově více než 88 % všech rotavirových onemocnění (Santos a Hoshino 2004).

Testování bezpečnosti a účinnosti vakcíny proběhlo v letech 2001-2005. Zúčastnilo se ho přes 70 tisíc dětí z 11 různých zemí (Belgie, Finsko, Guatemala, Itálie, Kostarika, Mexiko, Německo, Portoriko, Švédsko, Taiwan a USA). Během výzkumu došlo u vakcinovaných dětí k poklesu hospitalizace o 94,5 % a bylo dokázáno, že vakcína

poskytuje téměř 98% ochranu před vážnými RVGE a 70% ochranu před ostatními RVGE (Vesikari a kol. 2006).

V USA v průběhu února 2006 instituce FDA udělila vakcíně RotaTeq licenci a následně organizace ACIP doporučila očkování americkým dětem. Dnes se uvedenou vakcínou očkuje ve více než 90 zemích světa (Advisory Committee on Immunization Practices 2006, Ciarlet a Schödel 2009).

2.4.2. Vakcína RotaTeq

RotaTeq (Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine, RV5) je živá pentavalentní vakcína obsahující pět humánních a bovinních reasortovaných kmenů genotypu G1, G2, G3, G4 a P[8] kultivované na Vero buňkách (Heaton a kol. 2005). Základem vakcíny je boviní kmen WC3 (viz Historie léčby), přičemž každý reasortant obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s WC3 (Goveia a kol. 2011).

Vakcína RotaTeq je určena k aktivní imunizaci dětí skládající se ze tří dávek aplikovaných v intervalu nejméně 4 týdnů. První dávku je možno dítěti podat nejdříve od 6. týdne a nejpozději ve 12. týdnu. Všechny tři dávky by měly být aplikovány nejlépe do 20-22. týdne od narození, popřípadě do 32. týdne. Vakcína se podává dítěti bez ohledu na konzumaci jídla, nápojů nebo kojení. Jestliže dítě vyplivne část vakcíny, není nutné očkovanému poskytnout novou dávku. RV vakcíny lze podávat současně s dalším dětským očkováním např. s vakcínou hepatitidy B, s konjugovanou pneumokokovou a konjugovanou meningokokovou vakcínou sérotypu C a hexavalentní vakcínou. Očkování se nedoporučuje kombinovat s ostatními RV vakcínami (Kosina a kol. 2011).

Očkování RotaTeq je určeno k perorálnímu podání a nesmí být aplikováno injekčně. Perorální roztok (světle žlutá čirá tekutina, občas zabarvená do světlerůžové barvy) je přeplněný ve stlačitelné tubě s twist-off víčkem. Pod tímto víčkem se nachází aplikační nástavec, a jakmile je víčko odstraněno, je možné vakcínu ihned aplikovat. Kromě pěti kmenů rotavirů vakcína obsahuje pufr citronan sodný, stabilizátor pro uskladnění – sacharózu a další podpůrné látky, jako je monohydrát dihydrogenfosforečnan sodný, hydroxid sodný, polysorbát 80, živné půdy a čištěná voda. Vyjmenované látky chrání před degradací vakcíny žaludeční kyselinou. Každá tuba obsahuje 2 ml roztoku s životností 24 měsíců při uskladnění v chladu při 2-8 °C bez přístupu světla. Jestliže vakcína po uplynulé době není aplikována, je doporučeno dávku zlikvidovat a podat dítěti novou (Advisory Committee on Immunization Practices 2006; European medicines agency 2017).

Stejně jako u vakcíny Rotarix, RotaTeq obsahuje živé vakcinační kmeny, proto se také u některých jedinců mohou projevit mírné příznaky RVGE. Za nepříznivé účinky vakcinace lze považovat horečku, bolest hlavy, únavu, bolest břicha, průjemy a zvracení. V průběhu sedmi dnů po aplikaci vakcíny dochází k vylučování rotavirů stolicí a jestliže se v blízkosti vakcinovaného dítěte nachází osoba s oslabenou imunitou, může u této osoby dojít k rozvoji RVGE.

Při požití vakcíny RotaTeq očkující bere na vědomí možnost vzniku intususcepce, která nastává asi v 6 případech na 100 000 dětí. Dané riziko je oproti dřívější vakcíně RotaShield (33 101 případů na 100 000 dětí) minimální, přesto je nadále velmi pečlivě sledováno organizací CDC (Centers for Disease Control and Prevention 2015; European medicines agency 2017).

Všechny v současné době používané vakcíny jsou uvedené v Tabulce 3.

Tabulka 3. Přehled používaných vakcín.

	ROTAVAC	LLR	Rotarix	RotaTeq
Země	Indie	Čína	globální	globální
Počet dávek	3	1 každý rok	2	3
Aplikace	4-32 týdnů	2-59 měsíců	6-24 týdnů	6-32 týdnů
Účinnost vakcíny	neznámá	neznámá	3,1 roky	7 let
Efektivita vakcíny	24-56 %	48 %	12,0-71,8 %	24-56 %
Počet distrib. dávek	1,6 milionu	60 milionů	336 milionů (k r. 2016)	170 milionů (k r. 2016)
Cena za jednu dávku	\$ 1 (asi 24,5 Kč ⁵)	\$ 24 (asi 587,8 Kč)	\$ 66,5 (asi 1 628,6 Kč)	\$ 50,3 (asi 1 231,9 Kč)

⁵ Při použití kurzu \$ 1 = 24,5 Kč

3. Význam rotavirových vakcín ve světě

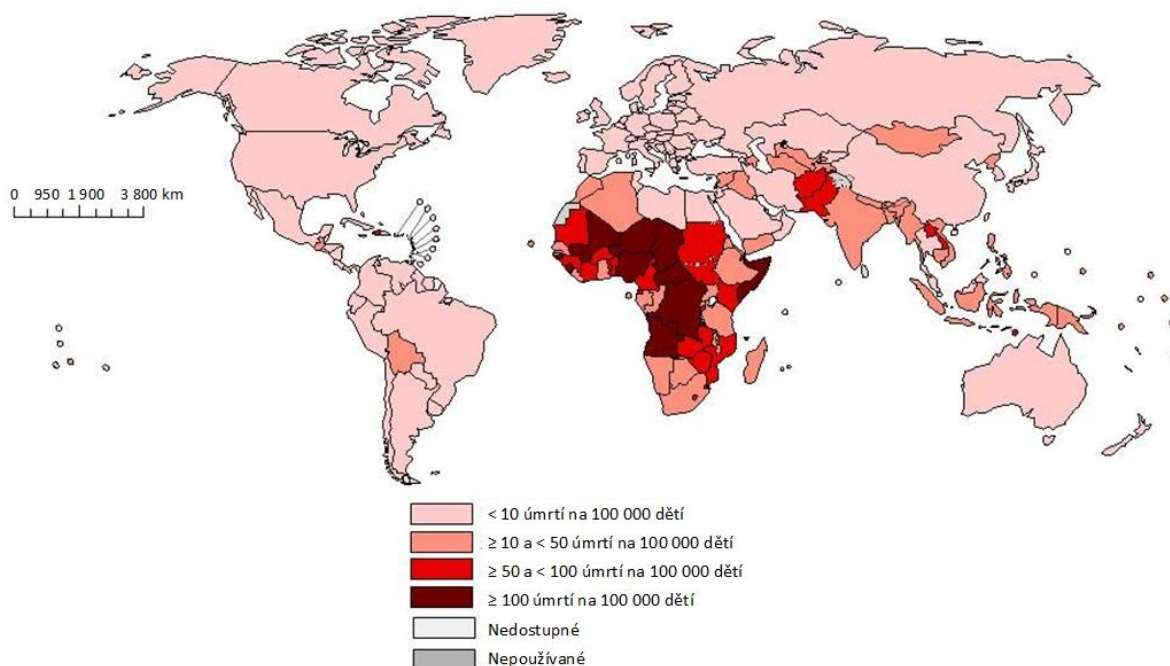
Rotavirová gastroenteritida je onemocnění s celosvětovým výskytem. Rotavirovou infekcí si projde přes 95 % dětí, nejčastěji jsou postiženy ve věku 6-24 měsíců. Nejvíce úmrtí nastává v rozvojových zemích, kde vlivem nedostatečné hygieny a zdravotní péče není dětem poskytnuta potřebná léčba. V rozvojových zemích rotaviry každoročně způsobí přes 130 milionů infekcí. Asi 100 milionů probíhá mírně a není potřeba vyhledat lékařskou pomoc. Asi 23 milionů dětí navštíví svého lékaře či pohotovost a téměř 2 miliony dětí je hospitalizováno. V rozvinutých zemích je situace razantně uspokojivější, především díky velkým pokrokům ve vědě a medicíně. Ročně tu nastane kolem 9 milionů případů RVGE. Z těchto případů přes 7 milionů infekcí se projevuje mírně, téměř 2 miliony dětí je ošetřeno lékařem a 223 tisíc dětí je hospitalizováno (viz Tabulka 4) (Parashar a kol. 2003).

Tabulka 4. Porovnání rotavirových infekcí v rozvojových a rozvinutých zemích (upraveno podle Parashar a kol. 2003).

Prostředí	Rozvojové země	Rozvinuté země	Celkem
Doma	104 280 000	7 122 000	111 402 000
Ambulance	23 233 000	1 781 000	25 017 000
Nemocnice	1 920 000	223 000	2 143 000
Celkem	129 433 000	9 126 000	138 562 000

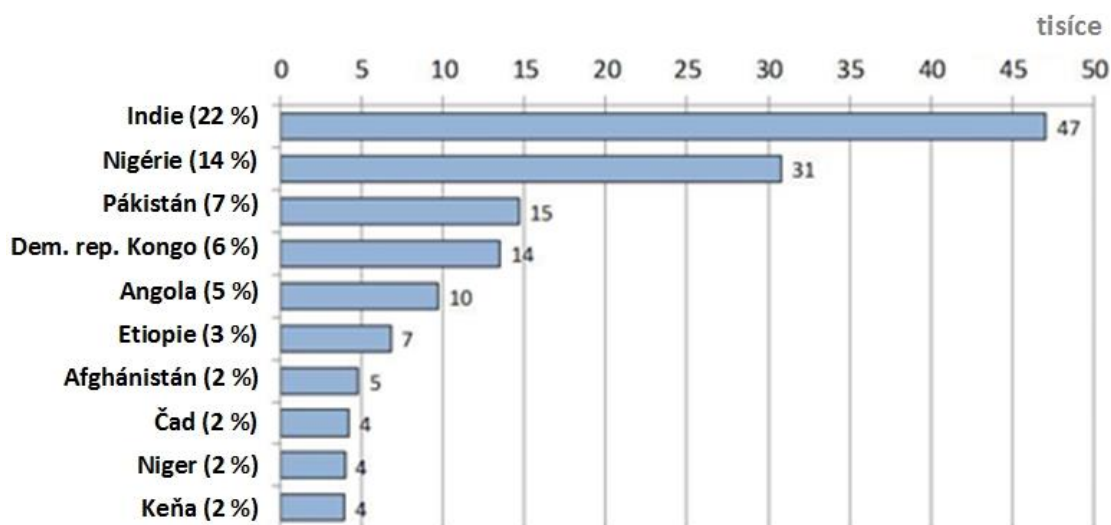
Mezi nejvíce postižené oblasti patří subsaharská Afrika a jižní Asie (Obrázek 4). Naopak nejméně dětí umírá v Evropě, Austrálii a v Severní Americe, kde rotaviry často způsobují nozokomiální infekce a jsou častým důvodem hospitalizací (Tate a kol. 2016).

Obrázek 4. Mortalita dětí způsobená rotaviry, 2013 (upraveno podle World Health Organization 2017a).



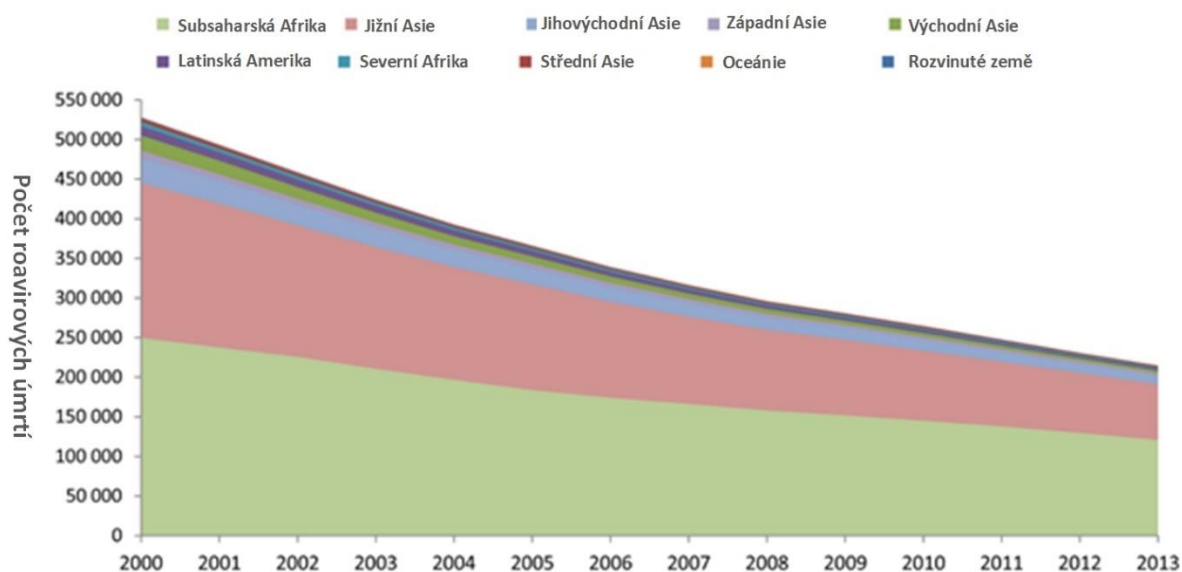
Mezi 10 zemí, ve kterých umírá nejvíce dětí na RV průjmy, patří Indie, v níž dochází až k 22% mortalitě dětí z celého světa. Spolu s Nigérií, Pákistánem a Demokratickou republikou Kongo tvoří skoro polovinu světových úmrtí. Ve všech 10 zemích nastává téměř dvě třetiny celkové mortality dětí mladších 5 let – viz Obrázek 5 (World Health Organization 2017a).

Obrázek 5. 10 zemí s nejvyšší mortalitou dětí v roce 2013 (upraveno podle World Health Organization 2017a).



Obrovský dopad rotavirů na zdravotnictví vyvolal snahu najít vhodnou vakcínu, která by snížila vysoký počet rotavirových infekcí. Od roku 2006 jsou na trhu ve více než 100 zemích 2 rotavirové vakcíny. Tyto dvě zmíněné vakcíny jsou od roku 2009 doporučeny Světovou zdravotnickou organizací. Díky aplikaci vakcín do nejvíce postižených částí světa se podařilo snížit mortalitu dětí téměř o polovinu oproti době před zavedením vakcinace (O’Ryan 2007). V celosvětovém měřítku se odhaduje, že díky zlepšení hygienických podmínek, zdravotnických systémů, a hlavně zavedení vakcinace došlo k poklesu světové mortality přibližně o polovinu (Obrázek 6). V roce 2000 zemřelo na rotaviry asi 528 tisíc dětí a v roce 2013 215 tisíc dětí. Nejvíce dětí zemřelo v subsaharské Africe, kde v roce 2000 rotavirům podlehl až 250 tisíc dětí a v roce 2013 121 tisíc dětí. Až k 90 % všech úmrtí dochází v rozvojových zemích s nízkými až středními příjmy. Tyto země mají nárok na podporu nadace GAVI. Většina (56 %) úmrtí nastala v zemích subsaharské Afriky s četností 100 úmrtí na 100 000 dětí (Tate a kol. 2016).

Obrázek 6. Snížení mortality dětí v letech 2000-2013 (Tate a kol. 2016).



3.1. Důležité světové organizace

3.1.1. Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation, WHO)

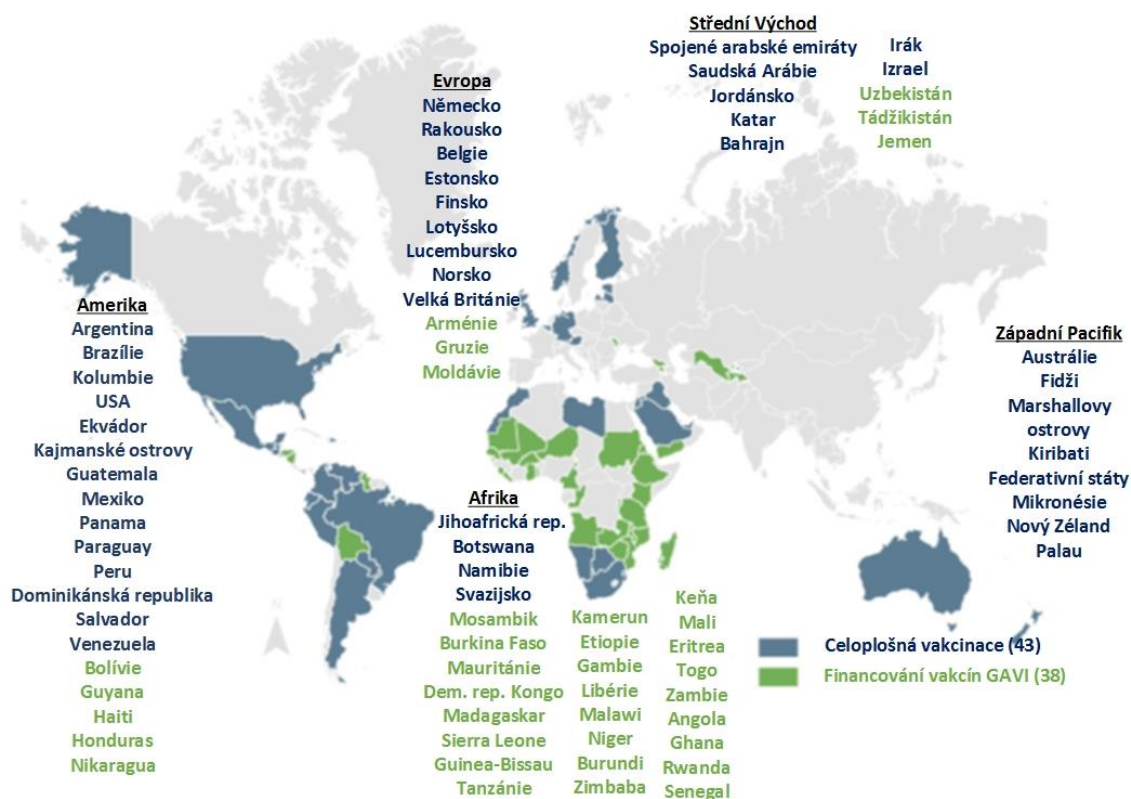
Světová zdravotnická organizace byla založena dne 7. dubna 1948, v tento den se také slaví Světový den zdraví. Hlavní sídlo WHO se nachází v Ženevě ve Švýcarsku. Organizace si klade za cíl poskytnout každému dítěti, ženě i muži šanci vést zdravý a delší život. Hlavním cílem je likvidovat nemoci jako je např. AIDS, malárie, SARS a pravé neštovice. Zaměřuje se také na programy, které eliminují dané nemoci, konkrétně vývojem a distribucí vakcín. Světová zdravotnická organizace dnes zahrnuje 194 členských států z různých kontinentů (World Health Organization 2017b).

3.1.2. Globální aliance pro očkování a imunizaci

(Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI)

Globální aliance pro očkování a imunitu, založená roku 2000 s hlavním sídlem v Ženevě ve Švýcarsku, je mezinárodní organizace, jejíž cílem je poskytnout dětem žijícím v nejchudších zemích světa bezpečí proti mikroorganismům v podobě zpřístupněním vakcín. GAVI pomáhá zavádět a financovat rotavirové vakcíny a tím i snižovat hrozbu závažné RVGE zemím s nízkými až středními příjmy (< \$ 8 000/rok). K roku 2017 organizace GAVI financuje vakcíny celkem v 38 zemích (Obrázek 7) (GAVI 2017).

Obrázek 7. Státy s celoplošnou vakcinací, 2016 (upraveno podle PATH 2016).



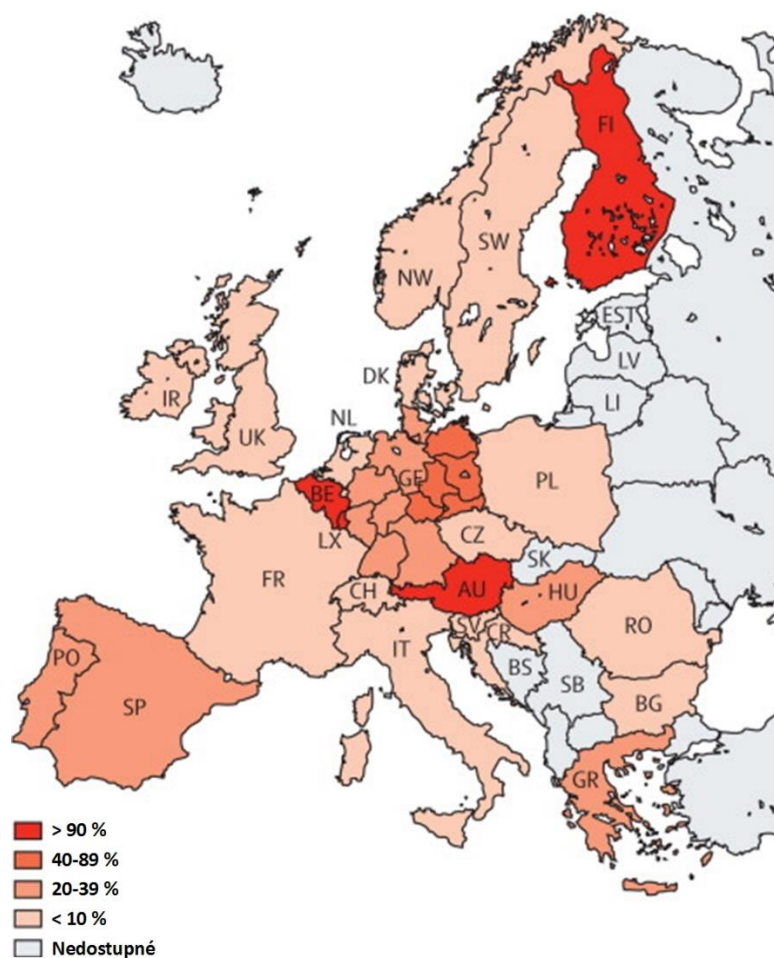
3.2. Evropa

V Evropě se každoročně narodí kolem 23,6 milionů dětí. Odhaduje se, že rotaviry v daném kontinentě způsobují okolo 3,6 milionů infekcí, přičemž až pětina všech nákaz vzniká v nemocničním prostředí. Přibližně 700 tisíc dětí mladších 5 let navštíví svého lékaře nebo pohotovost, 87 tisíc je hospitalizováno a asi 230 dětí umírá. Obecně jedno dítě z pěti vyhledá lékařskou pomoc, jedno dítě z 65 je hospitalizováno a jedno z 16 tisíc zemře (Mihál 2009; Soriano-Gabarró a kol. 2006).

RV vakcíny byly v Evropě schváleny od roku 2006 a v dubnu roku 2009 WHO vydalo doporučení zařadit vakcíny do národních imunizačních programů. Zavádění vakcinace je oproti Americe pomalejší, protože v Evropě jsou rotavirová úmrtí vzácnější a infekce méně závažné, a proto mnoho států odmítá vakcíny hradit kvůli omezeným finančním prostředkům. K dubnu 2015 bylo zavedeno plošné očkování ve 12 zemích – Belgii, Estonsku, Finsku, Lotyšsku, Lucembursku, Německu, Norsku, Rakousku, Velké Británii, a dále v Arménii, Moldávii a Gruzii, kde jsou vakcíny hrazeny organizací GAVI (Chlíbek a kol. 2015; Karafillakis a kol. 2015; Kračmarová 2015). Zavedení státem financovaných nebo nefinancovaných vakcín má velký vliv na proočkovanost dětí (viz Obrázek 8) a současně na snižování počtu případů RVGE (Parez a kol. 2014).

Jak už bylo řečeno výše, úmrtí způsobená rotaviry jsou v Evropě velmi vzácná, avšak RV infekce mají velký vliv na ekonomiku jednotlivých států. Z informace od Mihála z roku 2009 je v Evropských státech za jeden případ RVGE účtováno € 166 - € 473 za primární pediatrickou péči, € 334 - € 770 při návštěvě pohotovosti a náklady na hospitalizaci činí € 1 525 - € 2 101. Kromě zdravotní péče mají RV vliv i na rodinné měsíční rozpočty, kdy v době infekce dochází ke ztrátě produktivity alespoň jednoho z rodičů. Rodič se doma stará o své dítě během probíhající infekce přibližně 2,3-7,5 dní (Mihál 2009).

Obrázek 8. Pokrytí vakcínami v Evropě k roku 2014 (převzato od Perez a kol. 2014).



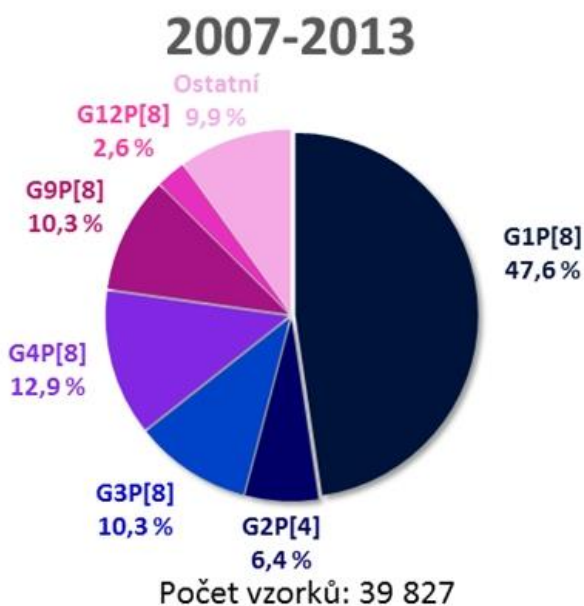
3.2.1. Genotypy v Evropě

V roce 2007 vznikla organizace EuroRotaNet, která se zaměřuje na sledování vývoje a distribuce rotavirových genotypů ve členských evropských státech a v Turecku. EuroRotaNet k roku 2017 zahrnuje celkem 18 členských států (Belgii, Bulharsko, Dánsko, Finsko, Francii, Itálii, Litvu, Maďarsko, Německo, Nizozemí, Rakousko, Rumunsko, Řecko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Turecko a Velkou Británii) (Euroneta.net; Hungerford a kol. 2016).

V Evropě se nejčastěji vyskytují genotypy G1-G4, G9 a G12. G1 je nejčastějším genotypem ve všech sledovaných státech kromě Řecka a Bulharska. V Řecku je dominantním genotypem G4 a v Bulharsku G2 (Hungerford a kol. 2016). Podle studie provedené Van Dammem je v Německu nejhojnějším genotypem G4 a v Itálii a Francii je nejvíce rozšířený G9. V Evropě byl zpozorován G10 pouze ve Španělsku (Van Damme a kol. 2007).

V roce 2007-2013 proběhl výzkum distribuce genotypů ve 12 členských státech EuroRotaNet (kromě Belgie, Finska, Německa, Rakouska, Rumunska a Turecka). Během šestiletého období bylo testováno celkem 39 786 vzorků. Převládajícím kmenem ve všech státech byl G1P[8] nacházející se ve 47,6 % všech vzorků. Dalšími identifikovanými kmeny byly G4P[8] (12,9 %), G3P[8] a G9P[8] (oba po 10,3 %), G2P[4] (6,4 %) a G12P[8] (2,6 %), viz Obrázek 9, (Hungerford a kol. 2016).

Obrázek 9. Zastoupení genotypů v Evropě v letech 2007-2013 (upraveno podle Hungerford a kol. 2016).



3.2.2. Země s vysokým pokrytím vakcinací

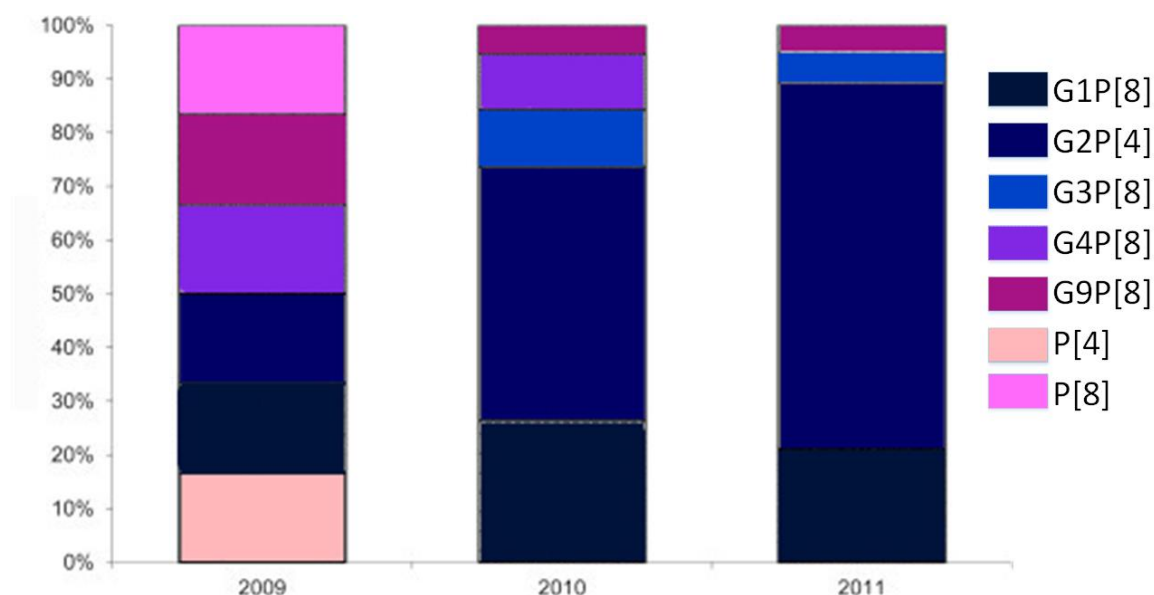
Míra proočkovanosti k roku 2014 je v Evropě velmi rozmanitá. Vysoké pokrytí RV vakcínami nastává v zemích, kde je naočkováno přes 90 % novorozenců. Do této skupiny patří např. Belgie, Finsko, Lucembursko a Rakousko. Všechny jmenované státy zařadily vakcíny do svých národních imunizačních programů a očkování je dětem plně hrazeno (Parez a kol. 2014).

Rakousko

Prvním evropským státem, který udělil roku 2006 licence vakcínám Rotarix a RotaTeq, bylo Rakousko. Je to také první země, jež v roce 2007 zavedla celoplošnou vakcinaci pro novorozence (Paulke-Korinek a kol. 2013). V této zemi byly rotavirové infekce sledovány již od roku 1997. V letech 1997-2003 bylo kvůli RVGE hospitalizováno téměř každé šedesáté dítě (Rendi-Wagner a kol. 2006). Po prvním roce od zavedení plošné

vakcinace došlo ke snížení hospitalizací kvůli RVGE o 70 % ve srovnání s prevakcinační érou v letech 2001-2006. Během vakcinace nastala výrazná změna složení genotypů. V roce 2009, dva roky po zahájení plošné vakcinace, byly všechny běžné genotypy téměř v rovnováze. Při aplikaci dalších vakcín Rotarix byl v roce 2011 plně redukován G4P[8], a protože vakcína vykazuje nižší účinnost proti G2P[4], získal daný genotyp převahu nad ostatními (Obrázek 10). Ke stejnému roku bylo naočkováno celkem 84 % dětí a byl zaznamenán pokles počtu hospitalizací kvůli RV průměrně o 73 % oproti rokům 2001-2006 (Paulke-Korinek a kol. 2013).

Obrázek 10. Změna genotypů v Rakousku v letech 2009-2011 (Paulke-Korinek a kol. 2013).



Belgie

V Belgii v roce 2006 byly přijaty obě globální vakcíny do národního imunizačního programu. Rok po zavedení vakcinace bylo proočkováno celkem 75 % dětí a snížila se i hospitalizace dětí na RVGE o 84 % než před vakcinací. Stejně jako v Rakousku došlo ke snížení výskytu genotypu G1[8] a dominantním se stal G2[4] (Pitzer a kol. 2015).

3.2.3. Země se středním pokrytím vakcinací

Do této kategorie se řadí všechny země, ve kterých je proočkováno alespoň 20-40 % dětí. Patří sem např. Maďarsko, Německo, Portugalsko, Řecko a Španělsko. Ve většině případech to jsou země, které nezavedly celoplošnou vakcinaci, ale v některých zemích jsou vakcíny částečně financovány např. pojišťovnami v jednotlivých oblastech (Perez a kol. 2014).

Španělsko

Ve španělsku byly rotavirové vakcíny k dispozici od roku 2006 (RV1) a 2007 (RV5). Očkování je pouze doporučeno, nikoliv státně hrazeno, a rodiče si vakcíny pro děti musí financovat sami. Rok po vakcinaci bylo proočkováno až 38 % dětí a byla snížena hospitalizace způsobená RV průjmy u dětí o 14,8 % a v roce 2009 o 49,9 % oproti prevakcinační éře (Martinón-Torres a kol. 2012). V roce 2010 bylo očkování obou dávek pozastaveno kvůli nálezů cirkoviru ve vakcinačních dávkách. Tyto viry se často nacházejí v masitých výrobcích určených pro normální lidskou spotřebu a nebylo prokázáno, že by objevené viry měly nějaké negativní dopady na očkované děti (Alejandro a kol. 2011). Po pěti měsících byla vakcína RotaTeq opět vrácena na trh, ačkoliv pokrytí vakcinací kleslo z 39 % na pouhých 19 %. Odnětí licence vakcíně Rotarix je ve Španělsku stále aktuální a není jasné, jestli se v budoucnu vrátí na trh (Martinón-Torres a kol. 2013).

Německo

V roce 2006 byly v Německu licencovány obě globální vakcíny. Očkování bylo zahrnuto pouze do doporučených imunizačních programů, které si v případě zájmu hradí rodiče. V roce 2008 některé německé spolkové státy (5 z 16) začaly hradit vakcíny všem novorozencům. Došlo tak k rozmanitému pokrytí očkovanych dětí ve spolkových zemích od 20 % do 58 %. Od zavedení vakcín došlo také k výraznému snížení počtu hospitalizací až o 36 % v porovnání s obdobím před rokem 2006 (Karafillakis a kol. 2015; Usonis a kol. 2012).

3.2.4. Země s nízkým pokrytím vakcinací

Nízké pokrytí vakcinací nastává, jestliže je naočkováno pouze 20 % dětí a méně. Do této kategorie lze zařadit Českou republiku, Francii, Chorvatsko, Polsko, Rumunsko, Slovensko, Švýcarsko a další. RV vakcíny ve většině případech nebyly zavedeny do národních imunizačních programů kvůli upřednostnění jiných vakcín a omezení finančních prostředků. Ve většině zemí z této kategorie má každý lékař ze zákona povinnost informovat rodiče o možných dopadech RVGE a o možnostech prevence. V případě kladného rozhodnutí rodiče mohou své dítě nechat vakcinovat na vlastní náklady (Parez a kol. 2014).

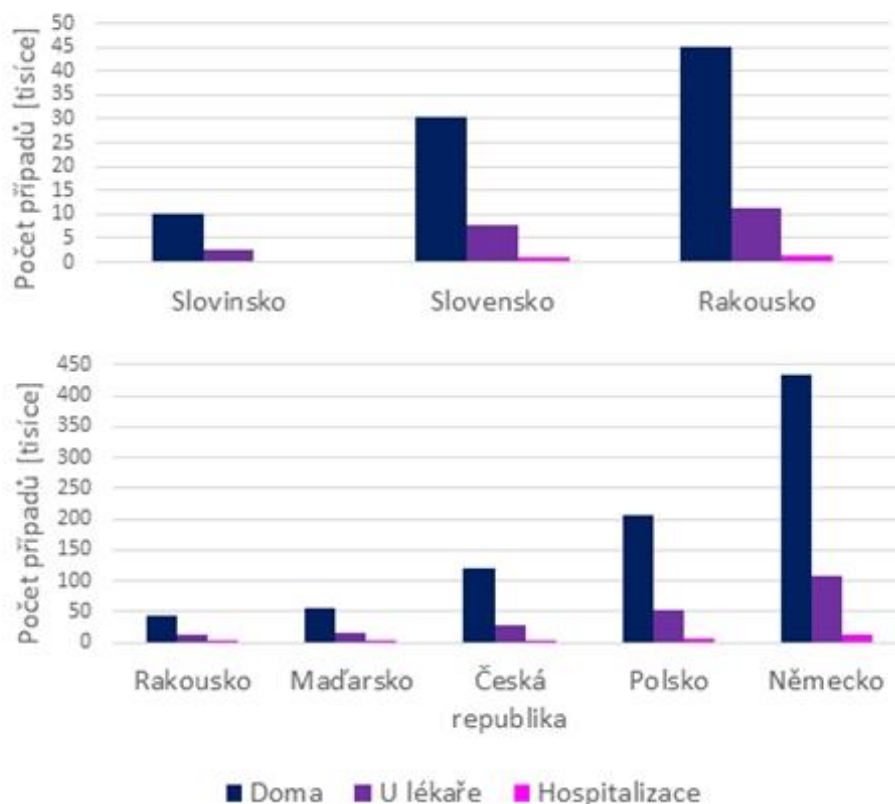
3.2.5. Střední Evropa

Mezi země střední Evropy patří státy Visegrádské čtyřky (Česká republika, Maďarsko, Polsko, Slovensko) a Alpské země (Lichtenštejnsko, Německo, Rakousko, Slovinsko a Švýcarsko).

Nejvíce případů RVGE je hlášeno v Německu, kde se každoročně projeví téměř 450 tisíc případů RVGE, 110 tisíc dětí navštíví lékaře, okolo 14 tisíc dětí je hospitalizováno a 13 dětí umírá na následky těžké dehydratace závažných průjmů. Nejvíce dětí za rok umírá v Polsku. Zde každoročně nastane kolem 200 tisíc RV infekcí. Téměř 52 tisíc dětí navštíví lékaře, 6 tisíc je hospitalizováno a 87 dětí umírá. Naopak nejméně potvrzených případů RVGE je ve Slovinsku. Odhaduje se, že v tomto státu nastává asi 10 tisíc případů lehké RVGE, okolo 3 tisíc dětí vyhledá lékařskou pomoc a 320 dětí je hospitalizováno, viz Obrázek 11 (Karafillakis a kol. 2015).

Ve střední Evropě jsou ve všech státech k dostání rotavirové vakcíny, ale celostátně hrazené jsou pouze v Rakousku a v některých spolkových zemích Německa.

Obrázek 11. Rotavirové gastroenteritidy ve střední Evropě (upraveno podle Chlíbek a kol. 2015; Karafillakis a kol. 2015).



Ve střední Evropě je proočkovanost dětí velmi nízká a ve většině států nepřekračuje 20 % (Tabulka 5). Je to dáno především nutností hrazení vakcín. Zavedení rotavirových vakcinací do národních imunizačních programů by zamezilo velkému počtu hospitalizací a vedlo by ke snížení nozokomiálních nákaz, které jsou pro tuhle část světa velmi charakteristické.

Tabulka 5. Vakcinace ve střední Evropě.

Země	Používané vakcíny	Rok zavedení vakcín	Proočkovanost (%)	Snížení počtu hospitalizací	Literatura
Česko	RV1; RV5	2006	16,6 % (2015)	...	Pazdiora 2016
Maďarsko	RV1, RV5	2006-7	18 % (2012)	...	László a kol. 2012
Německo	RV1, RV5	2006	20-58 % (2009)	36 %	Usonis a kol. 2012
Polsko	RV1, RV5	2007	<20 % (2016)	42,5-45,5 %	Mrozek-Budzyn a kol. 2016
Rakousko	RV1, RV5	2006	84 % (2011)	73 %	Paulke-Korinek a kol. 2013
Slovensko	RV1, RV5	2006	19 % (2011)		Pazdiora 2011

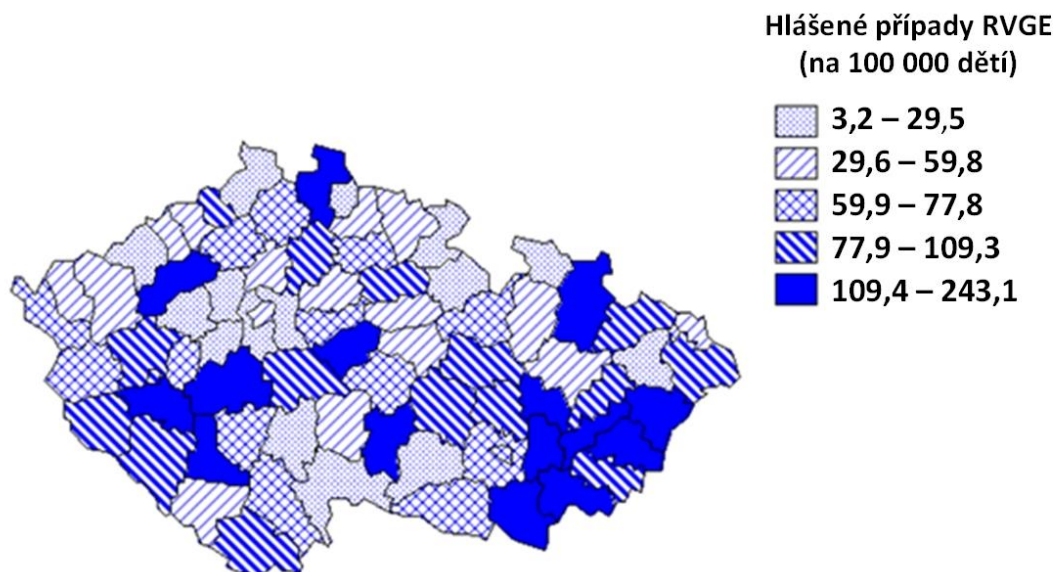
3.2.6. Česká republika

Rotaviry v České republice patří spolu se salmonelami a kampylobaktery mezi nejčastější původce dětských gastroenteritid (Obrázek 13). Podle odhadů rotaviry každoročně infikují kolem 586-883 na 100 000 dětí mladších 5 let. Četnost rotavirových nákaz bude zřejmě znatelně vyšší, neboť odhadovaná čísla vycházejí pouze z počtu hlášených a potvrzených případů, tzn. případů, kdy je dítě zdravotně ošetřeno a přítomnost rotavirů ve stolici je ověřena identifikačními testy. Ve většině případů RV infekce probíhají asymptomaticky nebo s mírnými příznaky, kdy není potřeba vyhledat lékařskou pomoc. V České republice je kvůli RV infekcím každoročně hospitalizováno přibližně 3-5 tisíc dětí, 26-42 tisíc dětí vyhledá lékařskou péči a asi u 120-160 tisíc dětí probíhá infekce asymptomaticky nebo s mírnými projevy (Boháčová a kol. 2011; Chlíbek a kol. 2015). Nejvíce hospitalizací je hlášeno od ledna do května. Děti průměrně stráví v nemocnicích 4,9 dní, přitom nejdelší pobyty v nemocnicích obvykle nastávají u dětí mladších 12 měsíců (Tichopád a kol. 2016).

V roce 2006 byly v České republice schváleny dva typy vakcín – Rotarix a RotaTeq. Od roku 2007 jsou obě vakcíny dostupné na českém trhu. Očkování je doporučeno aplikovat všem dětem, ačkoliv není zahrnuto do národního imunizačního programu. Rodiny, které chtějí chránit děti před těžkými průjmy, si musí vakcíny financovat samy a mohou si vybrat, jakým typem vakcíny bude jejich dítě očkováno. Vakcíny od různých výrobců by se v průběhu očkování neměly kombinovat. Cena jedné dávky Rotarix je 1 640 Kč a jedna dávka RotaTeq stojí 1 521 Kč (k roku 2017). Některé pojišťovny podporují očkování a poskytují dětem příspěvky na vakcíny (Pazdiora 2015; Vakciny.net 2017).

Následující mapka (Obrázek 12) znázorňuje nejvíce a nejméně zasažené oblasti podle počtu případů RVGE v roce 2011. Nejvíce rotavirových infekcí bylo hlášeno v Moravskoslezském kraji, zatímco nejméně případů bylo hlášeno v Ústeckém kraji.

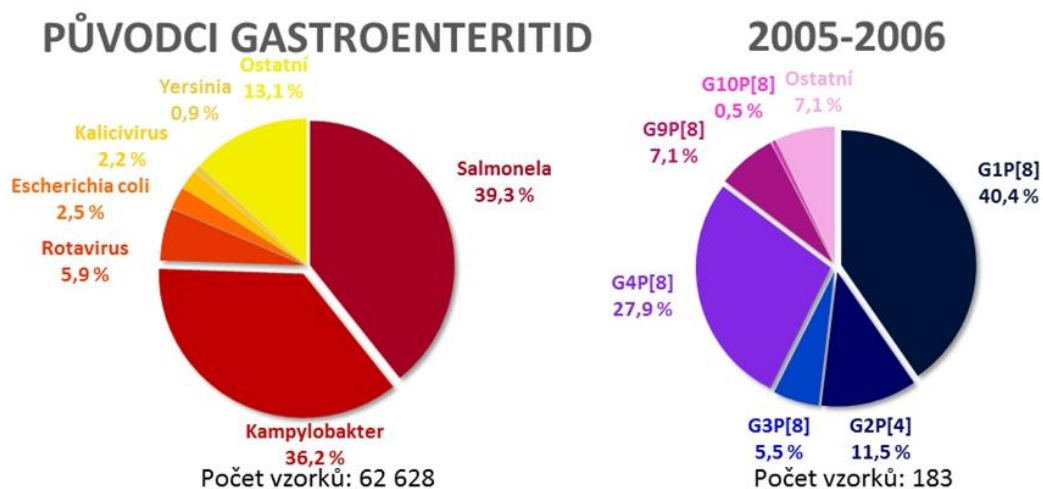
Obrázek 12. Výskyt rotavirů v České republice v roce 2011 (upraveno podle Dvořáková 2012).



Genotypy v České republice

Mezi lety 2005-2006 bylo odebráno celkem 183 vzorků dětských stolic, ve kterých byl zkoumán RV genotyp. Ve vzorcích byl nejvíce zastoupen genotyp G1P[8], který byl identifikován ve 40,4 % všech vzorků. Dalšími detekovanými genotypy byly G4P[8] (27,9 %), G2P[4] (11,5 %), G9P[8] (7,1 %), G3P[8] (5,5 %) a G10P[8] (0,5 %). Složení genotypů lze vidět na Obrázku 13 (Tcheremenskaia a kol. 2007).

Obrázek 13. Vlevo původci dětských gastroenteritid v ČR (upraveno podle Pazdiora 2009). Vpravo zastoupení genotypů v České republice v letech 2005-2006 (upraveno podle Tcheremenskaia a kol. 2007).



Česká republika před zavedením vakcinace

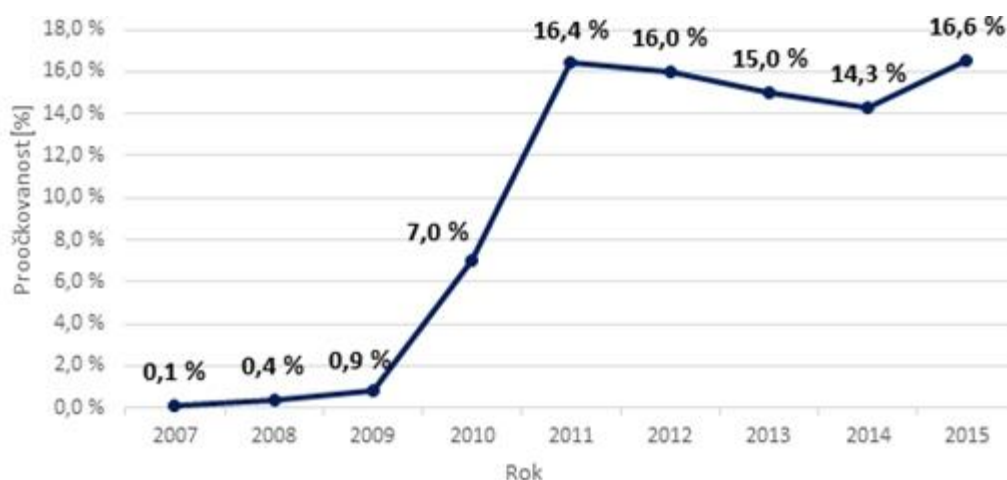
V letech 1998-2006 se v České republice každoročně narodilo 96-105 tisíc dětí a bydlelo zde kolem půl milionu dětí mladších pěti let. V roce 1998 bylo zaznamenáno celkem 1 430 hospitalizací (224,0 na 100 000 dětí mladších 3 let) z důvodu RVGE potvrzené ve 33 laboratořích. Postupem času se stávalo testování přítomnosti rotavirů ve stolici stále žádanějším a v roce 2006 dané testy provádělo již 59 laboratoří. V roce 2006 bylo hospitalizováno kvůli RVGE celkem 3 729 dětí (721,3 na 100 000 dětí mladších 3 let). V uvedeném období bylo nahlášeno celkem 6 úmrtí – 3 děti mladší 24 měsíců a 3 důchodci, jejichž úmrtí bylo spojeno s RV epidemií v domovech důchodců.

Zvýšený výskyt rotavirových infekcí byl zaznamenáný od ledna do května. V těchto měsících docházelo až k 48,6-74,1 % RV hospitalizací, naopak nejméně infekcí nastávalo v září, kdy byla hlášena 3 % RV hospitalizací (Pazdiora a Beneš 2013).

Česká republika po zavedení vakcinace

První dávky vakcín byly na českém trhu dostupné v roce 2007. V roce 2010 bylo na základě počtu distribuovaných dávek proočkováno asi 16,4 % dětí s poklesem v roce 2014 na 14,3 %. K roku 2015 je proočkováno celkem 16,6 % dětí. Nejvíce dětí přijalo vakcínu v Praze, ve Středočeském a v Jihomoravském kraji, naopak nejméně dětí bylo naočkováno v Karlovarském a v Libereckém kraji. Postupný nárůst počtu očkovaných dětí viz Obrázek 14 (Pazdiora 2016).

Obrázek 14. Proočkovanosť novorozenců proti rotavirovým infekcím v České republice v letech 2007-2015 (upraveno podle Pazdiora 2016).



Česká republika přijala v únoru roku 2014 národní doporučení k zavedení plošné vakcinace všech zdravých kojenců proti rotavirovým infekcím, ale bohužel vakcína ani po doporučení uznávaných českých lékařů nebyla zařazena do novely o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb. (Pazdiora 2015 a 2016).

Náklady spojené s péčí v ČR

Rotavirové infekce mají významný dopad na ekonomii českého státu. Nejvyšší náklady na léčbu RVGE jsou spojeny s nutností hospitalizací. Z provedených studií vyplývá, že pacienti v nemocnici průměrně stráví 4,9 dní, ze kterých minimálně jeden den proleží na jednotce intenzivní péče (JIP). Na začátku pobytu jsou dětské pacienty podrobeni různým testům jako je latexová aglutinace, imunochromatografie, případně ELISA. Během hospitalizace jsou ještě provedeny testy analýzy moči, krevní obrazy, kvantitativní stanovení glukózy a biochemické testy. V průběhu pobytu jsou dětem podávána probiotika, léky proti horečce a léky proti průjmům.

Sečtením veškerých nákladů na léčbu RVGE včetně péče související po propuštění z nemocnice činí asi 12 300 Kč na jednoho dětského pacienta. V České republice je hospitalizováno přibližně 4 500 dětí mladších 5 let trpících na RVGE. Z průzkumu vyplývá, že každoroční náklady na léčbu RVGE se pohybují okolo 55 milionů Kč ročně, a právě tato vysoká částka se stává stěžejným faktorem v rozhodovacím procesu o úhradě rotavirových vakcín (Doležel a Pazdiora 2013). Ve skutečnosti je konečná částka léčby rotavirových infekcí mnohonásobně vyšší, neboť výše uvedená suma zahrnuje pouze náklady hospitalizovaných dětí mladších 5 let, nikoli náklady za poskytnutí primární péče či návštěvu dětského lékaře nebo ambulance. Rotavirová infekce většinou odezní do 3-8 dnů, proto je také nutné brát v úvahu sníženou produktivitu rodičů za daný měsíc, kteří si kvůli nemocnému dítěti vybírají dovolenou. Jestliže se v rodině nachází další děti, s velkou pravděpodobností nastane rozvinutí RVGE i u nich a rodinný finanční zisk se nadále snižuje.

Náklady na zavedení plošné vakcinace

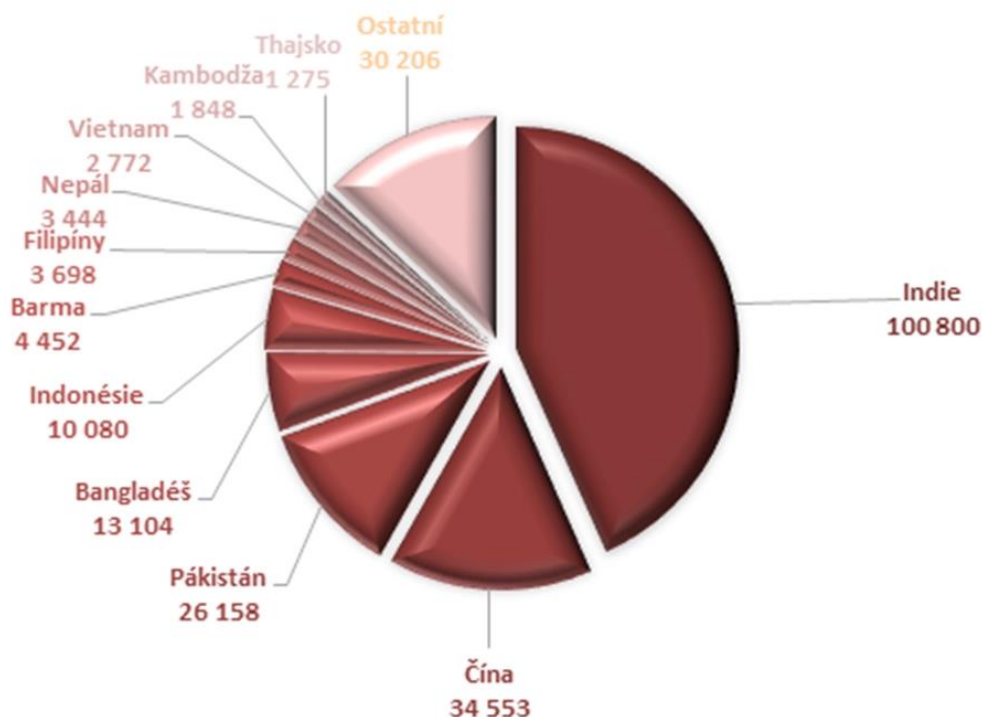
V roce 2012 Prokeš, Pazdiora a Suchopár vypočítali nákladovou efektivitu vakcíny Rotarix. Podle odhadů zavedení rotavirových vakcín do národního očkovacího programu ČR vychází cena jedné dávky RV1 na 1 248,82 Kč + 188,64 Kč za aplikaci vakcíny zdravotní sestrou. Kompletní očkování je složeno ze dvou dávek – celkem tedy

2 686,28 Kč. Každoročně se v České republice narodí průměrně 113 tisíc dětí. Roční náklady na očkování se odhadují na 303,5 milionu Kč, po deseti letech očkování by stát zaplatil zhruba 3 miliardy Kč (Prokeš a kol. 2012).

3.3. Asie

Asie je se svou rozlohou 44 603 853 km² největším kontinentem na světě s více než 4 miliardami obyvatel. Její obyvatelstvo představuje téměř 60 % světové populace. Z 10 zemí, ve kterých umírá nejvíce dětí, se právě 6 nachází v Asii a téměř 29 % světové mortality dětí nastává v jižní Asii. Na rotavirové infekce umírá každým dnem více než 170 asijských dětí, což je za rok asi 63 tisíc dětí. Ačkoliv na zdejším kontinentu dochází k nejvyšší úmrtnosti dětí z celého světa, celoplošná nebo státem nehrazená vakcinace je zavedena pouze v několika zemích (Rotacouncil 2016). Nejvyšší mortalita dětí je zaznamenána v Indii, Číně, Pákistánu a Bangladéši, viz Obrázek 15 (Bresee a kol. 2005).

Obrázek 15. Úmrtnost dětí v roce 2004 způsobená rotaviry v jednotlivých zemích Asie (upraveno podle Bresee a kol. 2005).



V roce 1997 a poté v roce 2000 WHO doporučila, aby všechny vakcíny, které poskytovaly dobré výsledky testování účinnosti v USA a Evropě, byly aplikovány i v Asii a Africe kvůli rozdílné míře účinnosti vakcín, která může být dána odlišnou skladbou genotypů. Zatímco v Americe, Evropě a Austrálii patří mezi nejběžnější genotypy

G1-G4, v Asii a Africe jsou tyto genotypy vzácné a nejhojněji se zde vyskytuje genotyp G9 (World Health Organization 2000, Bresee a kol. 2005). V roce 2001 vznikla na základě spolupráce s WHO organizace ARSN (Asian Rotavirus Surveillance Network) s úkolem sledovat účinky vakcinace v asijských členských státech a v případě kladných výsledků poskytnout vakcíny co nejvíce státům. Státy na oplátku informují ARSN o aktuálních stavech RVGE, které umožňují včasné nasazení očkovacích programů do nejvíce postižených oblastí a odhad nákladů a přínosů očkování (Bresee a kol. 2005). V současné době jsou pravděpodobně kvůli odlišné skladbě genotypů používány dvě místní vakcíny. V Indii je aplikována monovalentní vakcínu ROTAVAC a v Číně je licencována vakcína LLR. V současné době je v Indii postupně zaváděna celoplošná vakcinace ve spolkových státech a v Číně byla vakcinace zařazena pouze do sekundárních imunizačních programů, kdy rodiče musí za vakcínu uhradit poplatek (Halder 2016; Zhang a kol. 2015).

Předpokládá se, že vakcíny zavedené do asijských států dodnes zamezily více než 20 tisícům úmrtí, stovkám až tisícům hospitalizací, milionům případů RVGE a ušetřily státům miliardy dolarů za léčbu a ztrátu produktivity rodičů (Rotacouncil 2016).

3.4. Afrika

Afrika je třetí největší kontinent světa s celkovou rozlohou 30 500 000 km². V 55 státech žije přes 1,2 miliardy obyvatel (k roku 2016), což je 15 % světové populace, a ročně se zde narodí více než 16 milionů dětí (Population.city 2017).

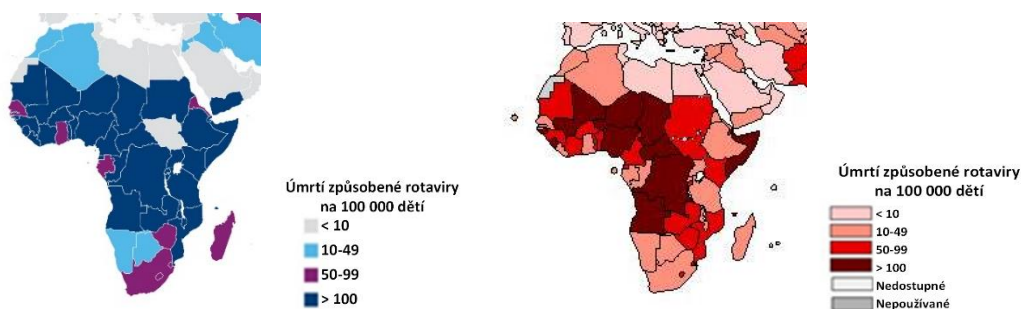
K drtivé většině úmrtí způsobených rotaviry dochází v zemích s nízkými příjmy, přičemž více než polovina nastává v Africe (Enane a kol. 2016). Odhaduje se, že 1 dítě z 43-62 je hospitalizováno kvůli RVGE (Mapaseka a kol. 2010). Od roku 2013 rotaviry zabijí denně více než 340 afrických dětí, což je za rok přibližně 125 tisíc dětí. Rotavirová mortalita v Africe (i v Asii) klesá mnohem pomaleji než v ostatních vyspělejších státech v důsledku nedodržování správné hygieny, velmi špatné životosprávy a zdravotnické péči, ale může být způsobena i genotypovou rozmanitostí rotavirů (Tate a kol. 2016). Rotavirové infekce znamenají značnou zátěž pro zdravotní systémy i pro ekonomii daného státu (Enane a kol. 2016).

Vakcinace v některých zemích Afriky byla schválena po roce 2009 po doporučení zavedení rotavirových vakcín do národního imunizačního programu mezinárodní organizací WHO (World Health Organization 2009). Organizace WHO má v Africe celkem 47 členských států, ve kterých usiluje o dosažení nejvyšší úrovně zdraví a zavedení rotavirových vakcín (World Health Organization 2017c). Prvním státem, který zavedl vakcinaci, byla Jihoafrická republika. Po dvouletém testování vakcína poskytovala dobré výsledky a roku 2012 byla podpořena a doporučena dalším státům v Africe organizací GAVI. Ke konci roku 2016 zařadilo rotavirové vakcíny do svých národních imunizačních programů celkem 30 států z 55 (Obrázek 7). Dnes se očkuje téměř na 61 % celé Afriky. V Africe se používají dva typy vakcín. Rotarix používají všechny země, které přijaly imunizační program, kromě států Burkina Faso, Gambie, Mali, Pobřeží slonoviny a Rwandy.

Jelikož se v Africe nachází mnoho států s nízkými ekonomickými příjmy, nabízí organizace GAVI značnou finanční pomoc na zajištění RV vakcín v daných státech. Bohužel i přes nabízenou podporu některé země s velmi vysokou mortalitou imunizační program nepřijaly, nejspíše kvůli neschopnosti hradit vakcíny po ukončení spolupráce, ke které se zavazují. Mezi tyto státy patří především Středoafriická republika, Čad, Nigerie a Somálsko (Mandomando a kol. 2017; Rotacouncil 2017).

Díky zlepšování hygieny, zdravotnictví, a především zavedení vakcinací se podařilo značně snížit riziko hospitalizace a mortalitu dětí v mnoha státech Afriky, např. v Etiopii, Demokratické republice Kongo, Madagaskaru, Tanzanii a v Zambii – viz Obrázek 16 a Tabulka 6.

Obrázek 16. Srovnání mortality dětí v Africe v roce 2008 a 2013 (upraveno podle Rotacouncil 2012; World Health Organization 2017a).



Tabulka 6. Dopad zavedení vakcinace ve vybraných zemích.

	Vakcína	Rok zavedení vakcíny	Proočkováno	Snížení hospitalizace	Literatura
Botswana	Rotarix	2012	85,5 %	48 %	Enane a kol. 2016
Rwanda	RotaTeq	2012	98 %	17-55 %	Ngabo a kol. 2016
Jihoafr. rep.	Rotarix	2009	87 %	58 %	Msimang a kol. 2013
Ghana	Rotarix	2012	97 %	56 %	Armah a kol. 2016
Zambie	Rotarix	2013	77 %	51 %	Mpabalwani a kol. 2016

Zatímco klinické testy účinnosti vakcín v Severní Americe a Evropě poskytovaly očkováním dětem 85-98 % ochranu před RVGE, pokusy v Africe a Asii ukázaly nižší účinnost, a to v rozmezí 50-64 % (Enane a kol. 2016). I přes nižší účinnost vakcín v Africe a Asii rotavirové vakcíny mají potenciál zachraňovat lidské životy a pomáhají snižovat počty rotavirových infekcí nebo mírnit jejich projevy. Odhaduje se, že rotavirové vakcíny dokázaly během dvou let od zavedení vakcinace zachránit na daném kontinentu až 13-20 tisíc dětí před hospitalizací (Armah a kol. 2016).

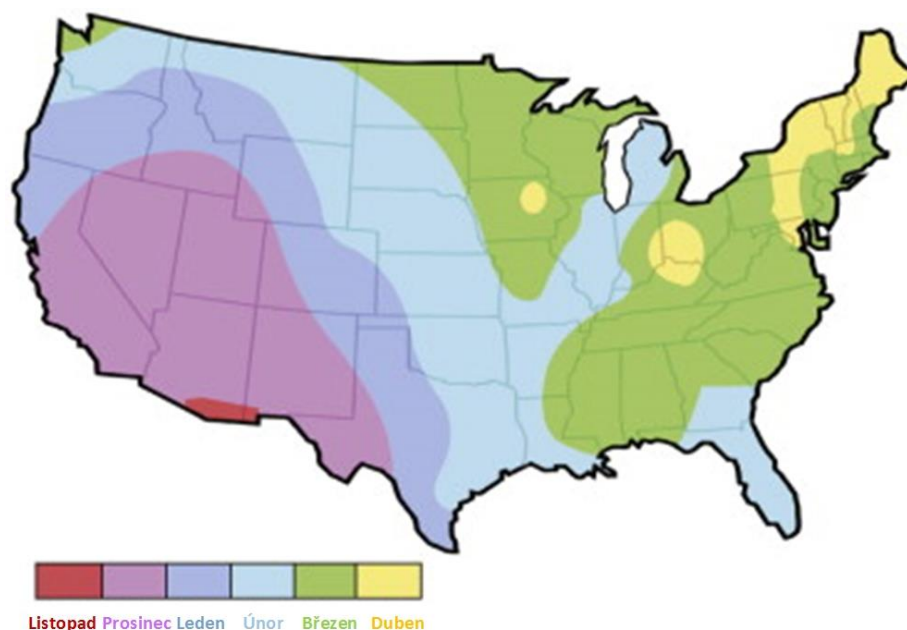
3.5. Severní Amerika

3.5.1. USA

Na přelomu 20. a 21. století byl rotavirus v USA zodpovědný ročně za více než 600 tisíc ambulantních a pohotovostních návštěv, 55-70 tisíc hospitalizací a 20 až 60 úmrtí dětí mladších pěti let. Roční náklady na léčbu byly přibližně miliardu US\$ (Advisory Committee on Immunization Practices 2006). Obecně docházelo u 4 dětí z 5 k rozvoji rotavirové infekce, jedno dítě ze sedmi vyžadovalo lékařskou pomoc, jedno ze sedmdesáti bylo hospitalizováno a jedno z 200 000 dětí zemřelo v důsledku rotavirové gastroenteritidy. Bylo navrženo, že rutinní imunizační program by zabránil přes milion případů RVGE, 34 tisícům hospitalizací a 300 tisícům návštěv lékaře. Zavedení celostátně financovaných programů s náklady 20 US\$ za dávku by stát mohl ve zdravotnictví ušetřit až 79 milionů US\$ (Tucker a kol. 1998).

Ve Spojených státech amerických je pro rotavirové infekce charakteristický sezónní výskyt – viz Obrázek 17. RV aktivita obvykle začíná v jihozápadních amerických státech v průběhu listopadu a postupně se šíří na severovýchod. Četnost rotavirových infekcí v průběhu dubna nebo května klesá na minimum. Od zavedení vakcín se rotavirová sezóna na některých místech může zkracovat o 2-4 měsíce (Curns a kol. 2011).

Obrázek 17. Sezónní výskyt rotavirů v USA (upraveno podle Sciencedirect.com 2012).



V roce 1998 byla udělena v USA licence na vakcínu RotaShield, ale po necelém roce aplikace byla zakázána z důvodu vysokého počtu vzniku intususcepcí (Peter a Myers 2002). V současné době jsou v USA schválené dva typy vakcín – v roce 2006 byla licencována vakcína RotaTeq a v roce 2008 Rotarix (Advisory Committee on Immunization Practices 2006; Advisory Committee on Immunization Practices 2009). Pro rodiny s nízkými příjmy je zde zavedena podpora financování vakcín programem Medicaid, do kterého je zapsáno k červnu roku 2013 asi 16 % amerických obyvatel. Medicaid poskytuje těmto ekonomicky slabším rodinám zdravotní pojištění a hradí dětem některé vakcíny. Přes 7 milionů dětí zůstává však nepojištěno a za vakcíny musí být uhrazen poplatek (Rudowitz a kol. 2014). K roku 2013 bylo naočkováno celkem 73 % dětské populace. Od zavedení RV vakcíny docházelo k postupnému snižování počtu ambulantních návštěv, hospitalizací i smrtí. Návštěvnost zdravotnických zařízení poklesla asi o 10-30 %, hospitalizace až o 45 % (Shah a kol. 2016).

3.5.2. Kanada

Kanada je se svou rozlohou druhou největší zemí světa. Odhaduje se, že se zde ročně narodí kolem 350 tisíc dětí. Narozené děti každoročně zažijí přes 300 tisíc rotavirových infekcí, z čehož přes 81,9 % probíhá asymptomaticky. Průměrně 39 tisíc dětí navštíví lékaře nebo pohotovost a přes 7 tisíc dětí je hospitalizováno. Ročně tu umírá 2-8 dětí. Přestože je v Kanadě velmi nízká úmrtnost, rotavirová gastroenteritida je nejčastější příčinou hospitalizace dětí mladších 5 let a má na obyvatele obrovský ekonomický dopad. Její léčba zahrnující zdravotnickou pomoc a ztrátu produktivity rodičů v době infekce se může vyšplhat až na 218,10 - 261,40 US\$ (Coyle a kol. 2014; Le Saux 2012).

V Kanadě byly licencovány obě vakcíny – RotaTeq od roku 2006 a Rotarix od roku 2008. V roce 2011 byl zahájen celostátně financovaný rotavirový program. Do konce roku 2014 bylo podáno dětem více než 2 miliony dávek vakcín, které poskytují velmi vysokou ochranu před hospitalizací (Canada.ca 2015).

3.6. Latinská Amerika

V Latinské Americe a karibských ostrovech došlo k velmi rychlému zavedení vakcín Rotarix a RotaTeq ve všech 19 zemích. Mezi první země, které přijaly v roce 2006 vakcínu Rotarix do svých národních imunizačních programů, patří Brazílie, Panama, Salvador a Venezuela (Santos a kol. 2016).

Vakcinace byla zavedena po četných epidemických průjmech, které propukly v roce 2000 v Salvadoru, Hondurasu a později roku 2005 i v Nikaragui. V době epidemií se razantně zvýšila hospitalizace dětí a s nimi i spojená mortalita. Kvůli nedostatku diagnostických testů nebyla objevena ani příčina infekce a nemohla být tak ani zavedena správná léčba. Místní léčitelé namísto rehydratačních roztoků používali roztoky určené pro očištění těla a tím nevědomě přispívali k dehydrataci, podvýživě i smrti. Zmíněná epidemie byla velmi znepokojující a vyvolala národní obavy především kvůli neznámému patogenu. Epidemie na sebe upozorňovala média a rozhodovací orgány ochrany veřejného zdraví. Později bylo dodáno, že průjmy nejspíše způsobovaly rotavirové částice (Amador a kol. 2008; Guardado a kol. 2004; Solórzano Girón a kol. 2006).

Díky zavedení celoplošné vakcinace do Latinské Ameriky se podařilo zamezit milionům případům RVGE, tisícům hospitalizací a stovkám úmrtí – viz Tabulka 7.

Tabulka 7. Následky zavedení vakcinací do vybraných zemí Latinské Ameriky.

	Vakcína	Rok zavedení vakcíny	Naočkováno	Snížení hospitalizace	Literatura
Bolívie	Rotarix	2008	...	45-76 %	Pringle a kol. 2016
Brazílie	Rotarix	2006	86 %	25-50 %	Linhares a Justino 2014 Costa a kol. 2016 Sartori a kol. 2008
Argentina	Rotarix	2015	75 %	...	Degiuseppe a kol. 2017
Nikaragua	RotaTeq	2006	82 %	45-45 %	Patel a kol. 2009 a 2016

3.7. Austrálie

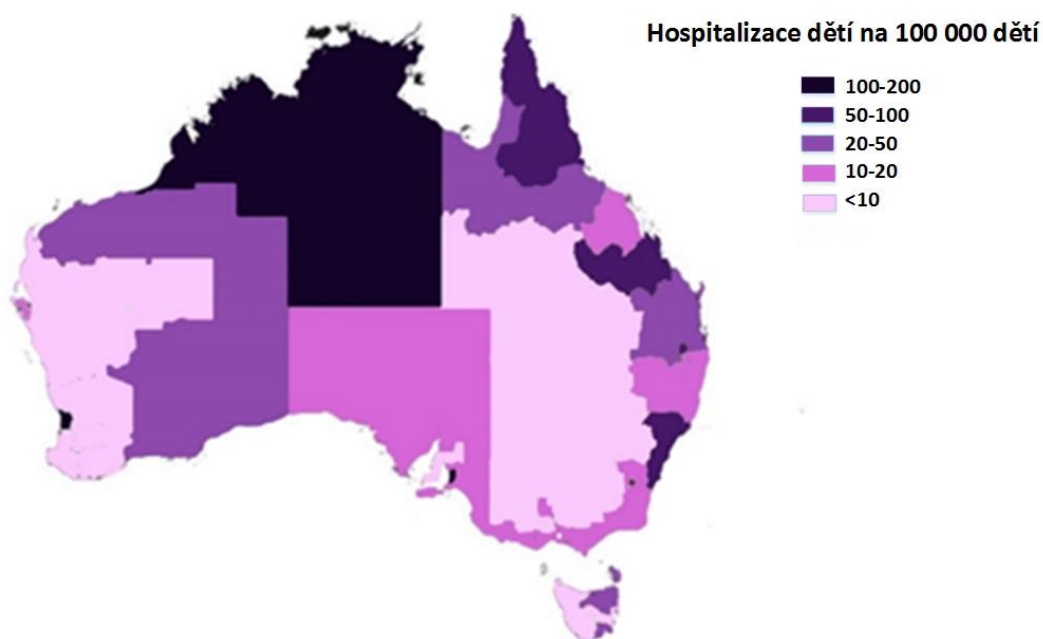
Austrálie je se svou rozlohou 7 692 000 km² nejmenším kontinentem světa, ve kterém k roku 2016 žije přes 24 milionů obyvatel (Australian Demographic Statistics 2016). Austrálie byla jednou z prvních zemí, v nichž byly zavedeny celostátně financované očkovací programy proti RVGE (Dey a kol. 2012). V Austrálii se rotaviry vyskytují především v chladných jarních a podzimních měsících, nejvíce nákaz je zaznamenáno od července do listopadu a od ledna do dubna (Newall a kol. 2006). Četnost rotavirových infekcí závisí i na odlišném dodržování hygienických zásad mezi původními a nepůvodními obyvateli, které se mohou projevit až ve dvojnásobném počtu hospitalizací (Carlin a kol. 1998). Mezi typické genotypy Austrálie patří G1, G2, G3, G4 a G9 způsobující až 99 % onemocnění všech dětí mladších 5 let (Kirkwood a kol. 2011).

Před zavedením vakcinace rotaviry způsobovaly miliony infekcí u dětí mladších 5 let, přibližně 115 tisíc dětí bylo ošetřeno lékařem a 5-10 tisíc dětí bylo hospitalizováno - viz Obrázek 18 (Carlin a kol. 1998; Newall a kol. 2006). Roční náklady na léčbu rotavirové infekce se pohybovaly kolem 30 milionů \$AU (v přepočtu asi 564 milionů Kč) (Galati a kol. 2006). Očkovací program byl zahájen dne 1. července 2007 s podporou Australského imunizačního programu (Australian National Immunisation Program, NIP, Canberra). Po zavedení vakcinace si každá státní jednotka zvolila, jakou vakcínu bude na svém území aplikovat (a kterou bude zároveň financovat NIP). Vakcínu RotaTeq si vybral stát Victoria, Jižní Austrálie a Queensland, zatímco

Nový Jižní Wales, Západní Austrálie (do května roku 2009 aplikace vakcíny RotaTeq), Severní teritorium, Tasmánie a Teritorium hlavního města si zvolilo vakcínu Rotarix (Kirkwood a kol. 2011).

Po zavedení vakcín bylo ke konci roku 2008 (i roku 2013) naočkováno celkem 84 % dětí oběma (třemi) dávkami Rotarix (RotaTeq) a 87 % s neúplným očkováním. Mezi lety 2009-2010 došlo k výraznému snížení hospitalizací v celé Austrálii, a to až o 71 % v případech způsobených rotaviry a přibližně o 64 % u všech hospitalizací dětí s porovnáním před zavedením vakcíny. Zavedení očkování v Austrálii je velmi důležité a pomáhá ke značnému snížení počtu hospitalizací spojených s RVGE (Davey a kol. 2015).

Obrázek 18. Počet ročních případů hospitalizací kvůli RVGE v Austrálii, 2000-2002 (upraveno podle Newall a kol. 2006).



Závěr

Rotavirová gastroenteritida je nejčastější příčinou hospitalizace dětí mladších 5 let, na její následky každoročně umírá 215–450 tisíc dětí z celého světa. Jedná se o velmi infekční střevní onemocnění projevující se převážně bolestí břicha, nechutenstvím, průjmy, horečkou a zvracením. V závažnějších případech RVGE dochází vlivem průjmů a zvracení ke značné dehydrataci a jestliže není okamžitě léčena, může končit i smrtí. Nejvyšší incidence rotavirů a s ní i související mortalita nastává v rozvojových zemích. V těchto zemích kvůli porušování zásad správné hygieny často dochází ke kontaminaci vody a potravy, což vede k rychlejšímu šíření rotavirových částic a nedostatečná zdravotní péče přispívá k vyšší úmrtnosti dětí.

Rotaviry jsou velmi infekční a odolné mikroorganismy vyžadující speciální desinfekční prostředky. Protože virová onemocnění není možné léčit antibiotiky, je léčba spojena především s rehydratační terapií. Rotavirovým infekcím je lepší předcházet. Zlepšení sanitace a hygienických podmínek má na prevenci RVGE minimální dopad. Asi nejefektivnější účinnou prevencí je nechat dítě naočkovat RV vakcínou. Na globálním trhu jsou v současné době k dostání 2 typy vakcín – monovalentní vakcína Rotarix a pentavalentní vakcína RotaTeq.

Globální vakcíny jsou ve světě aplikovány dětem ve více než 100 zemích a v 85 zemích jsou zavedeny celoplošné vakcinace. Přijmutí vakcín do národních imunizačních programů je vždy otázkou dostupnosti finančních prostředků daného státu, proto také zavedení vakcinace do některých zemích s nízkými příjmy (hlavně v Africe a Asii) bylo možné jen díky podpoře vakcinační nadace GAVI. Díky těmto vakcínám dochází k významné redukci hospitalizací v důsledku závažné formy RVGE až o 80–100 % v rozvinutých zemích a 20–60 % v rozvojových zemích. Dodnes pomohly vakcíny snížit mortalitu na polovinu z původní hodnoty.

V České republice jsou na trhu od roku 2007 k dostání obě globální vakcíny Rotarix a RotaTeq. Vakcíny jsou zde pouze doporučeny a rodiče je v případě zájmu hradí. Roku 2014 bylo vydáno doporučení pro zařazení RV vakcín do národního imunizačního programu, ale bohužel byl návrh zamítnut pravděpodobně kvůli vysokým nákladům na zavedení vakcín. Kdyby byl návrh přijat, došlo by nejspíše k výraznému úbytku počtu případů středně závažných a závažných forem RVGE a souvisejících hospitalizací.

Zavedení RV vakcín do národního imunizačního programu by pravděpodobně mělo i kladný dopad na starší populaci (prarodiče), kteří tráví hodně času se svými vnoučaty a u kterých je zvýšené riziko vzniku vážné RVGE.

Protože rotaviry v ČR způsobují nejvíce nozokomiálních nákaz, hrazenou vakcinací by se mohlo předejít vzniku komplikací v podobě RV gastroenteritidy u pacientů hospitalizovaných z jiného důvodu a zabránit šíření rotavirových epidemií.

4. Seznam použité literatury

- Adams W., Kraft L. (1963) Epizootic diarrhea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science* 141: 359-360.
- Advisory Committee on Immunization Practices (1999a) Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55: 1-23.
- Advisory Committee on Immunization Practices (1999b) Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Recomm Rep* 48: 1007.
- Advisory Committee on Immunization Practices (2006) Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. *MMWR Recomm Rep* 55: 1-13.
- Advisory Committee on Immunization Practices (2009) Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 58: 1-25.
- Albano F., Bruzzese E., Bella A., Cascio A., Titone L., Arista S., Izzi G., Viridis R., Pecco P., Principi N., Fontana M., Guarino A. (2006) Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur. J. Pediatr.* 166: 241-247.
- Alejandro M.B., Domingo J.D., Martín-Torres F. (2011) Circovirus and impact of temporary withdrawal of rotavirus vaccines in Spain. *Hum. Vaccines* 7: 798-799.
- Amador J.J., Vicari A., Turcios-Ruiz R.M., Melendez D., Christian A., Malek M., Michel F., Aldighieri S., Kerin T., Bresee J.S., Glass R.I. (2008) Outbreak of rotavirus gastroenteritis with high mortality, Nicaragua, 2005. *Rev. Panam. Salud Publica* 123: 77-284.
- Armah G., Pringle K., Enweronu-Laryea C., Ansong D., Mwenda J., Diamenu S., Narh C., Lartey B., Binka F., Grytdal S., Patel M., Parashar U., Lopman B. (2016) Impact and Effectiveness of Monovalent Rotavirus Vaccine Against Severe Rotavirus Diarrhea in Ghana. *Clin. Infect. Dis.* 62: S200-S207.
- Australian Demographic Statistics (2016). [online] Dostupné z <http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/mf/3101.0>.

- Bányai K., László B., Duque J., Steele A.D., Nelson E.A.S., Gentsch J.R., Parashar U.D. (2011) Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 30: A122-A130.
- Bernstein D.I., Glass R.I., Rodgers G., Davidson B.L., Sack D.A., Anderson E., Bernstein D., Ward R., Chartrand S., Cherry J., Blumberg D. (1995) Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in US children. *Jama* 273: 1191-1196.
- Bernstein D.I., Sack D.A., Reisinger K., Rothstein E., Ward R.L. (2002) Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J. Infect. Dis.* 186: 1487-1489.
- Bernstein D.I., Sack D.A., Rothstein E., Reisinger K., Smith V.E., O'sullivan D., Spriggs D.R., Ward R.L. (1999) Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 354: 287-290.
- Bernstein D.I., Smith V.E., Sander D.S., Pax K.A., Schiff G.M., Ward R.L. (1990) Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants. *J. Infect. Dis.* 162: 1055-1062.
- Bernstein D.I., Smith V.E., Sherwood J.R., Schiff G.M., Sander D.S., DeFeudis D., Spriggs D.R., Ward R.L. (1998) Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 16: 381-387.
- Bhan M.K., Lew J.F., Sazawal S., Das B.K., Gentsch J.R., Glass R.I. (1993) Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 168: 282-287.
- Bhandari N., Rongsen-Chandola T., Bavdekar A., John J., Antony K., Taneja S., Goyal N., Kawade A., Kang G., Rathore S.S., Juvekar S. (2014) Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian children in the second year of life. *Vaccine* 32: A110-A116.
- Bishop R. (1984) Rotavirus in perspective – a personal view. *Aust. Paediatr. J.* 20: 9-12.
- Bishop R.F., Barnes G.L., Cipriani E., Lund J.S. (1983) Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N. Engl. J. Med.* 309: 72-76.

- Boháčová R., Uhrová H., Vaverková R. (2011) Úmrtí na rotavirovou gastroenteritidu. *Pediatr. praxi* 12: 265-266.
- Brandt C.D., Kim H.W., Rodriguez W.J., Arrobio J.O., Jeffries B.C., Parrott R.H. (1982) Rotavirus gastroenteritis and weather. *J. Clin. Microbiol.* 16: 478-482.
- Bresee J.S., Hummelman E., Nelson E.A.S., Glass R.I. (2005) Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *JID* 192: S1-S5.
- Burns J.W., Greenberg H.B. (1994) Viral gastroenteritis. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 3: 411-417.
- Butz A.M., Fosarelli P., Dick J., Cusack T., Yolken R. (1993) Prevalence of rotavirus on high-risk fomites in day-care facilities. *Pediatrics* 92: 202-205.
- Canada.ca (2015) Adverse Events Following Immunization (AEFI) Quarterly Report for 2014 – Q4. [online] Government of Canada. Dostupné z <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/adverse-events-following-immunization-ae-fi-quarterly-report-2014-q4.html>.
- Carlin J.B., Chondros P., Masendycz P., Bugg H., Bishop R.F., Barnes G.L. (1998) Rotavirus infection and rates of hospitalisation for acute gastroenteritis in young children in Australia, 1993-1996. *Med. J. Aust.* 169: 252-256.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015) Rotavirus vaccine what you need to know. Vaccine information statement. Dostupné z <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/rotavirus.html>.
- Chlíbek R., Cabrnachová H., Ambrožová H., Dvořáková J., Marešová V., Kozderka C., Pazdiora P., Prymula R., Šebková A., Vančíková Z. (2015) Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice. [pdf] Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Dostupné z http://www.vakcinace.eu/data/files/dopor_rv_vakcinace_2014pro_niko.pdf.
- Ciarlet M., Schödel F. (2009) Development of a rotavirus vaccine: clinical safety, immunogenicity, and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®. *Vaccine* 27: G72-G81.

- Clark H.F., Furukawa T., Bell L.M., Offit P.A., Perrella P.A., Plotkin S.A. (1986) Immune response of infants and children to low-passage bovine rotavirus (strain WC3). *Am. J. Dis. Child.* 140: 350-356.
- Clark H.F., Horian F.E., Bell L.M., Modesto K., Gouvea V., Plotkin S.A. (1988) Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J. Infect. Dis.* 158: 570-587.
- Clark H.F., Offit P.A., Ellis R.W., Eiden J.J., Krah D., Shaw A.R., Pichichero M., Treanor J.J., Borian F.E., Bell L.M., Plotkin S.A. (1996) The development of multivalent bovine rotavirus (strain Wc3) reassortant vaccine for infants. *J. Infect. Dis.* 174: S73-S80.
- Committee on Infectious Diseases (1998) Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 102: 1483-1491.
- Conway S.P., Ireson A. (1989) Acute gastroenteritis in well nourished infants: comparison of four feeding regimens. *Arch. Dis. Child.* 64: 87-91.
- Cook S.M., Glass R.I., LeBaron C.W., Ho M.S. (1990) Global seasonality of rotavirus infections. *Bull. World Health Organ* 62: 171-177.
- Costa I., Linhares A.C., Cunha M.H., Tuboi S., Argüello D.F., Justino M.C.A., Gopala K., Ortega-Barria E., Colindres R. (2016) Sustained Decrease in Gastroenteritis-related Deaths and Hospitalizations in Children Less Than 5 Years of Age After the Introduction of Rotavirus Vaccination: A Time–Trend Analysis in Brazil (2001–2010). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35: e180-e190.
- Coyle D., Coyle K., Bettinger J.A., Halperin S.A., Vaudry W., Scheifele D.W., Le Saux N. (2012) Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 23: 71-77.
- Cui S., Tobe R.G., Mo X., Liu X., Xu L., Li S. (2016) Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option. *BMC Infect. Dis.* 16: 677-687.
- Cunliffe N.A., Bresee J.S., Hart C.A. (2002) Rotavirus vaccines: development, current issues and future prospects. *J. Infect.* 45: 1-9.
- Curns A.T., Panozzo C.A., Tate J. E., Payne D.C., Patel M.M., Cortese M. M., Parashar U.D. (2011) Remarkable postvaccination spatiotemporal changes in United States rotavirus activity. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30: S54-S55.

- Das B.K., Gentsch J.R., Cicirello H.G., Woods P.A., Gupta A., Ramachandran M., Kumar R., Bhan M.K., Glass R.I. (1994) Characterization of rotavirus strains from newborns in New Delhi, India. *J. Clin. Microbiol.* 32: 1820-1822.
- Davey H.M., Muscatello, D.J. Wood, J.G., Snelling T.L., Ferson M.J., Macartney K.K. (2015) Impact of high coverage of monovalent human rotavirus vaccine on Emergency Department presentations for rotavirus gastroenteritis. *Vaccine* 33: 1726-1730.
- De Vos B., Vesikari T., Linhares A.C., Salinas B., Pérez-Schael I., Ruiz-Palacios G.M., de Lourdes Guerrero M., Phua K.B., Delem A., Hardt K. (2004) A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: S179-S182.
- Dearlove J., Latham P., Dearlove B., Pearl K., Thomson A., Lewis I.G. (1983) Clinical range of neonatal rotavirus gastroenteritis. *Br. Med. J.* 286: 1473-1475.
- Degiuseppe J. I., Gomes K. A., Hadad M. F., Parra G. I., Stupka J. A. (2017). Detection of novel GII. 17 norovirus in Argentina, 2015. *Infect. Genet. Evol.* 47: 121-124.
- Dennehy P.H. (2000) Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19: S103-S105.
- Desselberger U. (1999) Rotavirus Infections. *Drugs* 58: 447-452.
- Dey A., Wang H., Menzies R., Macartney K. (2012) Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med. J. Aust.* 197: 453-457.
- Doležel J., Pazdiora P. (2013) Kolik v ČR stojí hospitalizace pro rotavirové gastroenteritidy. [online] Medical tribune. Dostupné z <https://www.tribune.cz/clanek/31812-kolik-v-cr-stoji-hospitalizace-pro-rotavirove-gastroenteritidy>.
- Doseděl M., Malý J., Rudolf K. (2010) OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Prakt Lékáren* 6: 306-311.
- Dvořáková A. (2012) Onemocnění rotavirovou gastroenteritidou s úmrtím. [pdf] VIII. Hradecké vakcinologické dny. Dostupné z http://www.pmfhk.cz/WWW/HVD_2012/Dvorakova_Onemocneni_rotavirovou.pdf.

- Enane L., Gastañaduy P., Goldfarb D., Pernica J., Mokomane M., Moorad B., Masole L., Tate J., Parashar U., Steenhoff A. (2016) Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations and deaths from childhood gastroenteritis in Botswana. *Clin. Infect. Dis.* 62: S168-S174.
- Estes M.K., Cohen J. (1989) Rotavirus gene structure and function. *Microbiol. Rev.* 53: 410-449.
- European medicines agency (2017) Souhrn údajů o přípravku. [pdf] Dostupné z http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000669/human_med_001045.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
- Eurorota.net (2017) Participating laboratories. [online] Dostupné z <http://www.eurorota.net/contact.php>.
- Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. (2005) Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier Academic Press, California, 447.
- Fijan S., Poljšak-Prijatelj M., Steyer A., Koren S., Cencič A., Šostar-Turk S. (2005) Rotaviral RNA found in wastewaters from hospital laundry. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 209: 97-102.
- Flewett T.H., Davies H., Bryden A.S., Robertson M.J. (1974) Diagnostic electron microscopy of faeces II Acute gastroenteritis associated with reovirus-like particles. *J. Clin. Pathol.* 27: 608-614.
- Flores J., Gonzalez M., Perez M., Cunto W., Perez-Schael I., Garcia D., Daoud N., Chanock R.M., Kapikian A.Z. (1987) Protection against severe rotavirus diarrhoea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *Lancet* 329: 882-884.
- Gairdner P. (1945) Infantile diarrhoea: An analysis of 216 cases with special reference to institutional outbreaks. *Arch. Dis. Child.* 20: 22-27.
- Galati J.C., Harsley S., Richmond P., Carlin J.B. (2006) The burden of rotavirus-related illness among young children on the Australian health care system. *Aust N Z J Public Health* 30: 416-421.
- Gastañaduy A.S., Begue R.E. (1999) Acute gastroenteritis. *Clin. Pediatr.* 38: 1-12.

- GAVI (2017) About Gavi, the Vaccine Alliance. [online] GAVI. Dostupné z <http://www.gavi.org/about/>.
- Georges-Courbot M.C., Monges J., Siopathis M.R., ROUNGOU J.B., GRESENGUET G., BELEC L., BOUQUETY J.C., LANCKRIET C., CADOZ M., HESSEL L., GOUVEA V. (1991) Evaluation of the efficacy of a low-passage bovine rotavirus (strain WC3) vaccine in children in Central Africa. *Res. Virol.* 142: 405-411.
- Gianino P., Mastretta E., Longo P., Laccisaglia A., Sartore M., Russo R., Mazzaccara A. (2002) Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J. Hosp. Infect.* 50: 13-17.
- Glass R.I., Bhan M.K., Ray P., Bahl R., Parashar U.D., Greenberg H., Rao C.D., Bhandari N., Maldonado Y., Ward R.L., Bernstein D.I., Gentsch J.R. (2005b) Development of candidate rotavirus vaccines derived from neonatal strains in India. *J. Infect. Dis.* 192: S30-S35.
- Glass R.I., Bresee J.S., Turcios R., Fischer T.K., Parashar U.D., Steele A.D. (2005a) Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J. Infect. Dis.* 192: S160-S166.
- Goveia M.G., Ciarlet M., Owen K.E., Ranucci C.S. (2011) Development, clinical evaluation, and post-licensure impact of RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine. *Ann.NY Acad.Sci.* 1222: 14-18.
- Greenberg H.B., Estes M.K. (2009) Rotaviruses: From Pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology* 136: 1939-1951.
- Greenberg H.B., Estes M.K. (2016) Rotaviruses. Basicmedicalkey. [online] Dostupné z <http://basicmedicalkey.com/rotaviruses/>.
- Guardado J.A.A., Turcios R.M., Fuentes R.A.C., Valencia D., Sandoval R., de Figueroa J.B., Bresee J.S., Glass R.I. (2004) Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000–2002. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: S156-S160.
- Haldar P. (2016) Introduction of rotavirus vaccine (RVV) in India. [pdf] Dostupné z http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/pradeep_haldar.pdf.

- Hanlon P., Marsh V., Shenton F., Jobe O., Hayes R., Whittle H.C., Hanlon L., Byass P., Hassan-King M., Sillah H., M'Boge B.H., Greenwood B.M. (1987) Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* 329: 1342-1345.
- He Q., Wang M., Xu J., Zhang C., Wang H., Zhu W., Fu C. (2013) Rotavirus vaccination coverage among children aged 2-59 months: A report from Guangzhou, China. *PloS one* 8: 1-4.
- Heaton P.M., Goveia M.G., Miller J.M., Offit P., Clark H.F. (2005) Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* 192: S17-S21.
- Hoshino Y., Kapikian A.Z. (2000) Rotavirus Serotypes: Classification and Importance in Epidemiology, Immunity, and Vaccine Development. *J Health Popul Nutr*: 5-14.
- Hungerford D., Vivancos R., Read J.M., Pitzer V.E., Cunliffe N., French N., Iturriza-Gómara M. (2016) In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/13. *Euro Surveill.* 21: 1-12.
- Jayaram H., Estes M.K., Prasad B.V.V. (2003) Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication. *Virus Res.* 101: 67-81.
- Joensuu J., Koskenniemi E., Pang X.L., Vesikari T. (1997) Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 350: 1205-1209.
- Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Salminen S.J., Isolauri E. (2000) Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8: 293-296.
- Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Dolin T., Thornhill J.S., Kalica A.R., Chanock R.M. (1972) Visualisation by immune electronmicroscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J. Virol.* 10: 1075-1081.
- Kapikian A.Z., Shope R.E. (1996) Chapter 63 Rotaviruses, Reoviruses, Coltiviruses and Orbiviruses. In: Baron S (ed), Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch at Galveston.

- Karafilakis E., Hassounah S., Atchison C. (2015) Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine* 33: 2097-2107.
- Kirkwood C., Boniface K., Barnes G., Bishop R. (2011) Distribution of Rotavirus Genotypes After Introduction of Rotavirus Vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30: S48-S53.
- Kolářová M. (2008) Rotavirové infekce v nemocničních zařízeních. *Čes Ger Rev* 6: 171-176.
- Koletzko S., Osterrieder S. (2009) Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch. Arztebl. Int.* 106: 539-49.
- Koopmans M., Brown D. (1999) Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr.* 88: 14-19.
- Kosina M.P., Smetana M.J., Bošáková R.V., Krausová M.J. (2011) Rotavirové infekce v éře vakcinace. *Pediatr. praxi* 12: 12-14.
- Kračmarová R. (2015) Vakcinace proti rotavirovým infekcím – aktuální situace. *Pediatr. praxi* 16: 132-133.
- Lanata C.F., Black R.E., Del Aguila R., Gil A., Verastegui H., Gerna G., Flores J., Kapikian A.Z., Andre F.E. (1989) Protection of Peruvian children against rotavirus diarrhea of specific serotypes by one, two, or three doses of the RIT 4237 attenuated bovine rotavirus vaccine. *J. Infect. Dis.* 159: 452-459.
- László B., Kónya J., Dandár E., Deák J., Farkas Á., Gray J., Grósz G., Iturriza-Gomara M., Jakab F., Juhász A., Kisfali P., Kovács J. (2012) Surveillance of human rotaviruses in 2007–2011, Hungary: exploring the genetic relatedness between vaccine and field strains. *J. Clin. Virol.* 55: 140-146.
- Le Saux N., Bettinger J., Déry P., Embree J., Vaudry W., Halperin S.A., McDermid A., Booth T.F., Coyle D. (2012) The hidden costs and characteristics of childhood rotavirus emergency visits in Canada. *The Pediatr. Infect. Dis. J.* 31: 159-163.
- Leung A.K., Kellner J.D., Dele Davies H. (2005) Rotavirus gastroenteritis. *Adv. Ther.* 22: 476-487.
- Light J.S., Hodes H.L. (1943) Studies on epidemic diarrhea of the new-born: isolation of a filtrable agent causing diarrhea in calves. *Am J Public Health Nations Health.* 33: 1451-1454.

- Linhares A.C., Justino M.C.A. (2014) Rotavirus vaccination in Brazil: effectiveness and health impact seven years post-introduction. *Expert Rev. Vaccines* 13: 43-57.
- Lundgren O., Svensson L. (2001) Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect.* 3: 1145-1156.
- Malherbe H.H., Strickland-Cholmley M. (1967) Simian virus SA11 and the related 0 agent. *Arch Gesamte Virusforsch* 22: 235-245.
- Mandomando I., Weldegebriel G., de Deus N., Mwenda J.M. (2017) Feasibility of using regional sentinel surveillance to monitor the rotavirus vaccine impact, effectiveness and intussusception incidence in the African Region. *Vaccine* 35: 1663-1667.
- Mapaseka S., Dewar J., van der Merwe L., Geyer A., Tumbo J., Zweggarth M., Bos P., Esona M., Steele A., Sommerfelt H. (2010) Prospective Hospital-Based Surveillance to Estimate Rotavirus Disease Burden in the Gauteng and North West Province of South Africa during 2003–2005. *J. Infect. Dis.* 202: S131-S138.
- Martella V., Bányai K., Matthijnssens J., Buonavoglia C., Ciarlet M. (2009) Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet. Microbiol.* 140: 246-255.
- Martinón-Torres F., Aramburo A., Martinón-Torres N., Cebey M., Seoane-Pillado M.T., Redondo-Collazo L., Martinón-Sánchez J.M. (2013) A reverse evidence of rotavirus vaccines impact. *Human Vaccines Immunother.* 9: 1289-1291.
- Martinón-Torres F., Martinón-Torres N., Alejandro M.B., Collazo L.R., Pérttega-Díaz S., Seoane-Pillado M.T., Viñas J.A., San-Martín M. (2012) Acute gastroenteritis hospitalizations among children aged < 5 years before and after introduction of rotavirus vaccines: a hospital-based surveillance study in Galicia, Spain. *Human Vaccines Immunother.* 8: 946-952.
- Matthijnssens J., Ciarlet M., Heiman E., Arijs I., Delbeke T., McDonald S.M., Palombo E.A., Iturriza-Gómara M., Maes P., Patton J.T., Rahman M., Van Ranst R. (2008) Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J. Virol.* 82: 3204-3219.

- Matthijnssens J., Ciarlet M., McDonald S.M., Attoui H., Bányai K., Brister J.R., Buesa J., Esona M.D., Estes M.K., Gentsch J.R., Iturriza-Gómara M., Johne R., Kirkwood C.D., Martella V., Mertens P.P.C., Nakagomi O., Parreño V., Rahman M., Ruggeri F.M., Saif L.J., Santos N., Steyer A., Taniguchi K., Patton J.T., Desselberger U., Van Ranst M. (2011) Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol.* 156: 1397-1413.
- Matthijnssens J., Otto P.H., Ciarlet M., Desselberger U., Van Ranst M., Johne R. (2012) VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch. Virol.* 157: 1177-1182.
- Mebus C.A., Underdahl N.R., Rhodes M.B., Twiehaus M.J. (1969) Calf diarrhea (Scours): Reproduced with a virus from a field outbreak. *Res. Bull. Univ. Nebr. (Linc. campus), Agric. Exp. Stn.* 233: 1-12.
- Mihál V. (2009) Rotaviry – nejčastější původci průjmů u malých dětí. [pdf] Dostupné z http://www.pmfhk.cz/WWW/HVD_2009/GSK/3_Mihal.pdf.
- Molinari B.L.D., Alfieri A.F., Alfieri A.A. (2014) Genetic variability of VP6, VP7, VP4, and NSP4 genes of porcine rotavirus group H detected in Brazil. *Virus Res.* 197: 48-53.
- Mpabalwani E.M., Simwaka C.J., Mwenda J.M., Mubanga C.P., Monze M., Matapo B., Parashar U.D. and Tate J.E. (2016) Impact of rotavirus vaccination on diarrheal hospitalizations in children aged < 5 years in Lusaka, Zambia. *Clin. Infect. Dis.* 62: S183-S187.
- Mrozek-Budzyn D., Kieltyka A., Majewska R., Augustyniak M. (2016) The effectiveness of rotavirus vaccine in preventing acute gastroenteritis during rotavirus seasons among Polish children. *Arch. Med. Sci.* 12: 614-620.
- Msimang V., Page N., Groome M., Moyes J., Cortese M., Seheri M., Kahn K., Chagan M., Madhi S., Cohen C. (2013) Impact of Rotavirus Vaccine on Childhood Diarrheal Hospitalization After Introduction Into the South African Public Immunization Program. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32: 1359-1364.
- Murphy T.V., Gargiullo P.M., Massoudi M.S., Nelson D.B., Jumaan A.O., Okoro C.A., Zanardi L.R., Setia S., Fair E., LeBaron C.W., Schwartz B. (2001) Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 344: 564-572.

- Newall A., MacIntyre R., Wang H., Hull B., Macartney K. (2006) Burden of severe rotavirus disease in Australia. *J Paediatr Child Health* 42: 521-527.
- Ngabo F., Tate J., Gatera M., Rugambwa C., Donnen P., Lepage P., Mwenda J., Binagwaho A., Parashar U. (2016) Effect of pentavalent rotavirus vaccine introduction on hospital admissions for diarrhoea and rotavirus in children in Rwanda: a time-series analysis. *Lancet Glob. Health* 4: e129-e136.
- O’Ryan M. (2007) Rotarix™(RIX4414): an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 6: 11-19.
- Parashar U.D., Bresee J.S., Gentsch J.R., Glass R.I. (1998) Rotavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 4: 561-570.
- Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 565-572.
- Parez N., Giaquinto C., Du Roure C., Martinon-Torres F., Spoulou V., Van Damme P., Vesikari T. (2014) Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet* 14: 416-425.
- Patel M., Pedreira C., De Oliveira L.H., Tate J., Leshem E., Mercado J., Umaña J., Balmaceda A., Reyes M., Kerin T., McDonald S. (2016) Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against a diverse range of circulating strains in Nicaragua. *Clin. Infect. Dis.* 62: S127-S132.
- Patel M., Pedreira C., De Oliveira L.H., Tate J., Orozco M., Mercado J., Gonzalez A., Malespin O., Amador J.J., Umaña J., Balmaseda A. (2009) Association between pentavalent rotavirus vaccine and severe rotavirus diarrhea among children in Nicaragua. *Jama* 301: 2243-2251.
- Patel M.M., Pitzer V., Alonso W.J., Vera D., Lopman B., Tate J., Viboud C., Parashar, U.D. (2013) Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32: e134-e147.
- PATH (2013) Annual report. [online] Dostupné z <http://www.path.org/annual-report/2013/?vaccines>.

- PATH (2016) Introductions nationales du vaccin antirotavirus par régions géographiques: 81 pays. [pdf] PATH. Dostupné z <http://www.path.org/vaccineresources/files/PATH-Worldwide-Rotavirus-Vaccine-Introduction-Map-FR-2016.05.01.pdf>.
- Patton J.T., Carpio R.V.D., Spencer E. (2004) Replication and transcription of the rotavirus genome. *Curr. Pharm. Des.* 10: 3769-3777.
- Paulke-Korinek M., Kollaritsch H., Aberle S.W., Zwazl I., Schmidle-Loss B., Vécsei A. Kundi M. (2013) Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine* 31: 2686-2691.
- Pazdiora P. (2009) Rotavirové infekce, očkování v ČR a ve světě. [pdf] V. Hradecké vakcinologické dny. Dostupné z http://www.pmfhk.cz/WWW/HVD_2009/MSD/MSD_2_Pazdiora.pdf.
- Pazdiora P. (2011) Rotavirové infekce v současnosti, možnosti prevence očkováním. [online] Postgraduální medicína. Dostupné z <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/rotavirove-infekce-v-soucasnosti-moznosti-prevence-ockovanim-462090>.
- Pazdiora P. (2015) Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice: Komentář vakcinologa. *Vakcinologie* 9: 98-99.
- Pazdiora P. (2016) Diagnostika, epidemiologická situace a prevence rotavirových infekcí. [pdf] XII. Hradecké vakcinologické dny. Dostupné z <http://www.vakcinace.eu/data//files/hradecke2016/pazdiorap-diagnostikaepidemiologicakasituace.pdf>.
- Pazdiora P., Beneš Č. (2013) Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 62: 131-137.
- Pazdiora P., Táborská J. (2010) Rotavirové gastroenteritidy, vakcinace. *Pediatr. praxi* 11: 177-182.
- Pérez-Schael I., Guntiñas M.J., Pérez M., Pagone V., Rojas A.M., González R., Cunto W., Hoshino Y., Kapikian A.Z. (1997) Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N. Engl. J. Med.* 337: 1181-1187.
- Peter G., Myers M.G. (2002) Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 110: e67-e67.

- Pitzer V.E., Bilcke J., Heylen E., Crawford F.W., Callens M., De Smet F., Van Ranst M., Zeller M., Matthijnsens J. (2015) Did large-scale vaccination drive changes in the circulating rotavirus population in Belgium?. *Sci Rep* 5: 18585-18585.
- Populace.population.city (2017) Afrika populace 1900-2100. [online] Dostupné z <http://populace.population.city/world/af>.
- Prasad B.V.V., Rothnagel R., Zeng C.Q.Y., Jakana J., Lawton J.A., Chiu W., Estes M.K. (1996) Visualization of ordered genomic RNA and localization of transcriptional complexes in rotavirus. *Nature* 382: 471-473.
- Pringle K.D., Patzi M., Tate J.E., Rojas V.I., Patel M., Jordan L.I., Montesano R., Zarate A., De Oliveira L., Parashar U. (2016) Sustained effectiveness of rotavirus vaccine against very severe rotavirus disease through the second year of life, Bolivia 2013-2014. *Clin. Infect. Dis.* 62: S115-S120.
- Prokeš M., Pazdiora P., Suchopár J. (2012) Nákladová efektivita vakcíny ROTARIX. [pdf] Vakcinologické dny 2012. Dostupné z http://www.pmfhk.cz/WWW/HVD_2012/Prokes_Nakladova_efektivita.pdf.
- Rendi-Wagner P., Kundi M., Mikolasek A., Mutz I., Zwiauer K., Wiedermann U., Vécsei A., Kollaritsch H. (2006) Active hospital-based surveillance of rotavirus diarrhea in Austrian children, period 1997 to 2003. *Wien. Klin. Wochenschr.* 118: 280-285.
- Rotacouncil (2012) 101142_ROTA_Maps2. [online] Dostupné z http://rotacouncil.org/101142_rota_maps2-2/.
- Rotacouncil (2016) Rotavirus common, severe, devastating, preventable. Dostupné z <http://rotacouncil.org/resources/Rotavirus-Severe-Preventable-White-Paper-Full.pdf>.
- Rotacouncil (2017) Global introduction status. [online] Dostupné z <http://rotacouncil.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>.
- Rudowitz R., Artiga S., Arguello R. (2014) Children's health coverage: Medicaid, CHIP and the ACA. [online] The Henry J. Kaiser Family Foundation. Dostupné z <http://kff.org/health-reform/issue-brief/childrens-health-coverage-medicaid-chip-and-the-aca/>.

- Salinas B., Schael I.P., Linhares A.C., Palacios G.M.R., Guerrero M.L., Yarzábal J.P., Cervantes Y., Clemens S.C., Damaso S., Hardt K., De Vos B. (2005) 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.* 24: 807-816.
- Santos N., Hoshino Y. (2004) Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.* 15: 29-56.
- Santos V.S., Marques D.P., Martins-Filho P.R., Cuevas L.E., Gurgel R.Q. (2016) Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 83: 1-12.
- Sartori A.M.C., Valentim J., Soárez P.C.D., Novaes H.M.D. (2008) Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Panam. Salud Publica* 23: 92-100.
- Sciencedirect.com (2012) Rotavirus. [online] Vaccine-preventable diseases. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/topics/page/Rotavirus>.
- Shah M.P., Tate J.E., Steiner C.A., Parashar U.D. (2016) Decline in Emergency Department Visits for Acute Gastroenteritis Among Children in 10 US States After Implementation of Rotavirus Vaccination, 2003 to 2013. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35: 782-786.
- Simonsen L., Viboud C., Elixhauser A., Taylor R.J., Kapikian A.Z. (2005) More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J. Infect. Dis.* 192: S36-S43.
- Soenarto Y., Sebodo T., Ridho R., Alrasjid H., Rohde J.E., Bugg H.C., Barnes G.L., Bishop R.F. (1981) Acute diarrhea and rotavirus infection in newborn babies and children in Yogyakarta, Indonesia, from June 1978 to June 1979. *J. Clin. Microbiol.* 14: 123-129.
- Solórzano Girón J.O., Molina I.B., Turcios-Ruiz R.M., Quiroz Mejia C.E., Amendola L.M., Oliveira L.H.D., Andrus J.K., Stupp P.W., Bresee J.S., Glass R.I. (2006) Burden of diarrhea among children in Honduras, 2000-2004: estimates of the role of rotavirus. *Rev. Panam. Salud Publica* 20: 377-384.
- Soriano-Gabarró. M, Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T. (2006) Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 25: S7-S11.

- Stoll B.J., Glass R.I., Huq M.I., Khan M.U., Holt J.E., Banu H. (1982) Surveillance of patients attending a diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. *BMJ* 285: 1185-1188.
- Szajewska H., Ruszczyński M., Chmielewska A., Wieczorek J. (2007) Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26: 807-813.
- Tan N., Teoh Y.L., Phua K.B., Quak S.H., Lee B.W., Teo H.J., Jacobsen A., Boudville I.C., Ng T., Verstraeten T., Bock H.L. (2009) An update of paediatric intussusception incidence in Singapore: 1997–2007, 11 years of intussusception surveillance. *Ann. Acad. Med. Singap.* 38: 690-692.
- Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Parashar U.D., Agocs M., Serhan F., de Oliveira L., Mwenda J.M., Mihigo R., Wijesinghe P.R., Abeyasinghe N. (2016) Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000-2013. *Clin. Infect. Dis.* 62: S96-S105.
- Tcheremenskaia O., Marucci G., De Petris S., Ruggeri F.M., Dovecar D., Sternak S.L., Matyasova I., Dhimolea M.K., Mladenova Z., Fiore L., Rotavirus Study Group (2007) Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southeastern Europe. *J. Clin. Microbiol.* 45: 2197-2204.
- Tichopád A., Müllerová J., Jackowska T., Nemes E., Pazdiora P., Sloesen B., Štefkovičová M. (2016) Cost Burden of Severe Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis Requiring Hospitalization in the Czech Republic, Slovakia, Poland, and Hungary: A Retrospective Patient Chart Review. *Value Health Reg Issues* 10: 53-60.
- Trojnar E., Sachsenröder J., Twardziok S., Reetz J., Otto P.H., Johne R. (2012) Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J. Gen. Virol.* 94: 136-142.
- Tucker A. W., Haddix A.C., Bresee J.S., Holman R.C., Parashar U.D., Glass R.I. (1998) Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *Jama* 279: 1371-1376.
- Tuladhar E., Hazeleger W.C., Koopmans M., Zwietering M.H., Duizer E., Beumer R.R. (2015) Reducing viral contamination from finger pads: handwashing is more effective than alcohol-based hand disinfectants. *J. Hosp. Infect.* 90: 226-234.

- Usonis V., Ivaskeviciene I., Desselberger U., Rodrigo C., Pediatric ROTavirus European CommiTtee (2012) The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine* 30: 4596-4605.
- Vakciny.net (2017) Očkování proti rotavirovým nákazám. [online] Dostupné z https://www.vakciny.net/cenik_vakciny/rot.html.
- Van Damme P., Giaquinto C., Maxwell M., Todd P., Van der Wielen M. (2007) Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe, 2004–2005: The REVEAL Study. *J. Infect. Dis.* 195: S17-S25.
- Velázquez F.R., Calva J.J., Guerrero M.L., Mass D., Glass R.I., Pickering L.K., Ruiz-Palacios G.M. (1993) Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12: 54-61.
- Vesikari T., Isolauri E., Delem A., d'Hondt E., André F.E., Beards G.M., Flewett T.H. (1985) Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic. *J. Pediatr.* 107: 189-194.
- Vesikari T., Isolauri E., D'Hondt E., Delem A., André F., Zissis G. (1984) Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet* 323: 977-981.
- Vesikari T., Kapikian A.Z., Delem A., Zissis G. (1986) A comparative trial of rhesus monkey (RRV-1) and bovine (RIT 4237) oral rotavirus vaccines in young children. *J. Infect. Dis.* 153: 832-839.
- Vesikari T., Karvonen A., Puustinen L., Zeng S.Q., Szakal E.D., Delem A., De Vos B. (2004) Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23: 937-943.
- Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., Van Damme P., Santosham M., Rodriguez Z., Dallas M.J., Heyse J.F., Goveia M.G., Black S.B., Shinefield H.R., Christie C.D.C., Ylitalo S., Itzler R.F., Coia M.L., Onorato M.T., Adeyi B.A., Marshall G.S., Gothefors L., Campens D., Karvonen A., Watt J.P., O'Brien K.L., DiNubile M.J., Clark H.F., Boslego J.W., Offit P.A., Heaton P.A. (2006) Safety and efficacy of a pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 354: 23-33.

- Vesikari T., Rautanen T., Varis T., Beards G.M., Kapikian A.Z. (1990) Rhesus rotavirus candidate vaccine: clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *Am. J. Dis. Child.* 144: 285-289.
- Ward R.L., Bernstein D.I., Plotkin S. (2009) Rotarix: a rotavirus vaccine for the world. *Clin. Infect. Dis.* 48: 222-228.
- World Health Organization (1989) Rotavirus vaccines. [pdf] Dostupné z http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61802/1/WHO_CDD_RES_89.11.pdf.
- World Health Organization (2000) Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries, Geneva, 9-11 February 2000. [pdf] Dostupné z http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66497/1/WHO_VB_00.23.pdf.
- World Health Organization (2009) Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. [pdf] Dostupné z <http://www.who.int/wer/2009/wer8423.pdf>.
- World Health Organization (2017a) Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2013, 215 000. [online] World Health Organization. Dostupné z http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/.
- World Health Organization (2017b) National programmes and systems. [online] World Health Organization. Dostupné z http://www.who.int/immunization/programmes_systems/en/.
- World Health Organization (2017c) WHO African Region. [online] Dostupné z <http://www.afro.who.int/en/who-in-the-african-region.html>.
- Wu D., Yen C., Yin Z.D., Li Y.X., Liu N., Liu Y.M., Wang H.Q., Cui F.Q., Gregory C.J., Tate J.E., Parashar U.D., Yin D.P., Li L. (2016) The Public Health Burden of Rotavirus Disease in Children Younger Than Five Years and Considerations for Rotavirus Vaccine Introduction in China. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35: e392-e398.
- Zhang J., Liu H., Jia L., Payne D.C., Hall A.J., Xu Z., Gao Z., Chang Z., Jiang B., Parashar U.D., Meng L., Yu H., Duan Z. (2015) Active, population-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in Chinese children: Beijing Municipality and Gansu Province, China. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35: 40-46.