

لقاحات الفيروسات العجالية

مذكرة إعلامية صادرة عن منظمة الصحة العالمية¹

تتولى منظمة الصحة العالمية، بموجب التفويض المخول إليها، والمتمثل في تقديم إرشادات للدول الأعضاء حول مسائل السياسة الصحية، إصدار سلسلة من المذكرات الإعلامية التي يتم تحديثها بانتظام، حول اللقاحات وتوليفات اللقاحات المضادة للأمراض التي تؤثر في الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتُعدّ هذه المذكرات في المقام الأول باستخدام اللقاحات في برامج التمنيع الواسعة النطاق، وتوجز المعلومات الأساسية المتعلقة بالأمراض واللقاحات ذات الصلة، وتُخصّص إلى موقف المنظمة الراهن من استخدام هذه اللقاحات على النطاق العالمي. وقد عهدت المنظمة إلى عدد من الخبراء من داخلها وخارجها بمراجعة هذه المذكرات، كما

¹ تحل محل ورقة موقف منظمة الصحة العالمية عن لقاحات الفيروسات العجالية المنشورة في السجل الوبائي الأسبوعي في 1999 (انظر عدد 5، 1999، 33-38) والتحديث الخاص بلقاحات الفيروسات العجالية المنشورة في 2003 (انظر عدد 1، 2003، صفحة 2-).

قامت منذ نيسان/ أبريل 2006 المجموعة الاستشارية الاستراتيجية للخبراء المعنيين بالتمنيع (SAGE) بمراجعتها وإقرارها. وقد أعدت المذكرات الإعلامية خصيصاً لاستخدام الموظفين الوطنيين المعنيين بالصحة العمومية، ومديري برامج التمنيع. ولكنها قد تكون أيضاً ذات أهمية لهيئات التمويل الدولية، وصناعة اللقاحات، والمجتمع الطبي، والأوساط العلمية، والجماهير العامة.

الملخص والنتائج

إن الفيروسات العجلية، على الصعيد العالمي، هي أكثر الأسباب شيوعاً لأمراض الإسهال الوخيمة التي تصيب الولدان وصغار الأطفال؛ وفي عام 2004، قدرت حالات الوفاة بحوالي 527,000 (ما بين 475,000-580,000) في البلدان النامية بصورة خاصة. ورغم وجود اختلافات واسعة في الذراري الفيروسيّة، إلا أن السبب وراء غالبية الأمراض

الناجمة عن الفيروسات العجلية يتمثل في خمس زمرات مصلية. ولما كان الانتقال الأولي للفيروسات يتم من البراز إلى الفم، فإن الفيروسات العجلية تصيب الغالبية العظمى من الأطفال في العالم أجمع قبل بلوغهم الثالثة من العمر، أما في معظم البلدان النامية، فيصاب الأطفال قبل إتمامهم عامهم الأول. وفي عام 1999، تم التصريح باستخدام لقاح شديد الفعالية مضاد للفيروسات العجلية هو لقاح الروتاشيلد RotaShieldTM تم ترخيصه في الولايات المتحدة الأمريكية، ثم سحب من الأسواق بعد أقل من عام واحد بسبب ترافقه بالإنغلاف (intussusception). وفي عام 2006، تم التصريح باستخدام لقاحين جديدين يحتويان على الفيروسات العجلية الحية، الفموية والموهنة؛ وهما اللقاح الأحادي التكافؤ المحتوي على الفيروسات العجلية البشرية (الروتاريكسTM Rotarix)، واللقاح خماسي التكافؤ المحتوي على الفيروسات العجلية البقرية البشرية الناتج عن عملية

التفازز روتاتكTM (RotateqTM). وقد أثبتت التجارب السريرية التي تمت على نطاق واسع في البلدان الصناعية الغربية وفي أمريكا اللاتينية، مأمونية اللقاحين وفعاليتهما. ولم يسفر الترخيد الدقيق الذي أجري على اللقاحين عن أي ارتفاع في خطر التعرض للانغلاف في المجموعات التي تم تلقيحها بأبي من اللقاحين. ولقد تم إدخال هذين اللقاحين الجدد في التلقيح الروتيني في عدد من البلدان النامية.

إن اللقاحين المتداولين حالياً لهما نفس الدرجة من المأمونية والفعالية، إلا أن كلا منهما يختلف من حيث مكوناته من المستضدات وتوقيتات التمنيع. وبصورة عامة فإنهما يكفلان وقاية بنسبة تتراوح بين 90 - 100% من الإسهال الوخيم الذي تسببه الفيروسة العجلية، وحوالي 74-85% نسبة وقاية من سائر وخامة حالات الإسهال الناجمة عن الفيروسة العجلية، وذلك طبقاً لجدولة التلقيحات والمجموعات التي تم تقييمها. وقد ثبت أن الوقاية

من العداوى الوخيمة من الفيروسة العجلية قد تمتد إلى العام الثاني من المتابعة لهذين اللقاحين.

إن الفعالية السريرية للقاحين المضادين للفيروسات العجلية ظهرت نتائجها، حتى الآن، بصورة أساسية في الولايات المتحدة الأمريكية، وأوروبا، وأمريكا اللاتينية. وتوصي منظمة الصحة العالمية بشدة بإدخال لقاحي الفيروسة العجلية في البرامج الوطنية للتمنيع في المناطق التي توحى فيها معطيات فعالية اللقاح بإحداث تأثيرات صحية يعتد بها، وحيث تتوفر البنية التحتية وآليات التمويل بصورة مناسبة. على أن المنظمة ليست على استعداد للتوصية بإدخال لقاحي الفيروسات العجلية في البرامج الوطنية للتمنيع على الصعيد العالمي إلا إذا تأكدت من إمكانياتهما، في الوقت الحالي، في جميع المناطق في العالم أجمع ولاسيما في قارتي آسيا

وأفريقيا².

من الأهمية بمكان إجراء ترصّدات لمرضى الفيروسات العجالية ورصدها من خلال إنشاء نقاط للترصد المخفري، من أجل تقييم الحاجة إلى التمنيع وتأثير اللقاح في خفض عبء المرض. ومن الضروري القيام بترصد مكثف لمدى مأمونية اللقاحين الجديدين للفيروسات العجالية بعد طرحهما في الأسواق، وذلك لرصد أية حالات للانغلاق قد تترافق معهما في المجموعة العمرية المعنية.

إن اتخاذ القرارات الخاصة بإدخال لقاحي الفيروسات العجالية في البلدان النامية يجب أن يراعى فيه، فضلاً عن المردود لقاء التكاليف، كل ما يتعلق بمدى تحمل تكاليف طرحها في الأسواق، والتأثير الاقتصادي والمالي على نظام تقديم الخدمات التمنيعية، والممارسات التمنيعية الجارية، ولاسيما فيما

2 المجموعة الاستشارية الاستراتيجية (SAGE) السجل الوبائي الأسبوعي، 13 يناير (العدد 1، 2006، صفحات 2-11).

يخص العمر وقت التمنيع.

وأياً ما كانت خطة التنفيذ الخاصة بالتمنيع ضد الفيروسات العجالية، فإن أية استراتيجية يتم تنسيقها من أجل الوقاية من أمراض الإسهال في الأطفال ومعالجتها، سوف تستدعي إجراء تحسينات على مستوى الإصحاح والنظافة الشخصية، علاوة على زيادة الوعي بالمعالجة بتعويض السوائل عن طريق الفم (الإمهاء)، وتوفير سبل الوصول إليها، والمكملات من الزنك وغيرها من المعالجات الفعالة وفقاً لتوصيات منظمة الصحة العالمية.

ويعطى لقاح الروتاريكسTM فمويًا على جرعتين للأطفال عندما تتراوح أعمارهم بين شهرين وأربعة أشهر. تعطى الجرعة الأولى منه عندما يبلغ الوليد ستة أسابيع ويجب إعطاؤها قبل أن يتم 12 أسبوعاً. أما المدة الفاصلة بين الجرعتين فينبغي ألا تقل عن أربعة أسابيع، كما يجب أن

تستكمل الجرعتان ببلوغ الوليد 16 أسبوعاً وقبل أن يبلغ 24 أسبوعاً من العمر.

أما بالنسبة للقاح الروتاتكTM فيعطى على ثلاث جرعات فموية في الشهر الثاني، والرابع، والسادس من العمر. ويجب أن تبدأ الجرعة الأولى عند بلوغ الوليد 6-12 أسبوعاً ثم تليها الجرعتان التاليتان بفواصل زمني يتراوح بين 4 و 10 أسابيع. ويجب عدم البدء بإعطاء اللقاح إلى من تعدى عمره بالفعل 12 أسبوعاً، كما يتعين إعطاء الجرعات الثلاث قبل بلوغ الوليد 32 أسبوعاً من العمر.

هنالك احتمال أكبر لخطر التعرض للانغلاف إذا ما أعطيت الجرعة الأولى من هاذين اللقاحين إلى الأطفال الأكبر من 12 أسبوعاً من العمر. اللقاحين ينبغي ألا يستخدموا أثناء الحملات التمنيعية الاستدراكية حيث يصعب تحديد عمر الوليد بصورة مؤكدة.

الوباء

إن الفيروسات العجلية هي السبب الأول في إصابة الأطفال دون الخامسة من العمر، بالإسهال الوخيم الذي يسبب التجفاف، ويقدر أن نسبة الإصابات السنوية بهذه الفيروسات قد تعدت 25 مليون حالة خارجية، وأكثر من مليونين للحالات التي تم احتجازها بالمستشفيات بسبب العدوى بالفيروسات العجلية. وفي البلدان النامية يصاب ثلاثة أرباع إجمالي الأطفال بأول نوبة إسهال ناجمة عن الفيروسات العجلية قبل بلوغهم الشهر 12 من عمرهم، بينما تتأخر عادة الإصابة بأول نوبة إسهال بين العام الثاني والعام الخامس في البلدان المتقدمة. كما تقتصر الإصابة الوخيمة بالتهاب المعدة والأمعاء بسبب الفيروسات العجلية بصورة كبيرة على من يبلغون 6 - 24 شهرا من العمر. وفي عام 2004 قدرت الحالات المميتة بحوالي 527 000

(475 000-580 000) سنويا، وتحدث بصورة أساسية في البلدان

المنخفضة الدخل. وتكرار العدوى بالفيروس العجلية أمر شائع، إلا أن

العدوى الأولية هي التي يعتد بها سريريا. وفي المناخ المعتدل، تبلغ

معدلات وقوعات التهاب المعدة والأمعاء الناجم عن الفيروس العجلية

ذروتها في المواسم الشتوية، بينما تحدث وقوعات الفيروس العجلية في

المناطق المدارية على مدار العام بأكمله، وقد يحجب هذا معدلات العدوى

الموسمية.

تفرز الفيروسات العجلية في تركيز عال جدا (أكثر من 10^{12} جسيمات/

غرام) وذلك لعدة أيام في براز وقيء الأفراد المصابين بالعدوى. أما

سريان المرض فيحدث بصورة أولية بانتقال الفيروس من البراز إلى الفم

مباشرة من الشخص المصاب إلى الشخص الآخر، أو بصورة غير مباشرة

من الأدوات التي تلوثت بالفيروس. وتوضح الوقوعات العالمية للعدوى

بالفيروسية العجلية أن الإمدادات بالمياه النظيفة والإصحاح الجيد لا يحتمل أن يؤثر كثيراً على انتقال الفيروس.

العامل المسبب للمرض

تصنف الفيروسات العجلية كنوع من عائلة الفيروسات الريبوية *Reoviridae*. ويتكون الجسيم الفيروسي من ثلاث طبقات تشتمل على جينوم ذي حمض نووي ريبوي ذي نطاقين، ويتكون هو الآخر من 11 جزءاً تشفر ستة بروتينات بنيوية للفيروس (VPS) وستة بروتينات غير بنيوية (NSPs). وقد يحدث التنازع بين تلك الأجزاء في الخلايا المضيفة عند إصابتها بعدوى مركبة منها أثناء دورة تنسخ الفيروس. إن ظهور الذراري الناتجة عن هذا التنازع هو المسؤول جزئياً عن التنوع الهائل لذراري الفيروسات العجلية الموجودة في الطبيعة؛ إضافة إلى ذراري أخرى تم تحديدها تجمع ما بين الذراري التي تصيب الإنسان وتلك التي

تصيب الحيوان.

وتحتوي أقصى طبقة خارجية للفيروس على كل من البروتينات البنيوية

(VP7) و (VP4) للفيروس، مما يحث على إنتاج المستضدات المستعدلة

في الثوي المضيف، كما أنها مهمة للمناعة الوقائية. وفي الإنسان تم تحديد

ما لا يقل عن 11 نوعاً مختلفاً من مستضدات البروتينات VP7 من النوع

(النمط المصلي G)، و 11 نوعاً من مستضدات البروتينات VP4 (النمط

المصلي P). ولما كانت التركيبية المكونة من الأنماط G و P تتنوع

بصورة مستقلة، فقد تم اللجوء إلى استخدام نظام التتميط ثنائي الحدود

لتحديد الذراري.

والياً توجد تركيبات تتسبب في 90% من إجمالي حالات العدوى البشرية

للفيروسات العجالية في قطاعات كبيرة من العالم وهي تحديداً خمس

تركيبات [G1P[8] و [G2P[4] و [G3P[8] و [G4P[8] و [G9P [8]

والنمط الأول G1P[8] هو أكثرها انتشاراً. وكثير من الأنماط المتنوعة للفيروسات العجلية يتم سريانها بصورة متزامنة، ولاسيما في البلدان النامية. وفوق ذلك، فإن الأنماط المنتشرة من هذه الفيروسات قد تتنوع بصورة كبيرة من موسم لآخر، وحتى داخل نطاق نفس المنطقة الجغرافية. ولا يكون هنالك عادة أي ترابط بين نمط الفيروسات العجلية ودرجة وخامة المرض.

التشخيص المختبري

إن تأكيد تشخيص الإصابة بالتهاب المعدة والأمعاء الناجم عن الفيروسات العجلية يجب أن يتم بالفحص المختبري. وعلى الرغم من الطيف الواسع من الفحوصات التشخيصية المتوافرة تجارياً، فإن المقاييس المناعية للإنزيم (EIAs) التي تكشف عن مستضدات الفيروسات العجلية مباشرة في عينات البراز هي الأكثر حساسية. وهناك طيف كبير من الطرق

المختبرية المتقدمة التي تستخدم للكشف عن المزيد من الاختلافات في
الذراري. وتؤدي العدوى الطبيعية بالفيروس العجلى مثلها مثل اللقاح
المضاد لها إلى الحث على إنتاج الأضداد التي يسهل اكتشافها بالأساليب
المصلية.

العوامل المسببة للمرض والمرض

تصيب الفيروس العجلى أول ما تصيب الخلايا المعوية الناضجة على قمم
الزغابات المعوية الصغيرة. ويؤدي تخرب الخلايا المصابة إلى خفض
إمكانية الهضم وامتصاص المغذيات، وبالتالي إلى إسهال مفرز مصحوب
بفقد للسوائل والكهارل في لمعة الأمعاء.

وهناك طيف واسع من الأعراض المصاحبة لداء الفيروس العجلى،
يتراوح بين الإسهال المتوسط العابر إلى الالتهاب الوخيم للمعدة والأمعاء
المؤدي إلى الإصابة بالتجفاف، واضطرابات في الكهارل، والصدمة، وقد

يفضي إلى الوفاة. وفي الأطفال الأكبر من ثلاثة أشهر، فإن أول إصابة
بالفيروسية العجلية تؤدي في أغلب الحالات إلى التهاب في المعدة
والأمعاء، بينما تكون أغلب الإصابات التالية بدون أعراض أو تتسبب في
المعاناة من المرض بصورة خفيفة فقط. وفي الحالات النمطية، يظهر
المرض بصورة مفاجئة تلو فترة الحضانة التي تتراوح بين يوم واحد
وثلاثة أيام، ويكون مصحوباً بحمى وقيء يتلوها إسهال انفجاري مائي.
ولقد تم إعداد نظم لتحديد درجة وخامة الإسهال من الناحية السريرية
بغرض إجراء المقارنات، ولاسيما في مجال التجارب التي تجرى على
اللقاحات. وعادة ما تختفي أعراض التهاب المعدة والأمعاء في غضون
ثلاثة إلى سبعة أيام، وقد تمتد الفترة لتتراوح بين أسبوعين وثلاثة أسابيع.
ويكون الشفاء بصفة عامة تاماً. ولا تتوافر في الوقت الحالي أية معالجة
محددة مضادة للفيروسات. [المرجو ملاحظة أن هذه الجملة قد تمت

مراجعتها في 22 أغسطس – آب 2007].

المناعة الوقائية

لم تتحدد بصورة تامة المؤشرات المناعية للعدوى بالفيروس العجلية، ولكن

يعتقد بصورة عامة إن الاستجابات المناعية للبروتينات من الأنماط VP4

و VP7 لها أهمية كبيرة. وقد استخدمت استجابات أضداد الهيموغلوبين

المناعي من النمط أ (A) للفيروس العجلية لقياس درجة تمنيع اللقاحات

وذلك في جميع اللقاحات الحية والموهنة المضادة للفيروس العجلية التي تم

تقييمها حتى الآن، والمقترح تسجيلها لاستخدامها في تطوير اللقاحات

الجديدة. وقد يكون للمناعة المتوسطة بالخلايا دوراً في التحصين من

الإصابة بالفيروس العجلية وأيضاً في الشفاء من هذا الداء. وعقب الإصابة

الأولى تكون الاستجابة السيرولوجية موجهة مباشرة وبالدرجة الأولى إلى

الزمرة المصلية الفيروسية الحالية (استجابة مثلية النمط)، بينما تتسبب

الإصابة أو الإصابات التالية من الفيروسات العجالية في استجابة بأضداد غيرية النمط بصورة كبيرة.

وفي المرضى المنقوصي المناعة، فإن العدوى الطبيعية بالفيروسات العجالية لا تترافق دائماً بزيادة في الإسهال الوخيم أو الأمراض المجموعية، على الرغم من إفراز الفيروسات الذي قد يطول. وهؤلاء المرضى، المنقوصي المناعة بسبب عوز مناعي خلقي، أو إجراء زرع لنخاع العظام، أو زرع عضو صلب، قد يعانون أحياناً من التهاب وخيم بالمعدة والأمعاء بسبب الفيروسات العجالية وقد يكون مستديماً ومميتاً.

لقاحات الفيروسات العجالية

تركزت الجهود المبذولة في مجال اللقاحات على تطوير ذراري الفيروسات العجالية الحية الموهنة ذات الأصل الحيواني أو البشري التي تنتسخ في الأمعاء. وتعتمد الاستجابة المناعية بصورة كبيرة على الجرعة المعطاة

من اللقاح وعلى تنوع العناصر المضيئة التي تشمل الأضداد من الأم،
وعوامل جرثومية وفيروسية متداخلة، إضافة إلى احتمال وجود سوء
تغذية.

ولقد بينت الدراسات الأولية التي أجريت على اللقاحات المحتوية على
الفيروس العجلية اختلافا في درجة الفعالية بالنسبة للذراري أحادية التكافؤ
التي تنتمي إلى الفيروسات العجلية البشرية وغير البشرية من النمطين G و
P. ولذا فقد تم تطوير لقاحات ناتجة عن عملية التقارز تحتوي على أكثر
من مستضد بشري من النمطين VP7 و VP4.

وأحد هذه المكونات، وهو اللقاح رباعي التكافؤ الريسوسي البشري الناتج
عن عملية التقارز (الروتاشيلد®)، والويث لدري®، RotaShield®
(Whyeth-Lederle)، قد صرح باستخدامه في الولايات المتحدة
الأمريكية عام 1998 وبعد ذلك بقليل أوصى بإدخاله في التمنيع الروتيني

للولدان. وقد أثبتت التقييمات المكثفة والكاملة التي تمت قبل التصريح باستخدام اللقاح بأنه مأمون وفعال. ورغم ذلك فقد سحب اللقاح بعد أقل من عام واحد من قبل الشركات المصنعة له بعد ورود تقارير حول زيادة عدد حالات الانغلاف (انغلاف ناجم عن انسداد)³ بعد مرور أسبوعين من تلقي اللقاح، مقارنة بالمعدلات الطبيعية التي تحدث الانغلاف. وكان هذا الحادث غير المتوقع مترافقا بصورة أساسية مع الثلاث جرعات الأولى من اللقاح الفموي وتتركز بصورة كبيرة في الولدان الذين تعدت أعمارهم الثلاثة أشهر. ورغم صعوبة توثيق مصداقية هذا العرض الجانبي لللقاح إلا أن بعض الخبراء الدوليين اقترحوا وضع نسبة خطر تصل إلى 1 لكل 100 000 طفل تم تمنيعه . ولا تزال الآلية الممرضة المسببة للانغلاف الذي يحدث بعد التلقيح، غير واضحة المعالم.

³ انغلاف حاد في الرضع وصغار الأطفال. جنيف، منظمة الصحة العالمية، (2002) WHO/ V&B/.02.19; available at

[http:// www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/www640.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/www640.pdf).

اللقاحات الحالية للفيروس العجلية

اللقاح البشري الأحادي التكافؤ للفيروسات العجلية (روتاريكس™) هو

لقاح فموي حي تم تحضيره من الذراري [8]G1P التي عزلت من حالات

التهاب المعدة والأمعاء في الأطفال. وهذه الذراري مررت عدة مرات في

مزارع نسيجية، وما نجم عنها من لقاح موهن، وهو RIX4414، نشر في

خلايا Vero ثم خضع لتجارب مكثفة وعشوائية، لمراقبته بالنسبة للغفل

ولتقدير درجة مأمونيته وفعاليتها، وذلك في كل من أمريكا اللاتينية

وأوروبا. وفي الوقت الحالي، صرح باستخدام لقاح روتاريكس™ في عدد

كبير من البلدان في العالم.

قبل التصريح باستخدام اللقاح RIX4414 (Rotarix™)، قيمت درجة

مأمونية وفعالية اللقاح في تجربة عشوائية، مزدوجة التعمية وواسعة

النطاق للمرحلة الثالثة، شملت 225 63 طفلاً في 11 بلداً من بلدان أمريكا

اللاتينية وفنلندا. وقد تلقى المشاركون جرعتين فمويتين من اللقاح أو من الغفل placebo، وكانت أعمارهم تتراوح بين شهرين وأربعة أشهر. وقد أثبت اللقاح مأمونيته، وعلى وجه الخصوص لم يترافق مع أية زيادة في معدلات خطر الإصابة بالانغلاف. وخلال فترة الملاحظة التي استمرت ما بين تسعة وعشرة أشهر، كانت نسبة فعالية اللقاح بالنسبة للإصابة بالإسهال الوخيم الناجم عن الفيروسات العجلية والحالات التي احتجرت في المستشفيات 85% (95% فاصل ثقة: 72-92) و 85% (95% فاصل ثقة: 70-94) على التوالي، وبلغت النسبة 100% بالنسبة للحالات الأكثر وخامة من التهاب الأمعاء والمعدة وذلك وفقاً للدرجات السريرية المحددة من قبل. وانخفضت حالات الاحتجاز بالمستشفيات لحالات الإسهال الناجم عن أسباب أخرى بنسبة 42% (95% فاصل ثقة: 29-53). وكانت الفعالية عالية (87%؛ 95% فاصل ثقة: 63-97) ضد الإسهال الوخيم

للفيروسه العجلية الناجم عن الذراري [8]G1P، إضافة إلى كل من
الذراري [8]G3P، و [8]G4P، و [8]G9P. وكانت نسبة الفعالية ضد
الذراري [4]G2P 45% (95% فاصل ثقة: 81-86) مما يوضح أن لقاح
روتاريكسTM له أثر وقائي حتى بالنسبة للذراري التي لا تحتوي على
البروتينات PV4 أو PV7. وفي تحاليل تالية شملت نتائج المرحلتين
الثانية والثالثة، كانت نسبة الفعالية الشاملة بصورة عامة للقاح
ضد [4]G2P 81% (95% فاصل ثقة: 32-96).

وفي تجربة المرحلة الثالثة أجريت في ستة بلدان أوروبية وشملت 3874
طفلاً، قيمت درجة فعالية واستمناع لقاح الروتاريكسTM عندما يتزامن
إعطائه مع اللقاحات المدرجة بصورة عادية في برامج التمنيع الوطنية.
وفي هذه التجربة، حقق اللقاح نسبة بلغت 87% (95% فاصل ثقة: 80-
92) ضد أي من أنماط الإسهال الناجمة عن الفيروسه العجلية، و96%

(95% فاصل ثقة: 90-99) ضد الالتهاب الوخيم للمعدة والأمعاء الناجم عن الفيروسية العجلية. ولقد سجلت نسبة الوقاية 96-100% ضد التهاب المعدة والأمعاء الوخيم الناجم عن الزمر المصلية G1، وG3، وG4، وG9، بينما كانت الوقاية من الزمرة المصلية G2 75% (95% فاصل ثقة 39-100). علاوة على أن الوقاية من الاحتجاز بالمستشفيات بسبب الفيروسية العجلية بلغت 100% (95% فاصل ثقة: 82-100)، كما بلغت 75% (95% فاصل ثقة: 46-89) ضد الاحتجاز في المستشفيات بسبب التهاب المعدة والأمعاء الناجم عن أي سبب آخر. وفي هذه التجربة، لم تتأثر أية استجابة مناعية للقاحات الطفولة التي أعطيت بالتزامن مع إعطاء الغفل خلال فترة المتابعة التي استمرت لمدة ستة أشهر.

عقب الجرعة الأولى من الروتاريكسTM، تظهر ذراري اللقاح (RIX4414) نتيجة المقايسة الإنزيمية المناعية وذلك في براز 50% ممن

تلقوا اللقاح، ويبلغ الإفراز ذروته في اليوم السابع بعد التمنيع. أما عقب الجرعة الثانية من اللقاح، فتنخفض نسبة تواجد الذراري لتصل إلى 4% فقط، وبالنسبة للعينات الإيجابية للمقايسة الإنزيمية المناعية فتظهر الذراري الحية (RIX4414) في 17% فقط منها.

يجب أن يتم الاحتفاظ باللقاح المجمد في عبوته الأصلية في درجة حرارة تتراوح ما بين 2-8 درجة مئوية، على أن يكون بعيداً عن الضوء. وينبغي عدم تجميد لقاح الروتاريكسTM. أما صلاحيته فتدوم لمدة ثلاث سنوات. وتحتوي كل جرعة (~ 1.2 ميليلتر) على ما لا يقل عن عشرة ملايين جرعة معدية من خلايا الفيروس التي تمت زراعتها (CCID50). ولا يحتوي اللقاح على مادة النيميروسال.

وعقب استنشاق الروتاريكسTM في دائرة من كربونات الكالسيوم موضوعة في مطباق فموي مملوء مسبقاً بجرعة واحدة من اللقاح، يجب أن يعطى

الروتاريكس™ على الفور. ويعطى اللقاح فمويًا في جرعتين مُجدولتين،
تعطى الجرعة الأولى للأطفال في الأسابيع من 6 إلى 12 من العمر (على
ألا يتعدى عمر الطفل 12 أسبوعاً)، وتعطى الجرعة الثانية بعد الجرعة
الأولى بفترة زمنية لا تقل عن أربعة أسابيع. ويجب أن يتلقى الطفل
الجرعتين كاملتين عند بلوغه 16 أسبوعاً وقبل إتمامه 24 أسبوعاً.

اللقاح الخماسي التكافؤ للفيروسات العجلية الناتج عن عملية التفاضل

البقري-البشري (الروتاتك™) (RotaTeq™)

يحتوي لقاح الروتاتك™ على خمسة فيروسات عجلية تم الحصول عليها
من الذراري البشرية والبقرية لأمهات الفيروسات العجلية (WC3). أربعة
مستضدات (WC3) متفازة تجسد نمطا واحدا من البروتينات VP7،
وهي G1، وG2، وG3، وG4 من الذراري البشرية، والبروتين VP4-

P7[5] من الذراري البقرية، بينما الفيروس الخامس المتفرز فيجسد

البروتين VP4، [8] PIA من الذراري البشرية، والبروتين G6 من

الذراري البقرية الأم. وتنتشر بعد ذلك الذراري الناجمة عن عملية التفارز

في الخلايا Vero بالأسلوب التقليدي لزراع الخلايا.

ظهرت فعالية ومأمونية لقاح الروتاتكTM في التجارب الرئيسية التي

أجريت على نطاق واسع في كل من البلدان الصناعية وبعض البلدان

النامية في أمريكا اللاتينية، وحالياً أجاز استخدام اللقاح في عدد كبير من

بلدان العالم.

وفي إحدى تجارب المرحلة الثالثة التي شملت أكثر من 70 ألف طفل من

الأطفال الأصحاء اللذين تلقوا الجرعة الأولى من اللقاحات الثلاثة أو

جرعات من الغفل في المجموعات العمرية المتروحة بين 6-12 أسبوعاً،

كانت الفعالية ضد التهاب المعدة والأمعاء الناجم عن الفيروسة العجالية أياً

كانت وخامته 74% (95% فاصل ثقة: 67-79)، و ضد الالتهاب الوخيم
منه 98% (95% فاصل ثقة: 90-100). كما لوحظت فعالية اللقاح تجاه
كافة الزمر المصلية من الأنماط G4-G1 و G9، وفي هذه التجارب تم
التبليغ عن حالات قليلة من النمط G1.

ولم تسفر المتابعة الدقيقة للأطفال اللذين تلقوا التلقيح وشملتهم دراسات
المرحلة الثالثة حول الروتاتكTM، عن أية أحداث ضائرة يعتد بها مترافقة
مع اللقاح، بما في ذلك الانغلاف. وقد وجدت إفرازات للفيروس في براز
8.9% من الأطفال بعد تلقيهم الجرعة الأولى، وفي 0% و 0.3% على
التوالي بعد الجرعتين الثانية والثالثة من اللقاح.

في دراسة على نطاق واسع أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية وعدد
من بلدان أمريكا اللاتينية وأوروبا، كان الروتاتكTM عندما يعطى خلال
العامين الأولين من العمر، يخفف من نسبة وقوعات الإسهال الذي يستدعي

زيارة عيادات الأطباء بنسبة 86% (95% فاصل ثقة: 74-93)، وخفض
نسبة اللجوء إلى أقسام الطوارئ الطبية إلى 94% (95% فاصل ثقة: 89-
97) ونسبة الحالات المحولة للمستشفيات نتيجة لالتهاب المعدة بسبب
الفيروسية العجلية إلى 96% (95%: فاصل ثقة 91-98). كما يحد اللقاح
من حالات الاحتجاز بالمستشفيات بسبب التهاب المعدة والأمعاء، أياً كانت
المسببات، وذلك بنسبة 59% (95% فاصل ثقة: 56-65). وكانت فعالية
الروتاتكTM في الموسم التالي للفيروسية العجلية بعد التمنيع 63% (95%
فاصل ثقة: 44-75) ضد التهاب المعدة والأمعاء أياً كانت وخامته، و88%
(95% فاصل ثقة: 49-99) ضد الأنواع الوخيمة منه.

ويتوافر لقاح الروتاتكTM في أنابيب لدائنية منضغطة، تخرج الجرعة
بالضغط مباشرة في فم الطفل. وكل جرعة من اللقاح (2 ميليلتر) تحتوي
على الحد الأدنى من عيار مكون من 1.2×10^{12} وحدة معدية لكل جرعة.

والخمس ذراري الناتجة من عملية التقارز تم تعليقها في محلول مطباق
ومثبت بحيث يمكن تخزينها ووضعها في ثلاجة (براد) في درجات حرارة
تتراوح بين 2-8 درجة مئوية لمدة تصل إلى 24 شهرا. ولا يحتوي اللقاح
على أية حوافظ أو مادة ثيميروسال. وفور إخراج اللقاح من الثلاجة، يجب
أن يتم استخدامه على الفور.

أما بالنسبة للجرعة الموصى بها في الولايات المتحدة الأمريكية وعدد من
البلدان الأخرى فهي ثلاث جرعات فموية في المجموعات العمرية التي
تتراوح ما بين 2 و 4 و 6 أشهر. ويجب أن تعطى الجرعة الأولى في
الأسابيع الأولى من العمر ما بين الأسبوع السادس والأسبوع الثاني عشر
ثم تليها الجرعات الأخرى بفواصل زمنية تتراوح بين 4 و 10 أسابيع.
وينبغي عدم البدء بإعطاء اللقاح إذا كان عمر الطفل قد تعدى 12 أسبوعاً،
كما يجب أن تعطى الجرعات الثلاث قبل أن يبلغ 32 أسبوعاً من العمر.

والمعطيات محدودة حول مدى فعالية اللقاح قبل استكمال الجرعات الثلاث على الرغم من التقديرات التي تمت في الولايات المتحدة الأمريكية والتي تعطي انطباعاً بأن هنالك انخفاضاً في الحالات المحتجزة وحالات الاستشارة في قسم الطوارئ تصل نسبتها إلى 83% و 81% خلال العامين الأوليين عقب التلقيح بالجرعة الأولى والثانية على التوالي، مقارنة بنسبة الانخفاض التي تصل إلى 95% بعد استكمال الجرعات الثلاث.

الروتاريكسTM و الروتاتكTM: مواضيع خاصة بالأمنية،

وموانع استعمالهما وتداخلاتهما مناعياً

في عام 2005، خلصت اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بسلامة اللقاحات إلى أن معطيات السلامة للفترة التي سبقت التصريح باستخدام اللقاحات الحالية المحتوية على الفيروسات العجالية هي معطيات مطمئنة.

وفي حزيران/ يونية من عام 2007، صرحت اللجنة أنه حتى هذه الفترة لم يسفر الترصد الذي أجرى بعد التصريح بإجازة اللقاحات عن أية زيادة في التعرض لخطر الإصابة بالانغلاف أو أية حوادث ضائرة ترافقت مع استخدام هذه اللقاحات. وفي حالات نادرة جدا كانت هنالك أعراض بسيطة وعارضة من التهاب المعدة والأمعاء أو السبيل التنفسي ترافقت مع التمنيع ضد الفيروس العجلية.

وإلى أن تتوافر المزيد من المعلومات حول مدى سلامة وفعالية إعطاء هذه اللقاحات إلى الأطفال المحتمل تعرضهم لنقص المناعة ومنهم المصابون بعدوى فيروس العوز المناعي البشري، والأطفال الذين تعرضوا سابقا لحالات مزمنة من التهاب المعدة والأمعاء، على الأطباء أن يقوموا بتقدير المخاطر والفوائد المحتملة للقاحات المحتوية على الفيروس العجلية وذلك وفقاً لوضع كل حالة على حدة.

أما موانع استعمال هذه اللقاحات فهي الحساسية العالية لأي من مكوناتها وتاريخ سابق للتعرض للانغلاف أو تشوهات في الأمعاء قد تؤدي إلى الاستعداد للإصابة بالانغلاف. ويجب تأجيل التمنيع في حالات الإصابة بالتهاب المعدة والأمعاء الوخيم أو الإصابة بأية أمراض حموية.

ويجب أن تعطى الجرعة الأولى من كلا اللقاحين الروتاريكسTM والروتاتكTM للأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 6 و12 أسبوعاً، حيث لم تثبت حتى الآن سلامة إعطاء لقاحات الفيروسات العجلية إذا ما بدئ بإعطائها بعد 12 أسبوعاً من العمر. أما بالنسبة للعمر الذي يتعين فيه استكمال سلسلة التمنيع، فإن النص الحالي يتبع توصيات الوكالة التنظيمية في أوروبا أو الولايات المتحدة الأمريكية، وفقاً للمكان الذي تم فيه صنع اللقاحات.

عند إعطاء لقاحات الفيروسات العجلية بالتزامن مع سائر اللقاحات المدرجة

في برنامج تمنيع الأطفال، بما فيها اللقاح الفموي لشلل الأطفال، لم تظهر أية تدخلات تذكر في الاستجابة المناعية عقب استكمال دورة اللقاحات. وعلاوة على ذلك لم تؤثر الرضاعة من الثدي والخديج (الحمل الأقل من 37 أسبوعاً) على الاستجابة المناعية للقاحات الفيروسية العجلية.

وعلى الرغم من عدم معرفة فترة الوقاية التي تعقب التمنيع بلقاحات الفيروسية العجلية، إلا أنه قد ثبت ما لهذه اللقاحات من فعالية وقائية ضد العدوى الوخيمة بالفيروسية العجلية خلال العام الثاني من المتابعة. ولا يوصي بإعطاء أية جرعات تعزيزية بعد استكمال السلسلة الأولية من هذه اللقاحات.

لم تدرس بعد سلامة وفعالية الجرعات المتبادلة بين هذين اللقاحين المحتويين على الفيروسية العجلية، ولذا فإن قابليتهما للتبادل غير معروفة حتى الآن.

الموقف العام لمنظمة الصحة العالمية حول اللقاحات

اللقاحات الخاصة بمدخلات الصحة العمومية والتي تستخدم على نطاق واسع يجب أن تتبع متطلبات الجودة التي وضعتها منظمة الصحة العالمية في الوقت الحالي⁴، وهي أن تكون مأمونة ولها أثر يعتد به على جميع السكان المستهدفين ضد المرض الفعلي. وفي حالة استخدامها للولدان أو صغار الأطفال يجب أن يتم تعديلها بحيث تتلاءم مع الجداول والمواعيت الموضوعية والخاصة ببرامج تمنيع الأطفال. وينبغي عدم تعارضها بصورة كبيرة مع الاستجابة المناعية لسائر اللقاحات التي تعطى متزامنة، وأن يتم توليفها بحيث تواكب قيود التقنيات الشائعة، على سبيل المثال، من ناحية القدرة على التبريد والتخزين؛ كما يتعين أن تكون ذات أسعار تتناسب

⁴ *GPV Policy statement on vaccine quality*. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO, VSQ/GEN/96.02 Rev. 1; available at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>).

الأسواق المختلفة.

موقف منظمة الصحة العالمية من لقاحات الفيروسات العجلية

إن الهدف الرئيسي لبرامج التمنيع ضد الفيروسات العجلية هو الوقاية من

الوفاة والأمراض الحادة التي تسببها هذه الفيروسات. ولقد أثبتت التجارب

السريية التي أجريت على نطاق واسع سلامة وفعالية اللقاحين المضادين

للفيروسات العجلية والمتوافرين حالياً تجارياً. وفي البلدان الصناعية، يمكن

أن يحد التمنيع الروتيني للأطفال ضد مرض الفيروسات العجلية بصورة

كبيرة من العدد المرتفع للاستشارات وزيارات المستشفيات التي تتم

بصورة طارئة، كما يمكنه المساهمة في التكاليف العالية المباشرة وغير

المباشرة المتعلقة بالحالات الحادة من مرض الفيروسات العجلية في البلدان.

أما في البلدان النامية، فإن إدخال هذه اللقاحات قد يعمل، إضافة إلى ما

سبق، على خفض العبء الكبير للإسهال الوخيم التي تسببه الفيروسات

العجالية، والحد من النسبة الكبيرة للوفيات السنوية التي تقدر بـ 572 000 وفاة ناجمة عن هذا المرض في صغار الأطفال، مؤدياً بذلك إلى خفض المعدلات العالمية للوفيات دون الخامسة من العمر (وهو الهدف الرابع من المرامي الإنمائية للألفية).

وتوصي منظمة الصحة العالمية بشدة بإدخال لقاح الفيروسات العجالية في البرامج الوطنية للتمنيع في الأقاليم والبلدان التي تشير فيها معطيات الفعالية إلى إمكانية إحداث أثر ملحوظ على الصحة العمومية، وحيث تتوفر البنية التحتية المناسبة وتسمح الآليات المالية المتوافرة فيها بضمان استمرار استخدام اللقاح.

وحتى وقتنا هذا، ظهرت الفعالية السريرية للقاحات الفيروسات العجالية بصورة أساسية في الولايات المتحدة الأمريكية، وأوروبا، وأمريكا اللاتينية. وقد أثبتت التجارب التي أجريت على العديد من اللقاحات الفموية

الأخرى أنه، فيما يتعلق بالسلامة والفعالية، قد تكون هنالك بعض الاختلافات الكبيرة بين كل إقليم وآخر. وإلى أن تظهر الإمكانيات الكاملة للقاحات الحالية للفيروسات العجالية في جميع أنحاء العالم، فإن منظمة الصحة العالمية ليست على استعداد أن توصي على الصعيد العالمي بإدخالها في البرامج الوطنية للتمنيع. وتجرى حالياً التجارب السريرية في كل من أفريقيا وآسيا، حيث يرتفع العبء المرضي للفيروسات العجالية، وحيث تشتد الحاجة بصورة ملحة إلى المزيد من المعطيات حول فعالية اللقاح.

وفي حين توفر هذه اللقاحات الحماية الكاملة تقريبا من الداء الوخيم للفيروسات العجالية، فإنها لا تقي من الإسهال الناجم عن العوامل الأخرى المسببة للمرض. ولتفادي الأفكار الخاطئة التي يمكن أن تتكون حول فعالية لقاحات الفيروسات العجالية في دعم الوقاية من جميع أنواع الإسهال التي

تصيب الأطفال، توصي منظمة الصحة العالمية بتنفيذ استراتيجيات تواصل

واضحة في البلدان التي يتم فيها إدخال لقاحات الفيروسات العجلية.

وبصرف النظر عن الخطة التنفيذية المعنية بالتمنيع ضد الفيروسات العجلية،

فإن أي استراتيجية يتم تنسيقها من أجل الوقاية من أمراض الإسهال في

الأطفال ومعالجتها، تحتاج إلى تحسينات على مستويات النظافة الشخصية

والإصحاح، إضافة إلى الوعي بسبل الإمهاء الفموي وتوفيرها، ومكملات

الزنك، والمعالجات الأخرى الفعالة وفقاً لتوصيات منظمة الصحة العالمية.

إن ترصد الأمراض الناجمة عن الفيروسات العجلية له أهمية كبيرة لتقييم كل

من العبء المرضي والحاجة إلى التمنيع . وتوصي منظمة الصحة العالمية

قبل تنفيذ إجراءات إدخال اللقاح على نطاق كامل، أن يتم تنظيم الترصدات

الخفوية الكافية على الصعيدين الوطني أو الإقليمي، طبقاً لمقتضى الحال،

من أجل توفير المعطيات الفعلية لنسبة وقوعات الحالات الوخيمة من داء

الفيروسية العجلية. وفي الوقت الحالي، يجري العمل في برامج الترصدات في أكثر من 40 بلداً من البلدان المنخفضة الدخل في مناطق متعددة من العالم.

وإذا ما أخذت معدلات حدوث الانغلاف الطبيعي في الاعتبار والعدد الكبير للأطفال الذين تشملهم البرامج الوطنية للتمنيع، فمن المتوقع أن تحدث حالات عارضة من الانغلاف عقب التمنيع بلقاح الفيروسية العجلية. ولما كان الانغلاف الطبيعي لا يصيب عادة الأطفال دون 12 أسبوعاً من العمر، فيوصى بإعطاء الجرعة الأولى من اللقاحات الحالية للفيروسية العجلية قبل بلوغ هذا العمر. وغياب تزايد خطر معدلات الانغلاف المترافقة مع اللقاحات الحالية قد تعكس الأعمار التي أعطيت فيها هذه اللقاحات⁵⁵. كما يجب عدم استخدام اللقاحات الحالية في حملات التمنيع الاستدراكية التي

⁵⁵ Global Advisory Committee on Vaccine Safety Report. WER 2006, January 13 (No.2,2006, pp. 15-19).

يصعب فيها تحديد أعمار الأطفال المعتزم تمنيعهم ، كما يكون هنالك خطر من إمكانية إعطاء الجرعة الأولى بصورة خاطئة للأطفال الأكبر من 12 أسبوعاً من العمر.

كما توصي منظمة الصحة العالمية بأن إدخال لقاحات الفيروسات العجالية يجب أن يتم مترافقا مع إجراء ترصد وطني دقيق للقاحات بعد تسويقها.

فمن شأن الدراسات الجيدة التخطيط لسلامة اللقاحات الجديدة للفيروسات العجالية بعد التسويق في أماكن يتم اختيارها بصورة دقيقة، أن تقيّم أية

احتمالات يمكن أن تكون لها أية علاقة بين لقاحات الفيروسات العجالية والانغلاق في المجموعة العمرية المعينة. وعلاوة على ذلك، فإن ترصّدات

ما بعد التسويق يجب أن تتم لقياس أثر هذه اللقاحات في تلك البلدان. ويجب أيضاً إجراء ترصد للذراري في المختبرات الإقليمية المرجعية،

لرصد تنوع الذراري السارية للفيروسات العجالية وإمكانية استبدالها، وذلك

بعد إدخال لقاحات الفيروسات العجالية في التمنيع الروتيني .

وتفترض التجربة الحديثة للولايات المتحدة الأمريكية بأنه في البلدان

الصناعية لا يعتبر إدخال لقاح الفيروسات العجالية في البرامج الوطنية للتمنيع

أسلوباً يمكن من خلاله توفير التكلفة، ولكنه يمكن أن يكون مداخلة مردودة

التكاليف. وفي البلدان النامية المنخفضة الدخل، يمكن أن يكون إدخال هذه

اللقاحات أيضاً مردود التكاليف. ورغم ذلك، فإن اتخاذ القرارات بشأن

إدخال لقاحات الفيروسات العجالية في البلدان النامية يجب أن يأخذ في

اعتباره، إضافة إلى مردودية التكلفة، موضوعات تتعلق بتحمل أسعار

اللقاح، وأثره التمويلي والاقتصادي على نظام تقديم خدمات التمنيع،

والدراسة الدقيقة للممارسات الحالية للتمنيع، ولاسيما فيما يتعلق بالعمر

الذي يعطى فيه اللقاح.

تتميز لقاحات الفيروسات العجالية بأن الجرعة الأولى منهما لا تعطى بعد

مرور 12 أسبوعاً من عمر الوليد، كما يجب أن لا يتعدى عمر الوليد 24 أسبوعاً (بالنسبة للروتاريكسTM) أو 32 أسبوعاً (بالنسبة للروتاتكTM) عند استكمال سلسلة التمنيع . ومن المهم أن يضع مديرو برامج التمنيع هذا في الاعتبار، كما يجب تدريب من يعطون هذين اللقاحين على ملاحظة أكبر للحدود العمرية بالنسبة للجرعة الأولى والجرعة الأخيرة من سلسلة التمنيع. وبالنسبة للأطفال الذين لم يستكملوا الجرعتين المجدولتين بسبب العمر، يجب أن يتم تسجيل هذا ببطاقتهم التمنيعية.

وفي نيسان/ أبريل من عام 2007، قامت المجموعة الاستشارية الاستراتيجية للخبراء المعنيين بالتمنيع (ساج) بمراجعة وقت التمنيع في بلدان العالم النامي ووجدت أنه في العديد من البلدان كانت نسبة كبيرة من الأطفال يتلقون الجرعة الأولى من اللقاح بعد بلوغهم 12 أسبوعاً من العمر. وإذا ما نظم التمنيع ضد الفيروسات العجالية بحيث يعطى بالتزامن مع

التمنيع باللقاح الثلاثي/ واللقاح الفموي لشلل الأطفال، فسوف ترتفع معدلات التغطية به في البلدان التي يتم فيها تمنيع نسبة كبيرة من الأطفال قبل بلوغهم 12 أسبوعاً من العمر. إن الجدول الزمني الحالي للتمنيع بلقاح الفيروسات العجالية يمثل فرصة لتحسين تمنيع الولدان في الوقت المناسب من خلال التمنيع الروتيني.