

## OPORTUNITATEA ADMINISTRĂRII VACCINULUI ANTIHOLERIC OPPORTUNITY TO ADMINISTER THE ANTI-CHOLERIC VACCINE

*Elena Mihaela Constantinescu, Cristian - Adrian Constantinescu*

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Braşov

Autor corespondent: *Cristian-Adrian Constantinescu*, email *mconstantinesco@yahoo.com*

### Abstract:

Cholera is a fecally-orally transmitted infection, produced by *Vibrio cholerae*, which may develop asymptotically, in mild or severe form, at which time it may cause massive dehydration followed by death within a few hours of onset. Taking this into consideration this sometimes fatal outcome, the administration indication of the three currently available vaccines include those at high risk of exposure, those who travel or live in a long-term cholera-affected area, and healthcare professionals, epidemic management workers of cholera or people with certain risk factors.

**Key-words:** *cholera, vaccine*

### Considerații istorice

Holera este o infecție intestinală cauzată de *Vibrio cholerae* cunoscută din cele mai vechi timpuri, care poate să aibă o evoluție endemică, epidemică sau pandemică și care în ciuda tuturor progreselor majore în cercetare din ultima perioada rămâne o provocare pentru lumea medicală modernă. Boala atrage atenția lumii medicale prin faptul că datele estimative indică în prezent un număr de 3-5 milioane de îmbolnăviri anual, între 100.000-130.000 de decese, iar ratele de infectare ale persoanelor de contact ale pacienților variază între 20-50%.

Istoria descoperirii bolii se leagă de numele cercetătorilor John Snow, medic englez din secolul al XIX-lea, care a demonstrat că transmiterea holerei poate fi redusă semnificativ atunci când a fost furnizată populației apă necontaminată și a bacteriologului german Robert Koch, care a identificat independent vibriionul holerei în 1883 în timpul unui focar în Egipt.

Evoluția bolii de-a lungul timpului include începând din 1817, un număr de 7 pandemii, toate având originea în subcontinentul indian. Primele șase au avut loc între anii 1817-1923 și au fost probabil rezultatul prezenței biotipului clasic O1 de vibriion holeric. Dintre cele 6 pandemii, 5 au afectat Europa și 4 au ajuns în Statele Unite, cauzând mai mult de 150.000 de decese în 1832 și 50.000 de decese în 1866.

A șaptea pandemie de holeră care continuă și astăzi, cu prima izbucnire în anul 1961, a afectat 5 continente doar până în 1991 fiind recunoscută a fi cauzată de biotopul El Tor al vibriionului holeric O1. Pandemia provine din

Insulele Celebes, Indonezia, și a afectat mai multe țări și continente decât primele 6 pandemii. [21, 23].

În toamna anului 1992 a apărut tulpina serogrupului O139 (Bengal) care a cauzat izbucniri în Bangladesh și India în 1993, evoluând endemic în cel puțin 11 țări.

### Epidemiologia bolii

În secolul trecut la fel că și în prezent, boala apărea extrem de rar în țările dezvoltate ea fiind apanajul anumitor părți ale lumii, incluzând subcontinentul indian și Africa subsahariană.

Potrivit OMS, în perioada 2005-2008, au fost raportate anual 178.000-237.000 de cazuri de holeră și 4.000-6.300 de decese în întreaga lume. Aceste cifre sunt recunoscute a nu reprezenta numărul real de cazuri de holeră, valorile estimate ridicându-se la 3-5 milioane de îmbolnăviri anual, respectiv 100.000-130.000 de decese. [1]

Condițiile favorabile apariției epidemiilor includ prezența războiului, a tulburărilor civile sau a dezastrelor naturale, situații în care este posibilă contaminarea apei și a alimentelor cu *Vibrio cholerae*, precum și existența zonelor cu condiții de viață aglomerată și igienă deficitară.

Holera este transmisă pe calea fecal-orală, aproape exclusiv prin intermediul apei contaminate, vibriionul holeric fiind un organism care supraviețuiește în apa sărată. Habitatul său principal este ecosistemul marin unde trăiește în asociere cu planctonul sau alimentele (de exemplu *Vibrio cholerae* O1 supraviețuiește în crabi dacă aceștia sunt fierți timp de 8 minute,

dar nu și dacă aceștia sunt fierți timp de 10 minute). Transmiterea prin contact direct între persoane este rară și în plus nici animalele nu joacă un rol în transmiterea bolii.

Alți factori care sunt citați a crește riscul infectării cu vibrioni sunt: malnutriția, scăderea secreției de acid clorhidric gastric sau aclorhidria de orice cauză (inclusiv infecția *Helicobacter pylori*, chirurgia gastrică, vagotomia, utilizarea blocantelor H<sub>2</sub> pentru tratarea ulcerului), persoanele cu grup sanguin O (incidența holerei pare să fie de două ori mai mare).

Receptivitatea este generală, ratele de infectare ale persoanelor de contact ale pacienților cu holeră variază de la 20-50%. Din punct de vedere al evoluției, boala poate să fie asimptomatică sau să îmbrace forme ușoare sau severe, când poate provoca o deshidratare masivă urmată de moarte în câteva ore de la debut.

#### *Agentul etiologic*

Pentru a înțelege mai bine posibilitatea producerii unui vaccin împotriva unei boli este necesară cunoașterea structurii agentului etiologic al acesteia.

*Vibrio cholerae* este un bacil aerob, facultativ anaerob în formă de virgulă, cu o structură antigenică care constă dintr-un antigen flagelar H și un antigen somatic O, care permite separarea în tulpini patogene și nepatogene.

Deși au fost identificate mai mult de 200 de serogrupuri de vibrioni, *Vibrio cholerae* O1 și *Vibrio cholerae* O139 sunt cele principalele, fiind asociate cu apariția epidemiilor de holeră cu caracteristici clinice și epidemiologice similare. Mecanismul patogenetic de producere a bolii este de asemenea asemănător, cu excepția faptului că tulpina O139 Bengal produce suplimentar un lipopolizaharid O139 (LPS) și are o capsulă antigenică O, ambele conferindu-i o virulență mai crescută. [9, 18]

În prezent, biotopul El Tor al *Vibrio cholerae* O1 este principalul agent patogen care determină îmbolnăvirile de holeră. Atât biotipurile clasice cât și El Tor sunt subdivizate în serotipuri în funcție de structura antigenului O, după cum urmează: serotipul Inaba, serotipul Ogawa respectiv, Hikojima.

#### *Mecanismul patogenetic al bolii*

Apariția bolii este datorată producerii unei enterotoxine care are ca rezultat o pierdere

masivă de lichide și electroliți de la nivelul lumenului intestinului subțire. Din punct de vedere a structurii chimice, enterotoxina este o moleculă proteică alcătuită din 5 subunități B și 2 subunități A. Subunitățile B sunt responsabile de legarea la un receptor gangliozid (monosialozil gangliozidă, GM1) situat pe suprafața celulelor mucoasei intestinale, în timp ce activarea subunității A1 de adenilat ciclază este responsabilă de creșterea netă a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP) care blochează absorbția de sodiu și clor a microvililor și determină secreția de clor și apă. [21, 23]. Rezultatul acestor modificări determinate de enterotoxină constă în apariția unei diarei apoase, cu pierderea masivă de electroliți la nivelul duodenului și jejunului superior, ileonul fiind mai puțin afectat. În situația în care lichidul pierdut și electroliții nu sunt înlocuiți cât mai rapid cu puțință, persoana infectată poate intra în șoc hipovemic, cu deshidratare profundă și apariția acidozei prin pierderea bicarbonatului.

#### *Prognosticul bolii*

În trecut, când terapia nu includea aplicarea unor regimuri eficiente de înlocuire a fluidelor și pierderilor de electroliți, mortalitatea în holera severă era mai mare de 50% mai ales în rândul femeilor gravide și a copiilor. În prezent, când terapia intravenoasă este disponibilă și se aplică în mod curent, rata mortalității este scăzută - rata medie a mortalității cazurilor pentru Europa și America situându-se în jurul valorii de 1% conform WHO.

#### *Prevenția holerei*

Strategia primară de prevenire a infectării cu *Vibrio cholerae* include respectarea unor măsuri sanitare adecvate și măsurile de igienă personală, măsuri de precauție privind alimentația și aprovizionarea cu apă.

Referitor la protecția specifică, aceasta a fost realizată de-a lungul timpului cu mai multe tipuri de vaccinuri, trei dintre ele fiind mai frecvent utilizate.

Primul, produs în India (denumirea comercială Shanchol), ulterior utilizat și în Bangladesh, Haiti [3] și Guineea [7,10,17] conținea *Vibrio cholerae* O1 Inaba El Tor, O1 Ogawa, *Vibrio cholerae* O139. Acesta este un vaccin cu administrare orală sub forma a două doze, la interval de 2 săptămâni, fiind destinat persoanelor cu vârsta peste un an, protecția

apărând după 7-10 zile de la administrarea seriei complete vaccinale. Administrarea orală conferă suplimentar o imunitate locală (anticorpi IgA) similară cu cea obținută în urma bolii. Reacțiile adverse apărute în urmă utilizării produsului nu erau diferite față de cele apărute în loturile martor, cele mai frecvent citate fiind: gastroenterită acută, diaree, febră, vărsături, dureri abdominale, greață. Studiile clinice evidențiază păstrarea unei imunități de 65% a persoanelor vaccinate timp de 5 ani după vaccinare. (în cei 5 ani de urmărire postvaccinală, din tot lotul de 66900 de subiecți, holera a reapărut în lotul vaccinaților sub forma a 69 episoade iar în cazul lotului nevaccinaților ca 219 episoade).

Cu acest tip de vaccin au fost efectuate numeroase studii care au încercat să reliefeze dacă administrarea unei singure doze și nu a două doze este suficientă pentru o protecție corespunzătoare, în contextul în care din punct de vedere al aspectelor financiare, administrarea unei singure doze ar permite mai multor persoane să beneficieze de acest vaccin cu beneficii mari, inclusiv pentru sănătatea publică comparativ cu programul recomandat cu două doze. Se cunoaște faptul că atât costurile cât și provocările logistice ale campaniilor de vaccinare cu mai multe doze sunt mai ridicate, în special în situațiile de urgențe umanitare din timpul epidemiilor de holeră. În acest context, studiile au arătat că o singură doză de vaccin este de eficientă într-un procent de 44% (interval de încredere 95%), comparativ cu eficacitatea de 77% observată pentru două doze (interval de încredere 95%). Aceste rezultate au fost considerate destul de neconvingătoare, existând destul de multe aspecte confuze neluate în calcul la evaluarea eficacității, sugerându-se necesitatea unor studii suplimentare în urmă cărora să se stabilească numărul de doze necesare a fi administrate [2].

Al doilea tip de vaccin, utilizat în Suedia din anul 1991 (Dukoral), conține patru tulpini diferite inactivate - *Vibrio cholerae* O1 Inaba biotipul El Tor, *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipul clasic, *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, și o subunitate B recombinantă de toxină holerică obținută din *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipul clasic, tulpina 213.

Eficacitatea acestui tip de vaccin a fost demonstrată de rezultatele a trei studii realizate

în zonele în care exista holeră și a inclus aproximativ 113 000 de persoane.

Primul studiu a comparat la peste 89.000 de persoane din Bangladesh, efectele Dukoralului cu cele ale unui vaccin care nu conține toxina și cu cele ale unui placebo. În acest studiu, Dukoral a fost preparat, folosindu-se toxina holerică extrasă din vibriionul holeric în locul noii toxine recombinante. În studiul desfășurat în Bangladesh, eficacitatea în ceea ce privește protecția asigurată de Dukoral a fost de 85% în primele șase luni de monitorizare. Durata în care vaccinul asigură protecție a fost diferită în funcție de vârstă, această fiind de șase luni la copiii și de doi ani la adulți. [8, 24].

În Peru s-au desfășurat două studii de evaluare a eficacității, în primul, protecția asigurată de Dukoral a fost de 85% în primele cinci luni de monitorizare iar în cel de-al doilea de 61% în al doilea an de monitorizare. Celelalte două studii au comparat Dukoral (care conține toxina holerică recombinantă) cu un placebo la peste 22.000 de persoane tot din Peru. [19]

Acest vaccin se recomandă a fi administrat adulților, adolescenților și copiilor cu vârstă de peste doi ani care vor călători în zone cu risc crescut.

Schema de vaccinare include administrarea a două doze la interval de una până la șase săptămâni, adulților și copiilor cu vârsta de peste șase ani și a trei doze copiilor cu vârsta între doi și șase ani, cu un interval de una până la șase săptămâni între fiecare doză. Pentru păstrarea protecției timp îndelungat se recomandă o singură doză de rapel după doi ani la adulți și la copiii cu vârstă de peste șase ani și după șase luni la copiii cu vârstă între doi și șase ani. Efectele secundare asociate cu Dukoral nu sunt frecvente, fiind observate la 1 până la 10 persoane din 1.000, cele mai frecvent citate fiind: cefaleea, diareea, durerile abdominale, meteorismul sau disconfortul abdominal.

Comisia Europeană a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru Dukoral valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 28 aprilie 2004, reînnoită la 28 aprilie 2009.

Ultimul vaccin introdus în prevenirea holerei cauzată de *Vibrio cholerae* O1 în rândul persoanelor adulte (în vârstă de 18-64 ani) care călătoresc în zone cu holeră endemică sau epidemică (nu include zonele în care au fost

raportate numai cazuri rare de import sau o evoluție sporadică), este CVD 103-HgR (Vaxchora), vaccin liofilizat aprobat de către Food and Drug Administration SUA în 2016 [13,15].

CVD 103-HgR liofilizat este singurul vaccin împotriva holerei a cărui eficacitate împotriva diareei severe (definită ca o cantitate de materii fecale > 3 L / 24 ore) este estimată la 90% la 10 zile după vaccinare și 80% la 3 luni după vaccinare. Durata protecției conferită de doza primară dincolo de perioada evaluată de 3 luni nu este cunoscută, neexistând recomandări în prezent pentru utilizarea unei doze de rapel. Contraindicațiile administrării vaccinului includ persoanele care au primit antibiotice orale sau parenterale în ultimele 14 zile (antibioticele ar putea inactiva tulpinile vaccinale) precum și cele care urmează un tratament sau măsuri profilactice care includ ca substanță activă clorochina (aceasta urmând a fi recomandată după 10 zile de la vaccinare)[14].

Majoritatea persoanelor vaccinate (83%) au prezentat un titru corespunzător de anticorpi protectivi la 10 zile după vaccinare [6]. În studiile efectuate nu s-au raportat reacții adverse grave legate de vaccin. S-a evidențiat doar o prevalență ușor mai crescută a diareei (în cea mai mare parte ușoară) în rândul persoanelor vaccinate (3,8%) comparativ cu cele nevaccinate (1,6%) [1, 5].

Contraindicațiile se referă la persoanele alergice la orice component al acestui vaccin, copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani sau adulții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

Precauțiile sunt recomandate pe perioada sarcinii și alăptării, cu toate că vaccinul nefiind absorbit sistemic, expunerea maternă la vaccin nu ar conduce la expunerea concomitentă și a fătului sau a sugarului alăptat. Deoarece tulpina vaccinală ar putea fi eliminată prin scaun timp de  $\geq 7$  zile după vaccinare, teoretic acest lucru poate să constituie o precauție în momentul expulziei vaginale a fătului.

#### Concluzii

Deoarece holera continuă să facă victime în țările cu igienă deficitară, de-a lungul timpului au fost dezvoltate mai multe vaccinuri împotriva apariției bolii, urmărindu-se ca acestea să fie caracterizate de un grad de

protecție ridicat pe termen lung, cu cât mai puține reacții adverse și administrate de preferință într-o singură doză. Existența acestor trei vaccinuri cât și continuarea cercetărilor în acest domeniu, demonstrează că aceste deziderate nu au fost pe deplin atinse. Fiecare dintre ele necesită o mai bună cunoaștere atât a perioadei de menținere a imunității, cât și a titrului de anticorpi, a vârstei optime de administrare, a categoriilor de persoane care necesită vaccinarea și nu în ultimul rând a reacțiilor adverse care pot să apară. De aceea administrarea acestor vaccinuri este oportună mai ales în cazul persoanelor cu risc crescut de expunere, a celor care călătoresc sau trăiesc într-o zonă afectată de holeră pe perioade lungi de timp, a personalului din domeniul sănătății, lucrătorilor responsabili de gestionarea epidemiilor de holeră [16, 23]. De asemenea recomandările includ persoanele cu factori de risc care pot dezvoltă o infecție severă, incluzând: cele cu grup sanguin O, cu aciditate gastrică scăzută în urmă tratamentului cu antacide, cu gastrectomie parțială, cu boli cardiovasculare sau boli renale sau călătorilor fără acces direct și imediat la servicii medicale. [4, 11].

#### Bibliografie:

- [1] Advisory Committee on Immunization Practices. Summary Report, February 24, 2016. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Immunization Practices; 2016. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2016-02.pdf>, editor.2016
- [2] Andrew S. Azman, Francisco J. Luquero, Iza Ciglencecki, Rebecca F. Grais, David A. Sack, Justin Lessler The Impact of a One-Dose versus Two-Dose Oral Cholera Vaccine Regimen in Outbreak Settings: A Modeling Study Published: August 25, 2015 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001867>
- [3] Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, Mung KS, Boncy J, Dahourou, et al. Cholera surveillance during the Haiti epidemic—the first 2 years. *N Engl J Med.* 2013; 368: 599–609. pmid:23301694
- [4] Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x>

- [5] CDC. Obtaining and evaluating evidence with grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) for lyophilized CVD 103-HgR vaccine. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/cholera-CVD-103-HgR.html>
- [6] Chen WH, Greenberg RN, Pasetti MF, et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR, prepared from new master and working cell banks. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 66–73. <https://doi.org/10.1128/CVI.00601-13>
- [7] Ciglenecki I, Sakoba K, Luquero FJ, Heile M, Itama C, Mengel M, et al. Feasibility of mass vaccination campaign with oral cholera vaccines in response to an outbreak in Guinea. *PLoS Med.* 2013; 10: e1001512. pmid:24058301
- [8] Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335:270–273.
- [9] De Kliegman R. M., Behrman R.E., Jenson H.B., Stanton Nelson B. - Textbook of Pediatrics E-Book 2007, 1197
- [10] Francisco J. Luquero, Lise Grout, Iza Ciglenecki, Keita Sakoba, Bala Traore, Melat Heile, Alpha Amadou Dialo, Christian Itama, Micaela Serafini, Dominique Legros, and Rebecca F. Grais, First Outbreak Response Using an Oral Cholera Vaccine in Africa: Vaccine Coverage, Acceptability and Surveillance of Adverse Events, Guinea, 2012, *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Oct; 7(10): e2465
- [11] Glass RI, Holmgren J, Haley CE, et al. Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 791–6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114050>
- [12] Haus-Cheymol R, Theodose R, Quilici ML, et al. A cluster of acute diarrhea suspected to be cholera in French travelers in Haiti, December 2010. *J Travel Med* 2012;19: 189–91. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2012.00607.x>
- [13] Herzog C. Successful comeback of the single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14: 373–377
- [14] Kollaritsch H, Furer E, Herzog C, Wiedermann G, Que JU, Cryz SJ Jr. Randomized, double-blind placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of combined Salmonella Typhi Ty21a and Vibrio cholerae CVD 103-HgR live oral vaccines. *Infect Immun* 1996; 64: 1454–1457.
- [15] Levine MM, Chen WH, Kaper JB, Lock M, Danzig L, Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:197–213
- [16] Loharikar A, Newton AE, Stroika S, et al. Cholera in the United States, 2001–2011: a reflection of patterns of global epidemiology and travel. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 695–703. <https://doi.org/10.1017/S0950268814001186>
- [17] Luquero FJ, Grout L, Ciglenecki I, Sakoba K, Traore B, Heile, et al. Use of Vibrio cholerae vaccine in an outbreak in Guinea. *N Engl J Med.* 2014; 370:2111–2120. pmid: 24869721
- [18] Sack D, Cadoz M, Cholera vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, vaccines. Philadelphia: WBSaunders Company, 1999, 639–649
- [19] Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273–1276
- [20] Schilling KA, Cartwright EJ, Stamper J, et al. Diarrheal illness among US residents providing medical services in Haiti during the cholera epidemic, 2010 to 2011. *J Travel Med* 2014; 21: 55–7. <https://doi.org/10.1111/jtm.12075>
- [21] Steinberg EB; Greene KD; Bopp CA; Cameron DN; Wells JG; Mintz ED .Cholera in the United States, 1995-2000: trends at the end of the twentieth century. *J Infect Dis.* 2001; 184(6):799-802 (ISSN: 0022-1899)
- [22] Taylor DN, Rizzo J, Meza R, Perez J, Watts D. Cholera among Americans living in Peru. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1108–9. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.6.1108>
- [23] Tobin-D'Angelo M; Smith AR; Bulens SN; Thomas S; Hodel M; Izumiya H; Arakawa E; Morita M; Watanabe H; Marin C; Parsons MB; Greene K; Cooper K; Haydel D; Bopp C; Yu P; Mintz E. Severe diarrhea caused by cholera toxin-producing vibrio cholerae serogroup O75 infections acquired in the southeastern United States.
- [24] Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*, 1996, 14:162–166