Le infezioni da Rotavirus: epidemiologia ed il vaccino

G. Gabutti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università degli Studi di Ferrara

XVIII Congresso Nazionale SIPPS

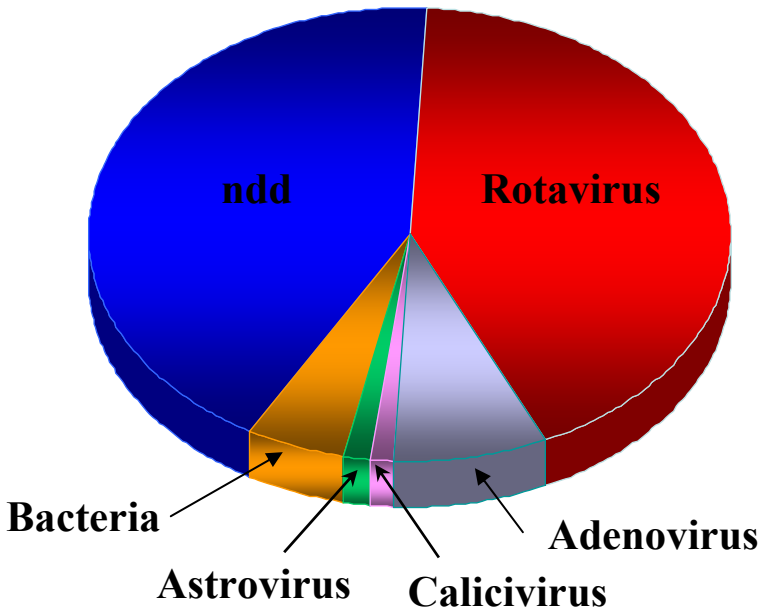
Lecce, 30 ottobre 2006

Rotavirus:

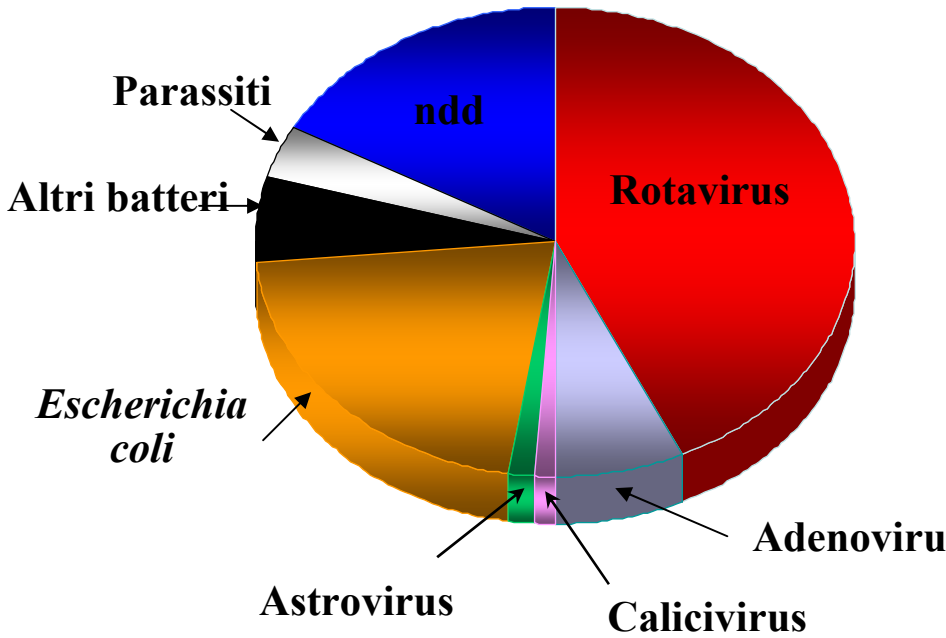
ogni anno sono responsabili a livello mondiale di circa 1/3 degli episodi di diarrea acuta

L'incidenza di RVGE è simile nei paesi industrializzati ed in quelli in via di sviluppo[1]

Paesi industrializzati



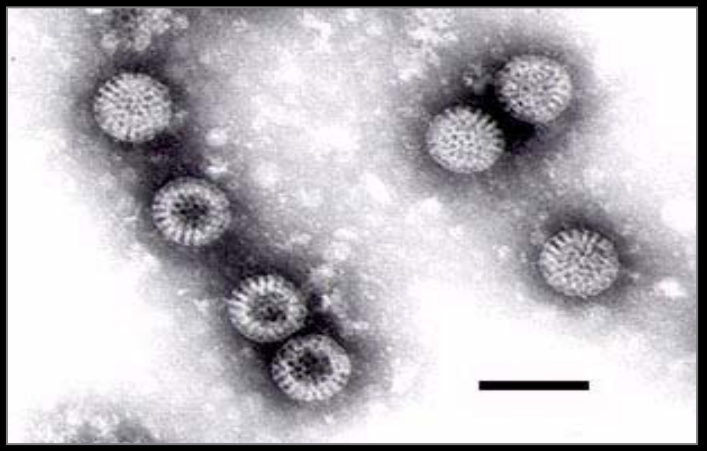
Paesi in via di sviluppo



[1]Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561–570

Figure:Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields Virology 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1659

Caratteristiche generali dei Rotavirus



- Virus ad RNA segmentato
- Numerosi ceppi negli animali e nell'uomo
- Serbatoio: umano (per i ceppi umani)
- Nessuna identificazione di una consistente trasmissione dagli animali all'uomo

Santos N, Hoshino Y, Rev Med Virol 2005, 15(1) 29-56

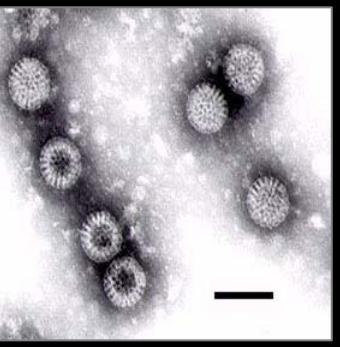
Modalità di trasmissione - 1

- **Principale: Feco-orale**
- **Altre possibili modalità:**
  - **Secrezioni respiratorie (droplets)**
  - **Contatto persona-persona (mani)**
  - **Superfici ambientali contaminate**

Fischer et al Vaccine 2004; 22S:S49-S54
Dennehy Pediatr Infect Dis J 2000;19:S103–5;
Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health 2000;8(5):305–30;
Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998:4(4):561–70;

Kapikian AZ et al. In: Virology in Fields, 2001
Kapikian AZ et al. Dev Biol Stand 1983
Ward RL et al. J Infect Dis 1986
Bishop RF. Arch Virol 1996
Richardson S et al. Lancet 1998
Ansari SA. Review of Infectious Diseases 1991

Modalità di trasmissione - 2



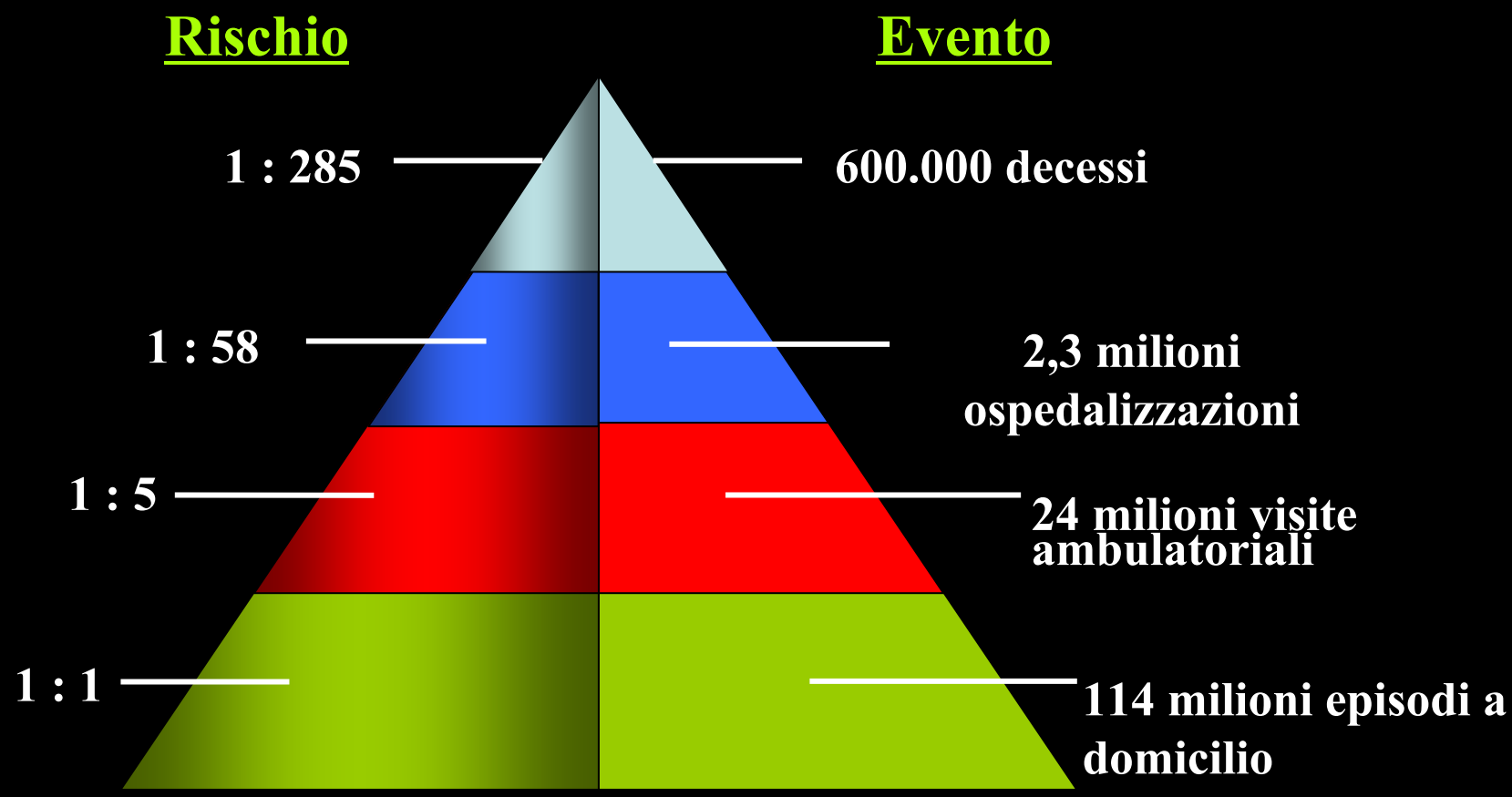
- Contagiosità elevata
- Dose minima infettante bassa: 10 PFU
- Elevata concentrazione nelle feci: $>10^{10}$ virioni/g
- Eliminazione prolungata (8-10 gg)
- Elevata resistenza su mani, superfici, acqua

La trasmissione avviene indipendentemente dal livello igienico-sanitario

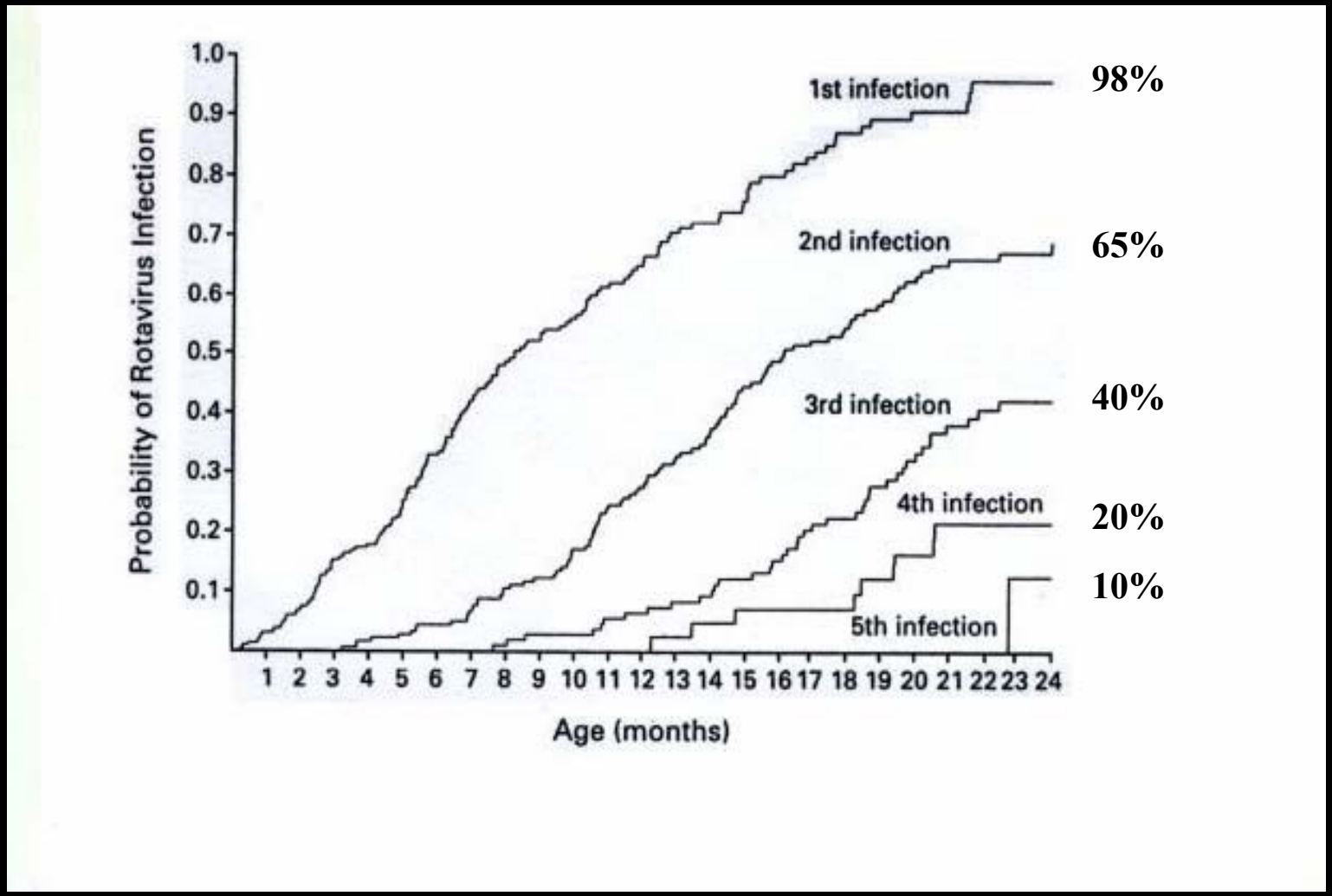
Fischer et al Vaccine 2004; 22S:S49-S54
Dennehy Pediatr Infect Dis J 2000;19:S103–5;
Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health 2000;8(5):305–30;
Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998:4(4):561–70;

Kapikian AZ et al. In: Virology in Fields, 2001
Kapikian AZ et al. Dev Biol Stand 1983
Ward RL et al. J Infect Dis 1986
Bishop RF. Arch Virol 1996
Richardson S et al. Lancet 1998
Ansari SA. Review of Infectious Diseases 1991

RVGE
Incidenza globale stimata

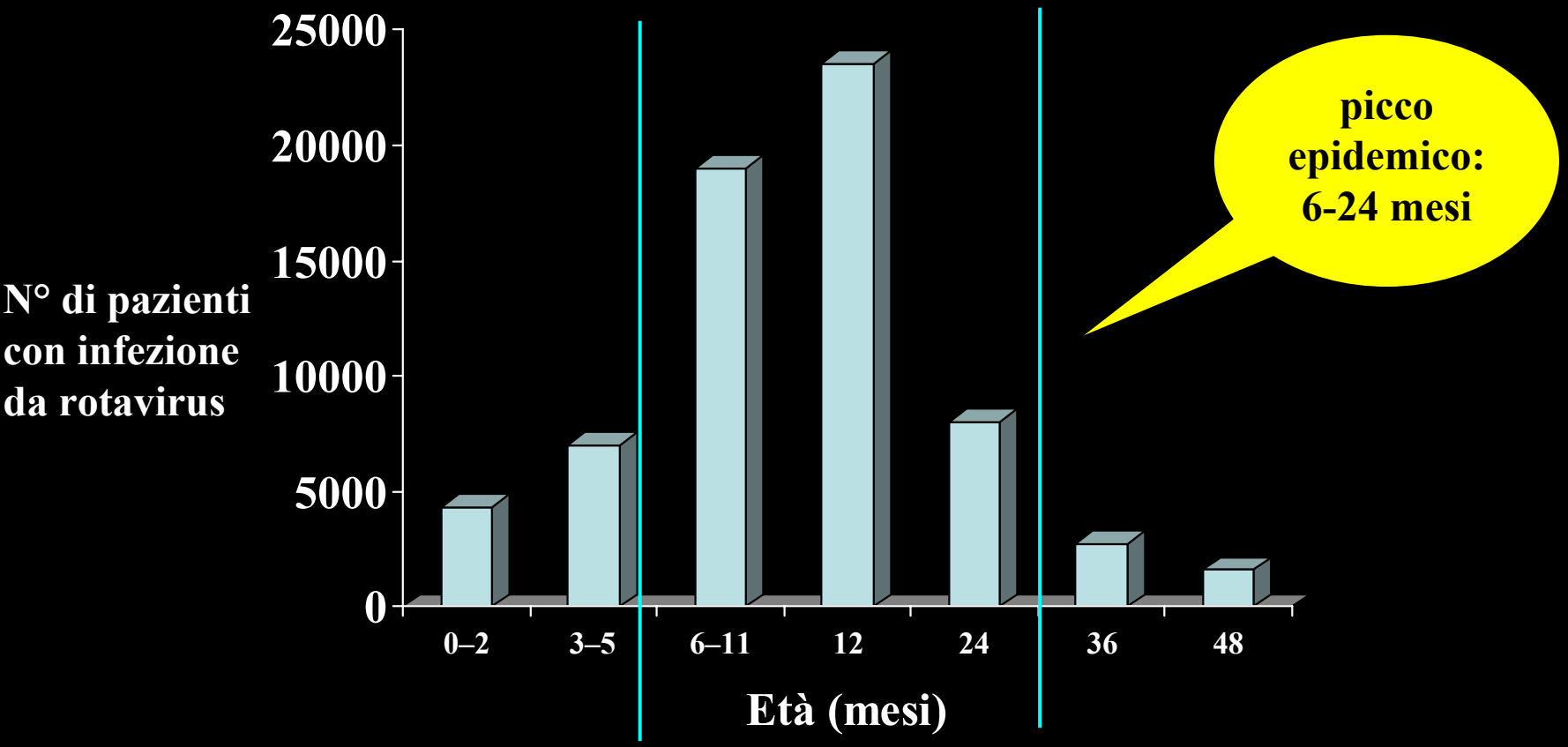


Incidenza delle infezione da Rotavirus nei primi due anni di vita



Velazquez 1996, NEJM

Picchi epidemici di malattia da rotavirus in EU



Ryan *et al*, J Infect Dis 1996 174 S12–-S18

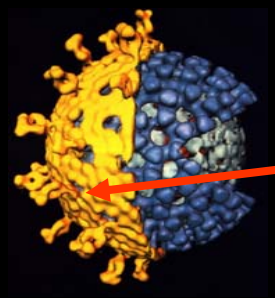
Il Virus

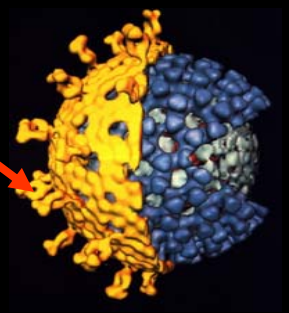
Famiglia Reoviridae

- **Gruppo** (7)
  - A
  - B
  - C, D, E, F, G
- **Sotto-gruppo** (2)
  - I
  - II

VP6

- **Tipo**
  - **VP7** → **G** (1-14)
  - **VP4** → **P** (1-14)





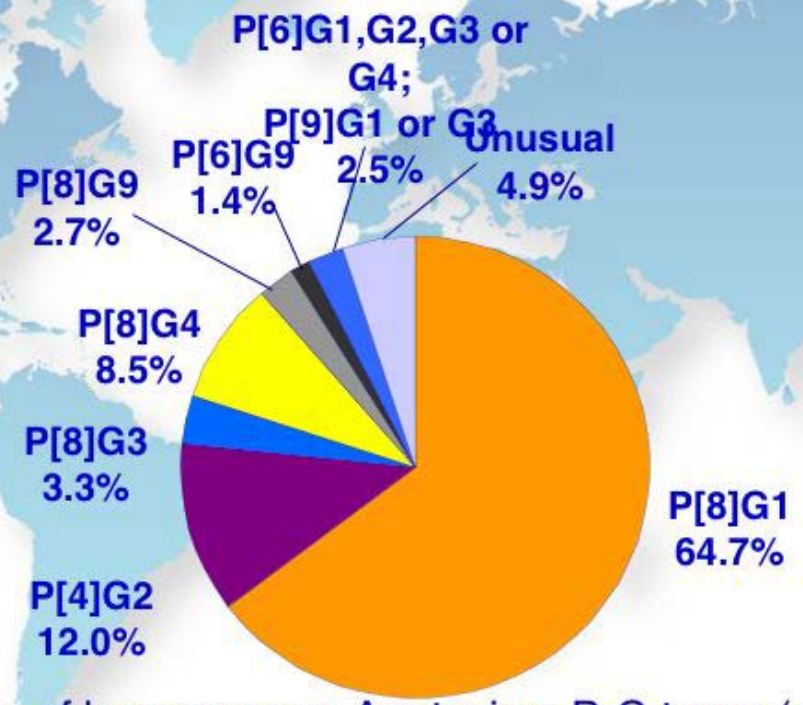
Le due proteine strutturali VP7 (G protein) e VP4 (P protein) inducono la produzione di Ab neutralizzanti

- **Tipo**
  - G1P[8]
  - G2P[4]
  - G3P[8]
  - G4P[8]
  - G9P[8]

Modificato da [1]Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561–570; [2]Santos N, Hoshino Y, Rev Med Virol 2005;15:29-56

Worldwide distribution of human rotaviruses G-P types

Four common combinations:
P[8]G1,P[4]G2,P[8]G3,P[8]G4 = 88.5%



Global distribution of human group A rotavirus P-G types (n=16 474) reviewed from 124 studies published between 1989 and 2004 from 52 countries on five continents.

Santos N, Hoshino Y. Rev Med Virol 2004

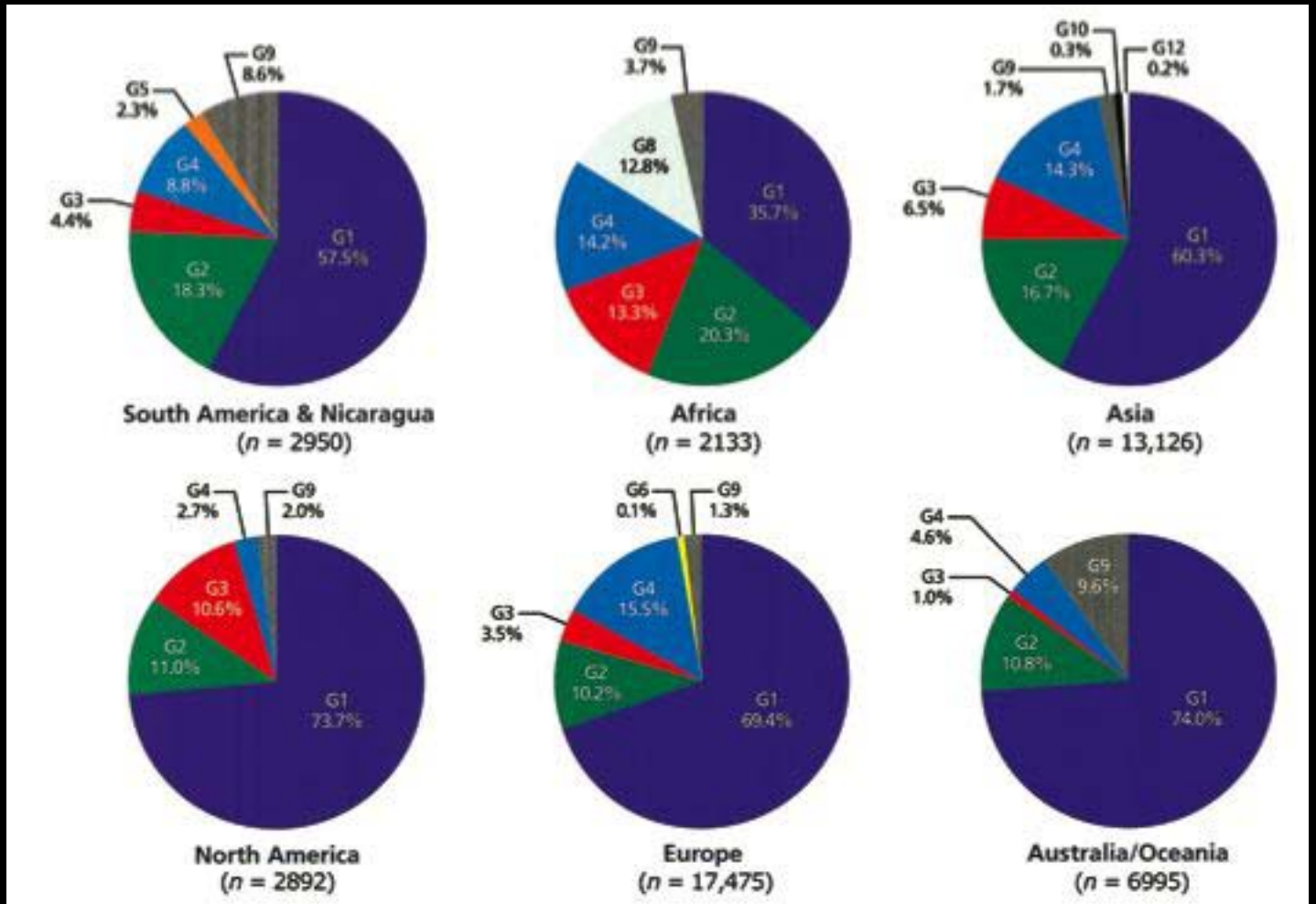
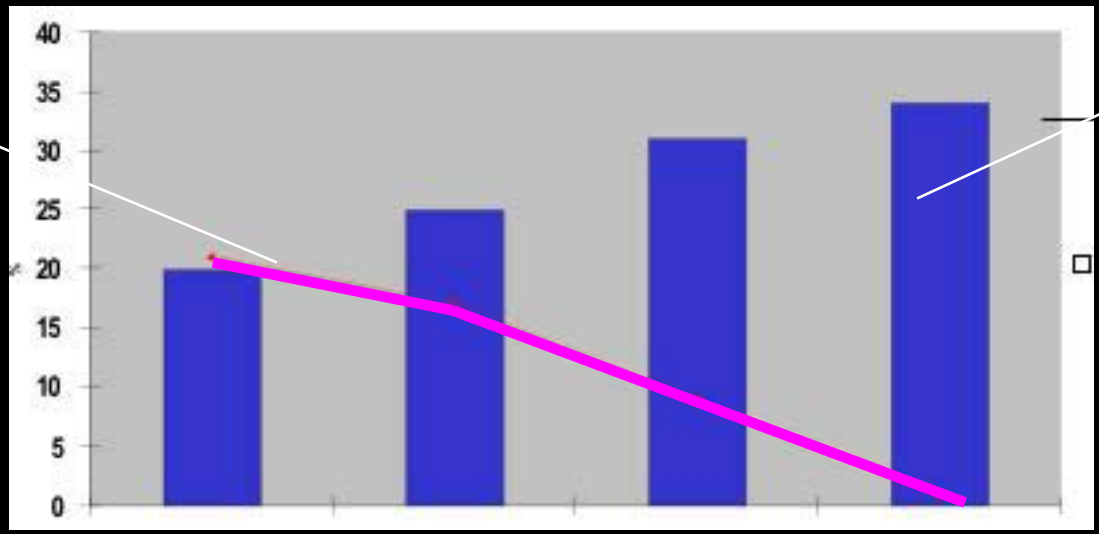


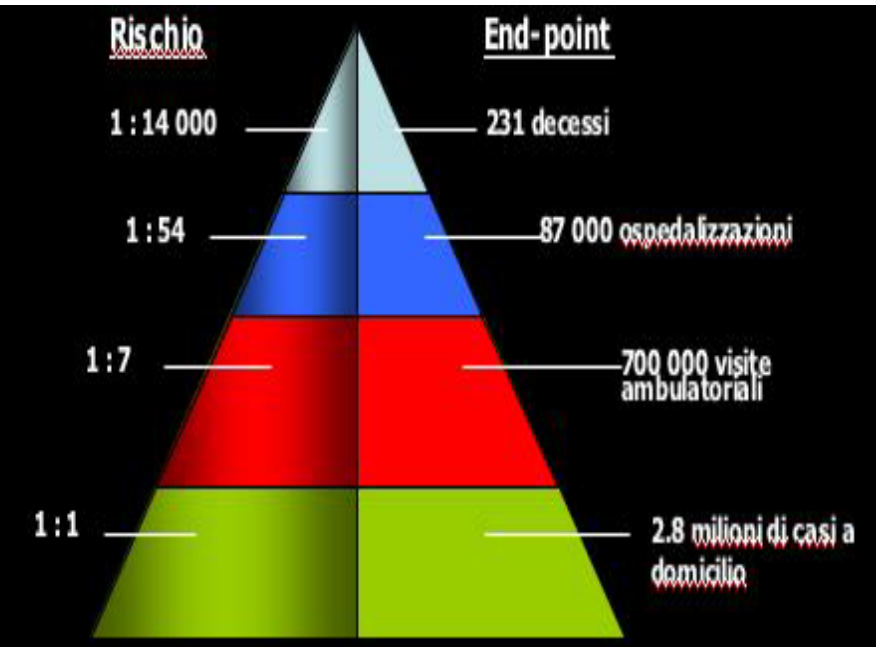
Figure 2. Distribution of human group A rotavirus G serotypes among strains (N = 45,571) collected during 1973–2003. Adapted from Santos and Hoshino [40].

Rotavirus GE
Impatto epidemiologico nei Paesi industrializzati ed in via di sviluppo



Parashar et al, Emerg Infect Dis 2003 9(5) 565–572

Impatto RVGE in EU nei bambini <5aa di età



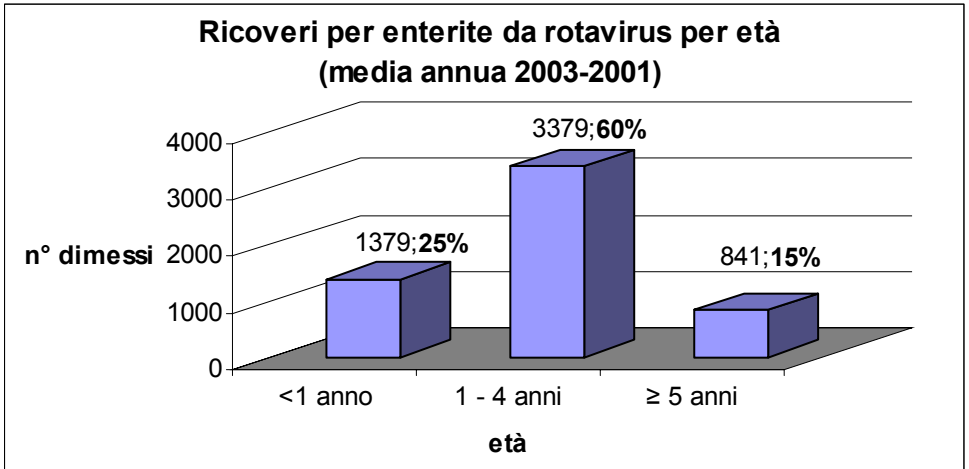
Paese	Età (anni)	% ospedalizzazione di bambini con RVGE
Inghilterra e Galles	<5	43.0%
Finlandia	<5	54.0%
Olanda	<5	32.0–58.0%
Ungheria	≤14	21.2%*
Polonia	<5	46.0%
Spagna	<5	25.3%
Svezia	<4	34.0–45.0%
Range Totale		21.2–58.0%

Soriano-Gabarro M et al. Pediatr infect Dis J2005; 25(1):S7-S11; Ryan et al, J Infect Dis 1996;174:S12–S18; Vesikari et al, Acta Paediatr 1999;426:S24–S30; de Wit et al, Clin Infect Dis 2000;31:698–704; Szücs et al, Acta Paediatr 1999;426:S61–S65; Mrukowicz et al, Acta Paediatr 1999;88:53–60; Visser et al, Acta Paediatr 1999;88:S72–S76; Johansen et al, Acta Paediatr 1999;426:S20–S23

Impatto RVGE in Italia nei bambini <5aa di età

da rotavirus nei bambini sotto i 5 anni in Italia
(Tabella integrale consultabile in "Bibliografia")[6]

Soriano-Gabarro M et al. Pediatr infect Dis J2005



Marocco A et al Ig Sanità Pubbl 2006; 62:215-24

Acquisizione nosocomiale di RVGE

- **Rotavirus rappresentano una delle principali cause di infezioni nosocomiali nei bambini[1]**
- **1/5 dei bambini ricoverati con RV hanno acquisito questa infezione in ospedale[2]**
- **Le forme nosocomiali coinvolgono soggetti di età inferiore rispetto alle forme acquisite in comunità**
- **RVGE nosocomiale comporta spesso un incremento della lunghezza della degenza fino a 10 gg (4 gg in media nei casi non RVGE)[3]**

[1]Gelber S et al Seminars in Perinatology, 2002; 6/5: 346-356; [2]PROTECT Epidemiol & Infection 2006 (in press).[3]Thuret A at al Pathologie Biologie (Paris) 2004 Apr; 52(3):131-7

RVGE
Peso sociale

- **I Rotavirus sono altamente contagiosi e si trasmettono efficacemente in comunità chiuse, come guardia pediatrica, centri di diagnosi e cura ed abitazioni**

- **GE rappresenta uno stress per il bambino ed impegna pesantemente la famiglia**
  - **Soprattutto nei casi di severa disidratazione, si rendono necessari ospedalizzazione e monitoraggio per numerosi giorni**

RVGE
Peso economico

- **RVGE ha un impatto significativo su:**
  - **Famiglia[1]**
    - **Perdita di produttività per chi accudisce il bambino**
  - **Sistemi sanitari[2,3]**
    - **Competizione per le scarse risorse, posti-letto inclusi**
    - **Sovraccarico delle strutture durante i mesi invernali in UE [1]**
  - **Società[1]**
    - **Perdita di produttività**
    - **Consumo di risorse sanitarie**
    - **I costi per ospedalizzazione e cure mediche sono alti nei paesi industrializzati[4]**

[1]Carabin et al, Pediatrics 1999;103(3):556–564; [2]Arredondo, Health Policy 1997;42(1):39–48; [3]Avendano et al, Ped Infect

Peso economico di RV

- **Infezioni acquisite in comunità**
  - **Francia: costi diretti 28 milioni di €/aa**
  - **Austria: 6,2 milioni di €/aa**
  - **Italia: 27-68 milioni di €/aa**

- **Infezioni nosocomiali**

- Francia: 1974 € nel 2003
2485 € nel 2004
- UK: 1070 €
- Austria: 1539 € (costi per eccesso degenza)
2602 € (costi per eccesso degenza + costi indiretti)

Melliez H et al, RICAI,2003; Piednoir E et al, Journal of Hospital Infection 2003; Fruhwirth et al, Paediat Infect Dis J 2001; Fontana et al, Digestive & Liver Disease 2004; Gleizes et al., Ped Infect Dis J 2005; PROTECT, Epidemiol Infect 2006

Prevenzione

- Le attuali misure preventive hanno una valenza limitata[1]
- Per i bambini nei centri di accoglienza o negli ospedali[2]:
  - Disinfezione regolare delle aree di gioco e dei giocattoli
  - Igiene delle mani
  - Rigorosa applicazione delle pratiche di controllo delle infezioni

[1] Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health 2000;8(5):305–330; [2]Dennehy, Pediatr Infect Dis J, 2000;19:S103-105

Protezione fornita dall'infezione naturale

- Gli attacchi di diarrea sono di volta in volta sempre meno severi
- L'immunità produce una guarigione accelerata da una infezione successiva
- Non protegge da una re-infezione o da una forma lieve di malattia

[1]Ward and Bernstein, J Infect Dis 1994 169 900–904; [2]Bernstein et al, J Infect Dis 1991 164 277–283; [3]Velazquez et al, N Eng J Med 1996 335 1022–1028; [4]Velazquez et al, J Infect Dis 2000 182 1602–1609; [5]Offit, Novartis Found Symp 2001 238 106–113; [6]Vesikari, Lancet 1997 350 1538–1541

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT
Vaccine 24 (2006) 2718–2731
www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines

Manuel A. Franco [a,*], Juana Angel [a], Harry B. Greenberg [b,c]

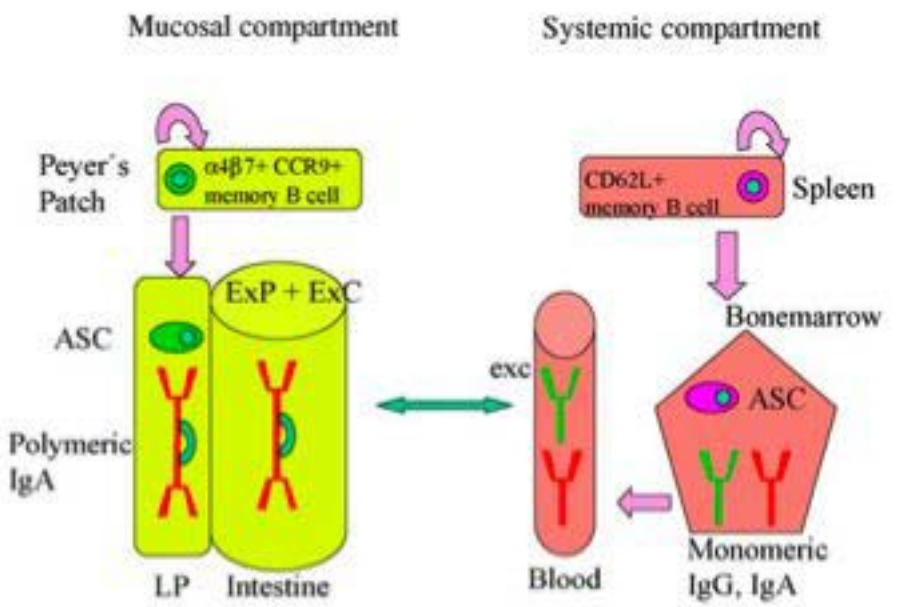


Fig. 1. Simplified model of human RV immunity: RV antigen stimulates two compartments of the immune system: RV antigen in Peyer's Patches generates memory B cells with homing receptors that permit these cells to circulate in blood and to return to Peyer's Patches, and ASC that home to the intestinal LP and secrete polymeric IgA. These antibodies are able to mediate viral expulsion (E × P) and exclusion (E × C) and fill the intestinal cavity. Systemic viral antigen stimulates memory B cells in spleen with homing receptors that permit these cells to circulate in blood and to return to the spleen, and ASC that home to the bone marrow and secrete monomeric IgA and IgG. These antibodies are the main source of serum antibodies. Nonetheless, as indicated by the arrow, antibodies from either compartment (serum and intestinal cavities) can spillover (by mechanisms not completely understood [25,34]) into the other compartment and thus, some systemic antibodies can potentially mediate low levels of intestinal viral exclusion (E × C) and serum IgA can be a correlate of intestinal IgA. For RV, this last situation is specifically seen up to 4 months after infection [65] (see the text for discussion). While the relevance of systemic antibodies that reach the intestinal compartment for anti-toxin protection has been documented [34], this has not been done for antiviral protection.

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT
Vaccine 24 (2006) 2718–2731
Vaccine
www.elsevier.com/locate/vaccine

Review

Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines

Manuel A. Franco [a,*], Juana Angel [a], Harry B. Greenberg [b,c]

- **IgA intestinali sono probabilmente il meccanismo più importante di protezione a lungo termine verso RV**
- **Il livello sierico di IgA anti-RV misurate poco tempo dopo l'infezione generalmente riflette il livello di IgA intestinali**
- **Probabilmente il livello di IgA sieriche totali rappresenta un correlato di protezione per la valutazione dei vaccini (omologa)**
- **Rimane un livello di incertezza sull'immunità protettiva verso RV**

Vaccinazione contro i rotavirus Razionale

- I bambini infettati con un ceppo selvaggio sono protetti contro successive forme severe[1]
- La vaccinazione rappresenta il più importante intervento di prevenzione verso le forme di GE severa[2]
- L'intervento vaccinale nei bambini dovrebbe essere completato entro i 6 mesi di vita[3]

[1]Velazquez et al, N Eng J Med 1996;335:1022-1028 [2]Parashar et al., Emerg Infect Dis 1998:4(4):561–570; [3]De Zoysa and Feachem Bull World Health Organisation 1985; 63(3):569-583.

Storia dei vaccini RV

- **Vaccini contenenti ceppi non umani → approccio Jenneriano**
  - *RIT4237, ceppo bovino*
  - *WC-3, ceppo bovino*
  - *RRV, ceppo rhesus*
  - *LLR, ceppo agnello, licenziato in Cina*

- **Vaccini riassortanti uomo-animale**

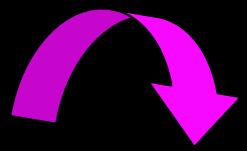
	Umano	Animale
Rotashield (BioVirx)	G1, G2, G4	RRV
→ Rotateq (SanofiP MSD)	G1, G2, G3, G4	P1[8]WC-3
Vaccino riassortante uomo-bovino UK, *NIH*		

- **Vaccini contenenti ceppi umani**
  - Ceppi comuni attenuati
    - → Rotarix (GSK), G1P1[8]
  - Ceppi isolati occasionalmente da neonati asintomatici
    - *RV3*
    - *Ceppo neonatale indiano*

Vaccini Anti-Rotavirus: una storia recente

Anni Ottanta: utilizzo di virus vivi attenuati di origine non umana con profilo antigenico simile ai virus umani:

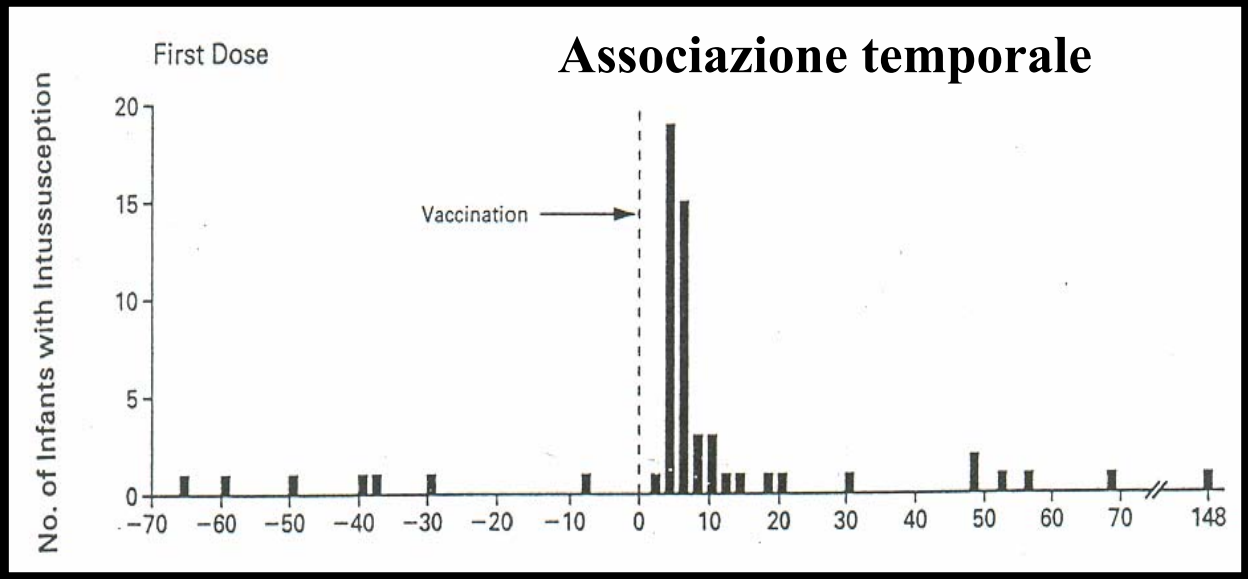
- ✓ **Ceppi della scimmia Rhesus**
- ✓ **Diversi ceppi bovini**



Efficacia protettiva inconsistente

Vaccini Anti-Rotavirus: una storia recente

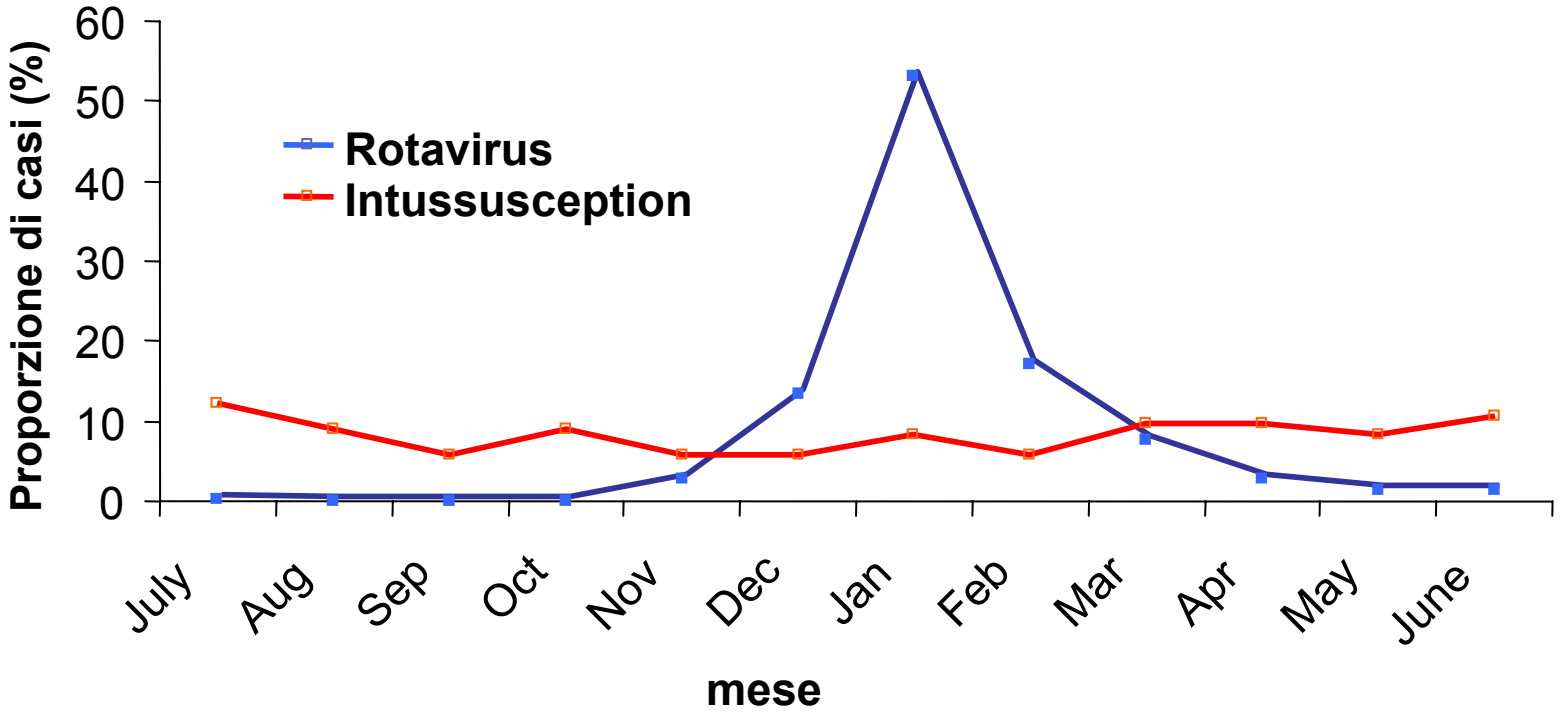
- **Il primo vaccino anti-RV approvato negli USA fu il RotaShield™ nel 1998 (Wyeth):**
  - **Ceppo di scimmia modificato tetravalente (RRV-TV)**
  - **Ritirato dal commercio nel 1999 per una associazione TEMPORALE con l'intussuscezione (IS)**



Murphy et al, N Engl J Med 2001 344 564–72. Copyright © 200x [2001] Massachusetts Medical Society. All rights reserved

Non esiste un link temporale tra RVGE ed invaginazione intestinale

Distribuzione stagionale della diarrea da rotavirus e di invaginazione intestinale (IS) in bambini <3 aa (n = 470)



Chang et al Pediatr Infect Dis J 2002 21 97–102 (Southern California Kaiser Permanente Health Care Plan)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 5, 2006 VOL. 354 NO. 1

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis

Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Irene Pérez-Schael, M.Sc., F. Raúl Velázquez, M.D., Hector Abate, M.D., Thomas Breuer, M.D., SueAnn Costa Clemens, M.D., Brigitte Cheuvart, Ph.D., Felix Espinoza, M.D., Paul Gillard, M.D., Bruce L. Innis, M.D., Yolanda Cervantes, M.D., Alexandre C. Linhares, M.D., Pío López, M.D., Mercedes Macías-Parra, M.D., Eduardo Ortega-Barría, M.D., Vesta Richardson, M.D., Doris Maribel Rivera-Medina, M.D., Luis Rivera, M.D., Belén Salinas, M.D., Noris Pavía-Ruz, M.D., Jorge Salmerón, M.D., Ricardo Rüttimann, M.D., Juan Carlos Tinoco, M.D., Pilar Rubio, M.D., Ernesto Nuñez, M.D., M. Lourdes Guerrero, M.D., Juan Pablo Yarzábal, M.D., Silvia Damaso, M.Sc., Nadia Tornieporth, M.D., Xavier Sáez-Llorens, M.D., Rodrigo F. Vergara, M.D., Timo Vesikari, M.D., Alain Bouckenooghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., and Miguel O'Ryan, M.D., for the Human Rotavirus Vaccine Study Group*

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of a Pentavalent Human–Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine

Timo Vesikari, M.D., David O. Matson, M.D., Ph.D., Penelope Dennehy, M.D., Pierre Van Damme, M.D., Ph.D., Mathuram Santosham, M.D., M.P.H., Zoe Rodriguez, M.D., Michael J. Dallas, Ph.D., Joseph F. Heyse, Ph.D., Michelle G. Goveia, M.D., M.P.H., Steven B. Black, M.D., Henry R. Shinefield, M.D., Celia D.C. Christie, M.D., M.P.H., Samuli Ylitalo, M.D., Robbin F. Itzler, Ph.D., Michele L. Coia, B.A., Matthew T. Onorato, B.S., Ben A. Adeyi, M.P.H., Gary S. Marshall, M.D., Leif Gothefors, M.D., Dirk Campens, M.D., Aino Karvonen, M.D., James P. Watt, M.D., M.P.H., Katherine L. O'Brien, M.D., M.P.H., Mark J. DiNubile, M.D., H Fred Clark, D.V.M., Ph.D., John W. Boslego, M.D., Paul A. Offit, M.D., and Penny M. Heaton, M.D., for the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team

Rix4414: vaccino rotavirus umano

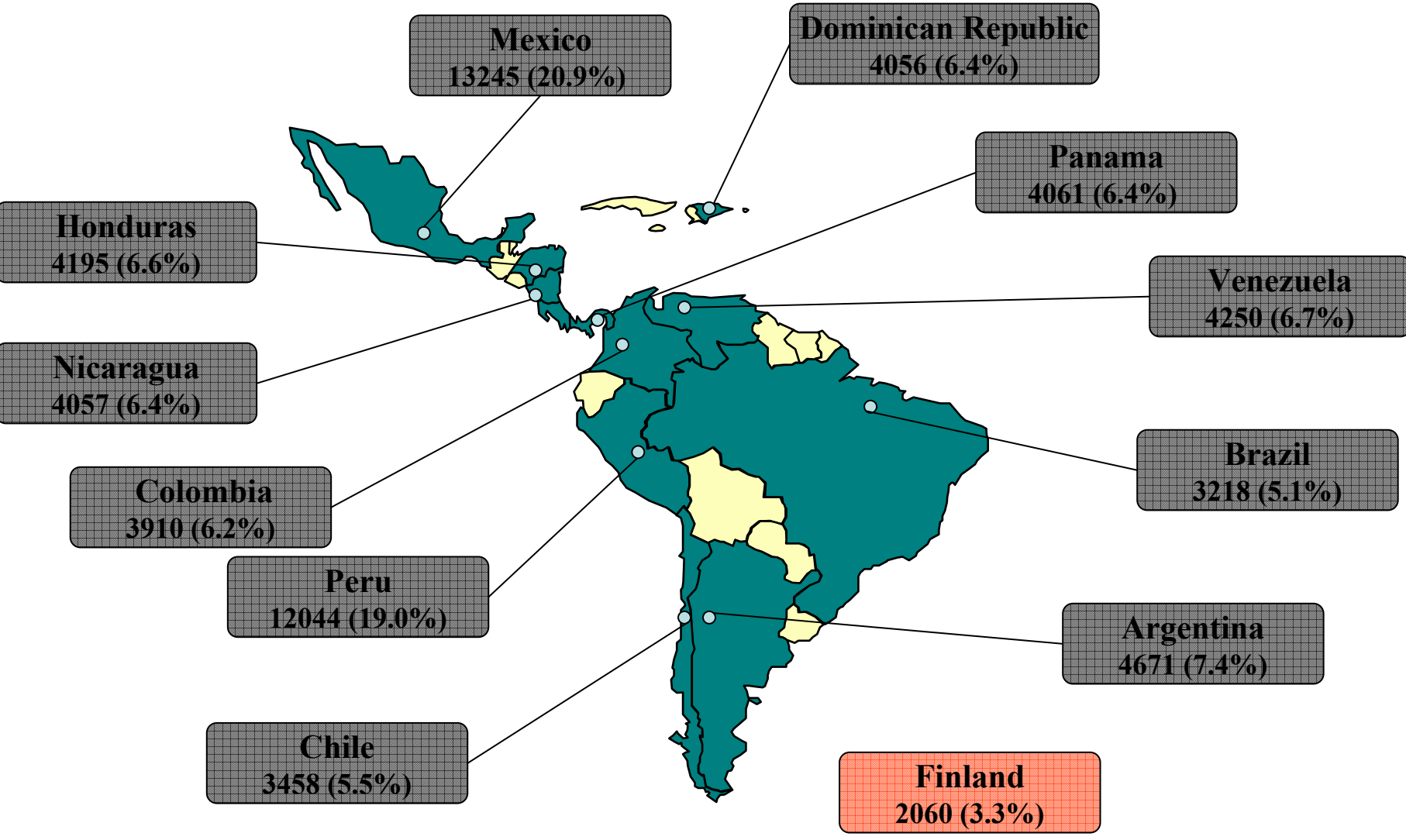
- Rotavirus umano, vivo, attenuato (parent strain 89-12)[1]
- G1P[8][2]
  - P[8] è condiviso con G1, G3, G4 e la maggior parte degli RV G9 (maggioranza degli RV umani isolati)
- 2 dosi per os a partire dalla 6^settimana di vita (intervallo minimo 4 settimane)

[1]Bernstein et al, Lancet 1999;354:287–290; [2]Offit, Sem Pediatr Infect Dis 2002;13:190–195

Principali dati clinici disponibili

- **Fase I-II:**
  - **Studi 01 – 014 (Europa, Asia, Sud America, Sud Africa)**
- **Fase III:**
  - **Studio 023 Latina (registrazione)**
  - **Studio 036 Europa (integrazione RCP)**

Coorte di studio sulla sicurezza (N=63,225)
18 centri in 12 Paesi



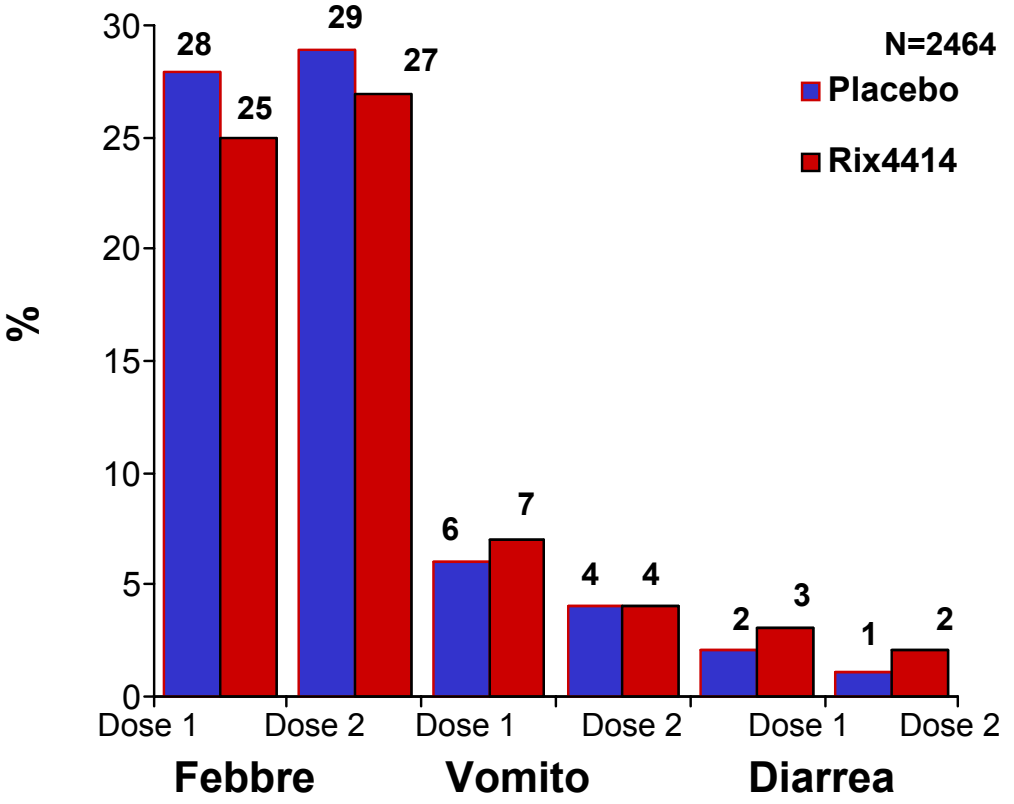
Trial clinici di fase III:> 60.000 soggetti
Nessun incremento di rischio per IS tra Rix4414 e placebo[1]

Insorgenza IS	Rix4414 n ~ 31,000	Placebo n ~ 31,000	RR IS Rix4414 vs Placebo (95% CI)
IS entro 31gg post- dose 1 o 2	6	7	0.85 (0.30;2.42)
IS tra dose 1 e 30-90gg post-dose 2	9	16	0.56 (0.25;1.24)

[1]Ruiz-Palacios GM et al. New Engl J Med 2006;354(1):11-22

Rix4414: reattogenicità

Buon profilo di tollerabilità senza differenze significative rispetto a placebo [1-4]



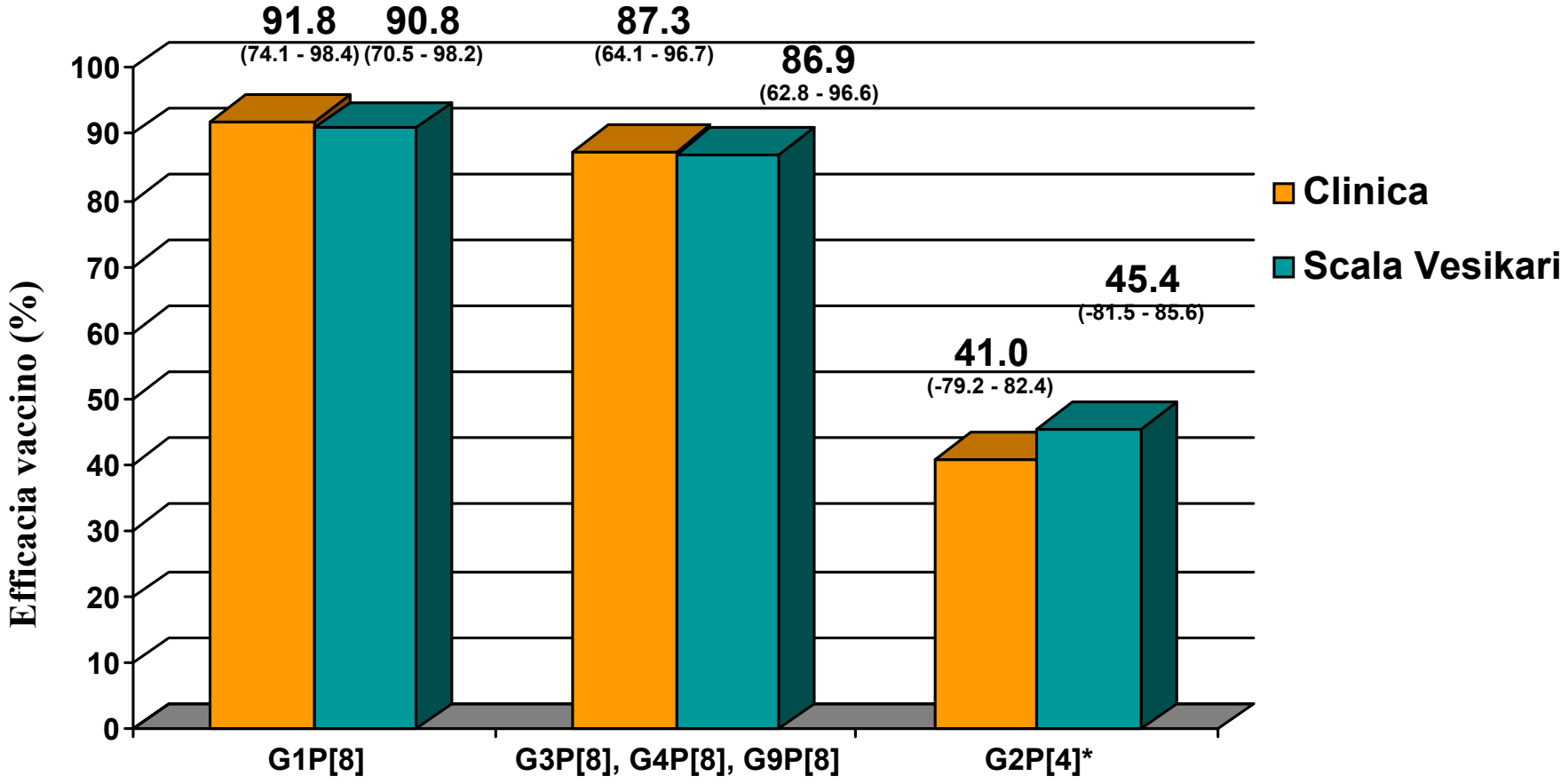
[1]Vesikari T et al.PIDJ, 2004; 23:937-944;[2] Ruiz-Palacios et al. New Engl J Med 2006;354(1): 11-22; [3]Phua KB JID 2005; 192:S6-S16; [4]Dennehy P et al. PIDJ, 2005; 24(6): 481-488

Efficacia clinica nelle GA gravi da RV

	N soggetti con RV GE severa			
	Vaccinati n=9009	Placebo n=8858	Efficacia Vaccino (95% CI)	*P-value*
Clinica	12	77	84.7 (71.7 - 92.4)	*< 0.001*
Scala Vesikari punteggio ≥11	11	71	84.8 (71.1 – 92.7)	*< 0.001*

Da 2 settimane post-vaccinazione fino ad 1 anno di vita

Efficacia clinica nelle GA gravi da RV: sierotipi prevalenti



In una meta-analisi presentata all'ICACC 2006 l'efficacia di RIX4414 verso il sierotipo G2P[4] risulta > 70%

Ruiz-Palacios G. *et al* N. Engl. J. Med. 2006; 354: 11-22Velazquez et al, 46th ICAAC, 2006; abs G-617

Efficacia clinica nelle GA gravi da RV: ospedalizzazioni

	N soggetti ospedalizzati			
	Vaccinati n=9009	Placebo n=8858	Efficacia vaccino [95% CI]	*P-value*
Clinica	9	59	85 (69.6 - 93.5)	*< 0.001*

Efficacia verso l'ospedalizzazione per GE da qualsiasi causa → 42%

Da 2 settimane post-vaccinazione fino ad 1 anno di vita

RIX4414, the Human G1P[8] Rotavirus Vaccine is Highly Efficacious During the Second Year of Life

. F. VELÁZQUEZ et al

- **Oltre 14000 soggetti seguiti dalla dose 2 all'età di 24 mesi**
- **Efficacia clinica di Rix4414 verso la RVGA grave è pari a 80.5%**
- **Efficacia verso G[1]P[8] 82.1% e 77.5% verso i sierotipi diversi (pooled analysis)**
- **Riduzione dell'ospedalizzazione per RVGA 83.0% e 39.3% per ogni GA**

Velazquez et al, 46th ICAAC, 2006; abs G-617

24th ANNUAL MEETING OF THE
EUROPEAN SOCIETY FOR
PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES - ESPID
Organized jointly by ESPID and the ESPID Foundation
Basel, Switzerland, May 3-5, 2006

Human rotavirus vaccine Rotarix ™ (RIX4414) is highly efficacious in Europe

T. VESIKARI [1], A. Karvonen [1], R. Prymula [2], V. Schuster [3], J.C. Tejedor [4], R. Cohen [5], S. Damaso [6], H.H. Han [6], B. De Vos [6], F. Meurice [6], A. Bouckenooghe [6]

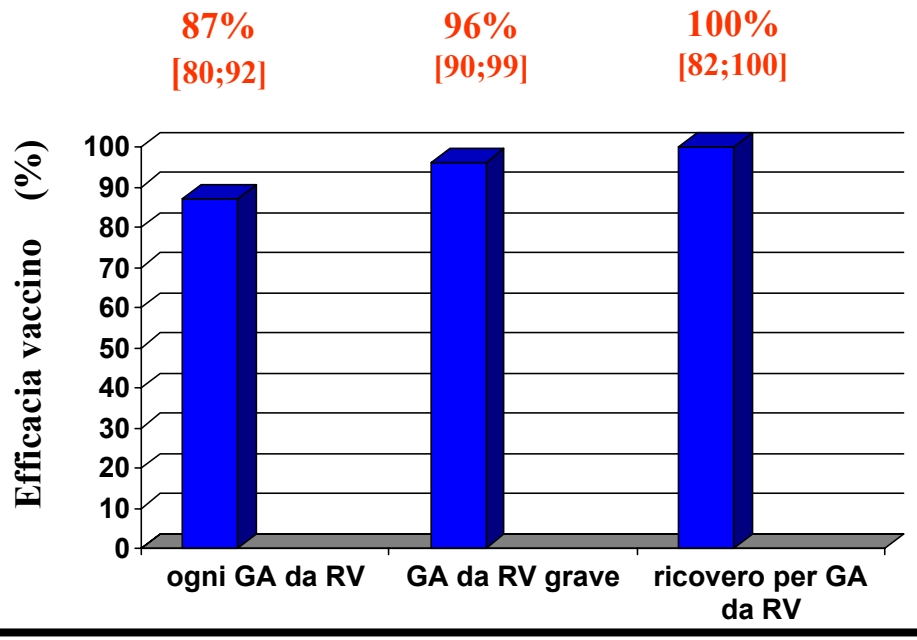
[1] University Of Tampere, Medical School, Tampere, Finland;
[2] Faculty Of Military Health Sciences, University Of Defence, Hradec Kralove, Czech Republic;
[3] Children´s University Hospital, Leipzig, Germany;
[4] Hospital De Móstoles, Madrid, Spain;
[5] Medical Facility, St Maur Des Fosses, St Maur Des Fossés, France;
[6] GlaxoSmithline Biologicals, Rixensart, Belgium;

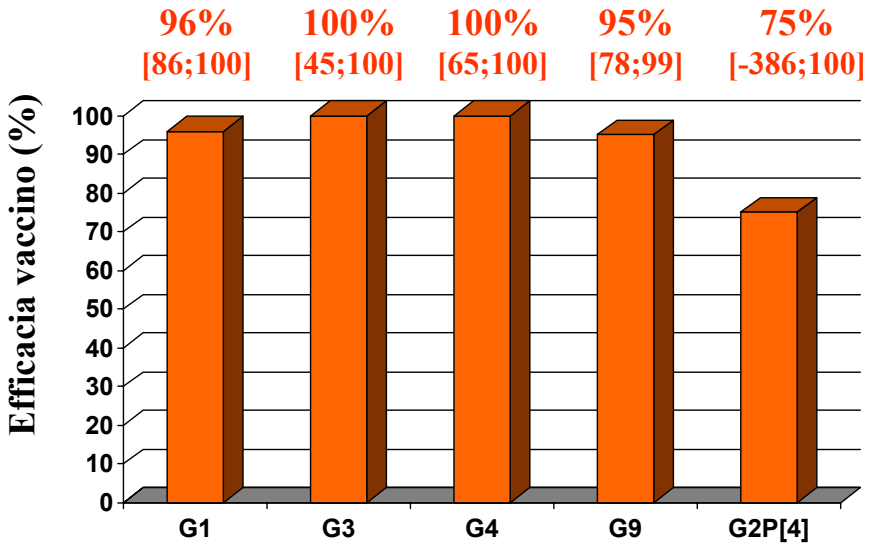
Co-somministrazione con i vaccini dell'infanzia secondo la schedula locale

	Infanrix Hexa™ (DTPa, HBV, IPV, Hib, GSK)	*Infanrix*™ *Polio Hib* (DTPa, IPV, Hib, GSK)	Meningococco gruppo C coniugato (Wyeth)	Pneumococco coniugato 7-valente (7vPCV, Wyeth)	*Rotarix*™
Repubblica Ceca	3,4,5				3,4
Finlandia	3,5,11-12				3,5
Francia	2,4	3		2,3,4	2,3
Germania	2,3,4			2,3,4	2,3
Italia	*3,5,11*				*3,5*
Spagna	2,4,6		2,4,6	*	2,4

http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00140686 ** 7vPCV somministrato in modo discontinuo a 3, 5 e 7 m*

Efficacia del vaccino [95% CI]





RIX4414 Vaccine Efficacy Against Rotavirus Gastroenteritis Due to G2P[4] Strain

. DE VOS et al

- **Studi in doppio-cieco vs placebo di fase II-III con almeno 1 caso di G2P[4]**
- **Scala Vesikari per la gravità**
- **Trovati *35 casi* di G2P[4] su circa *35000 soggetti* studiati**
- **Efficacia 81% (31.6 - 95.8) verso ogni GA da G2P[4]**
- **Efficacia 71% (20.1 - 91.1) verso GA grave da G2P[4]**

De Vos et al, 46th ICAAC, 2006; abs G-618

European Medicines Agency
Press office

London, 19 October 2006
Doc. Ref. EMEA/421027/2006

PRESS RELEASE
Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use, 16-18 October 2006

- **Rotarix** (live human rotavirus RIX4414), an oral vaccine from GlaxoSmithKline Biologicals, received a positive opinion to extend the therapeutic indication to include new information that protection against rotavirus serotypes G4P[8] and G2P[4] has also been demonstrated. Rotarix was first granted a marketing authorisation in the European Union on 21 February 2006 and indicated for the prevention of gastro-enteritis caused by Rotavirus of types G1P[8], G3P[8] and G9P[8].

RIX 4414
Conclusioni

- **Il vaccino anti-rotavirus con ceppo umano attenuato, RIX4414, si è dimostrato efficace verso i sierotipi G1 e non G1, sicuro e ben tollerato nei neonati**

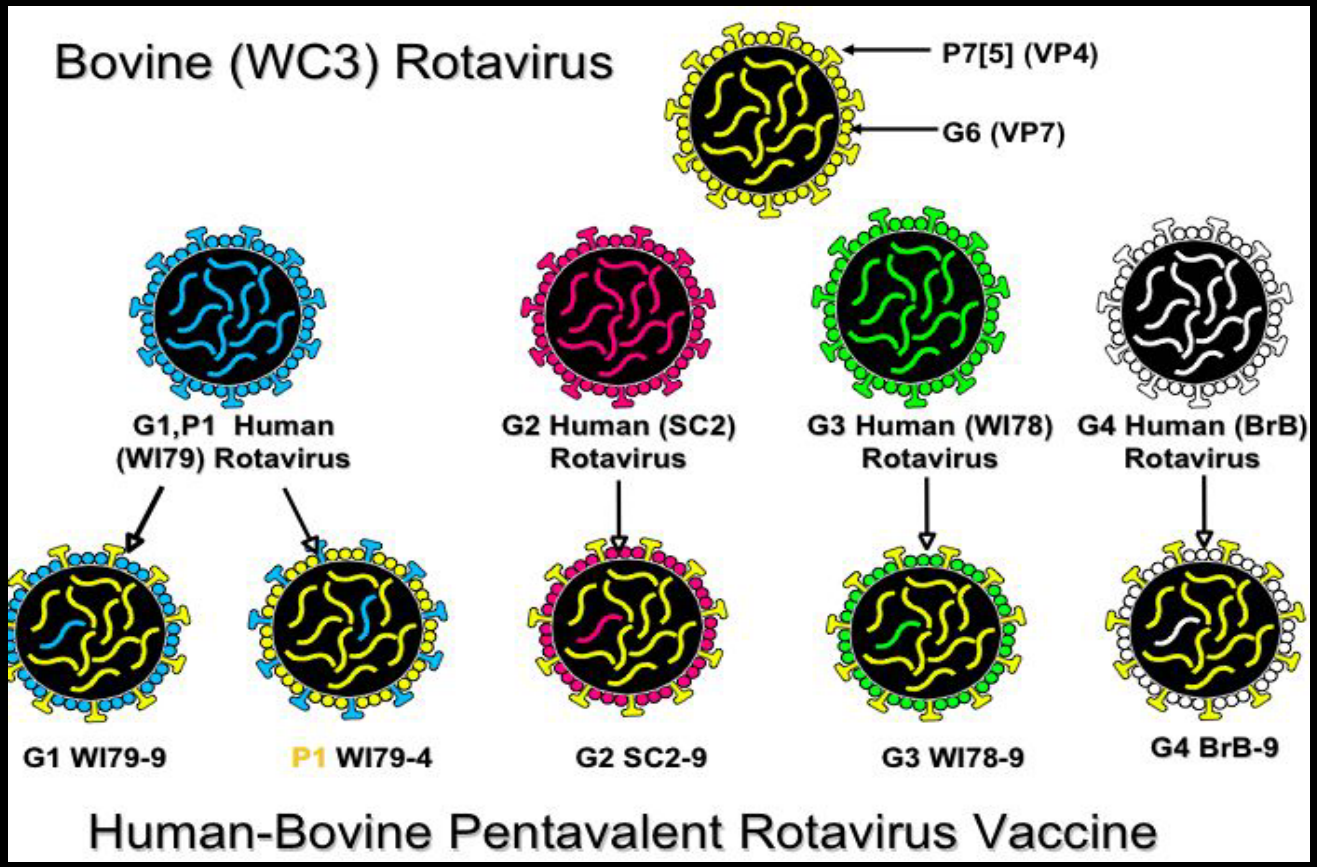
- **2 dosi somministrate a partire dalla 6a settimana hanno il potenziale di prevenire le GE da RV e le ospedalizzazioni**

- **Può essere co-somministrato con gli altri vaccini dell'infanzia: DTPa, HBV, Hib, IPV, Meningococco coniugato e Pneumococccо coniugato**

- **E' stato registrato in 65 Paesi**

PRV

- Vaccino vivo attenuato pentavalente umano-bovino (WC3) riassortante
- 3 dosi per os a partire dalla 6a-12a settimana (intervallo tra le dosi: 1-2 mesi)



Studio REST
Rotavirus Efficacy and Safety Trial

Over 66,000 subjects have been enrolled in 11 countries

Trial clinici di fase III:>70.000 soggetti

Nessun incremento di rischio per IS tra PRV e placebo

Insorgenza IS	PRV n ~ 34,000	Placebo n ~ 34,000	RR IS PRV vs Placebo (95% CI)
* IS entro 42gg post- dose 1 o 2	6	5	1.6 (0.4;6.4)
** IS 1 anno post-dose 1	12	15	0.8 (0.3;1.8)

*N=59.210 lattanti sani di età compreso tra 6-12 settimane di vita al momento della prima dose hanno ricevuto 3 dosi di vaccino o placebo con un intervallo di 4-10 settimane tra le dosi

**N=56.310

Vesikari, T et al. New Engl J Med 2006;354(1):11-22

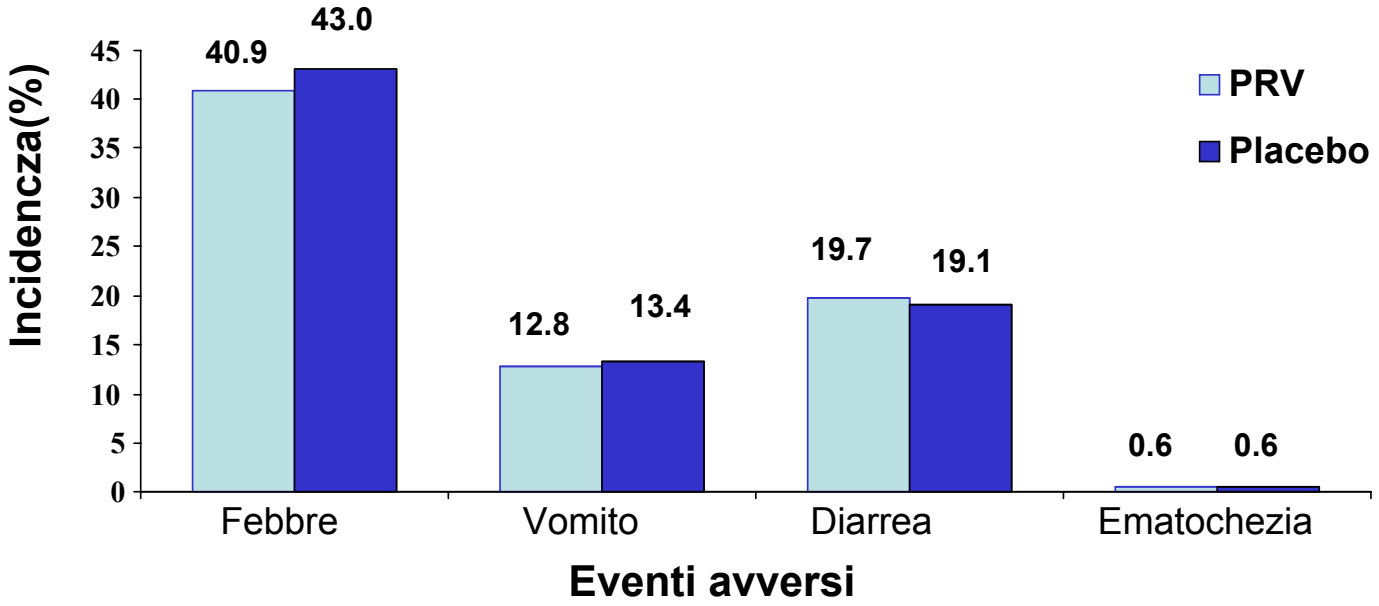
PRV
Sicurezza e tollerabilità nel trial clinico di fase III (>68.000 soggetti)

	Vaccino N=34035	Placebo N=34003
Eventi Avversi Gravi	803 (2.4%)	859 (2.5%)

Vesikari T et al, N Engl J Med, 2006

PRV
Sicurezza e tollerabilità nel trial clinico di fase III (>68.000 soggetti)

- **% di febbre, vomito, diarrea ed ematochezia, entro 42 gg dopo qualsiasi dose, sovrapponibili tra vaccinati e placebo**

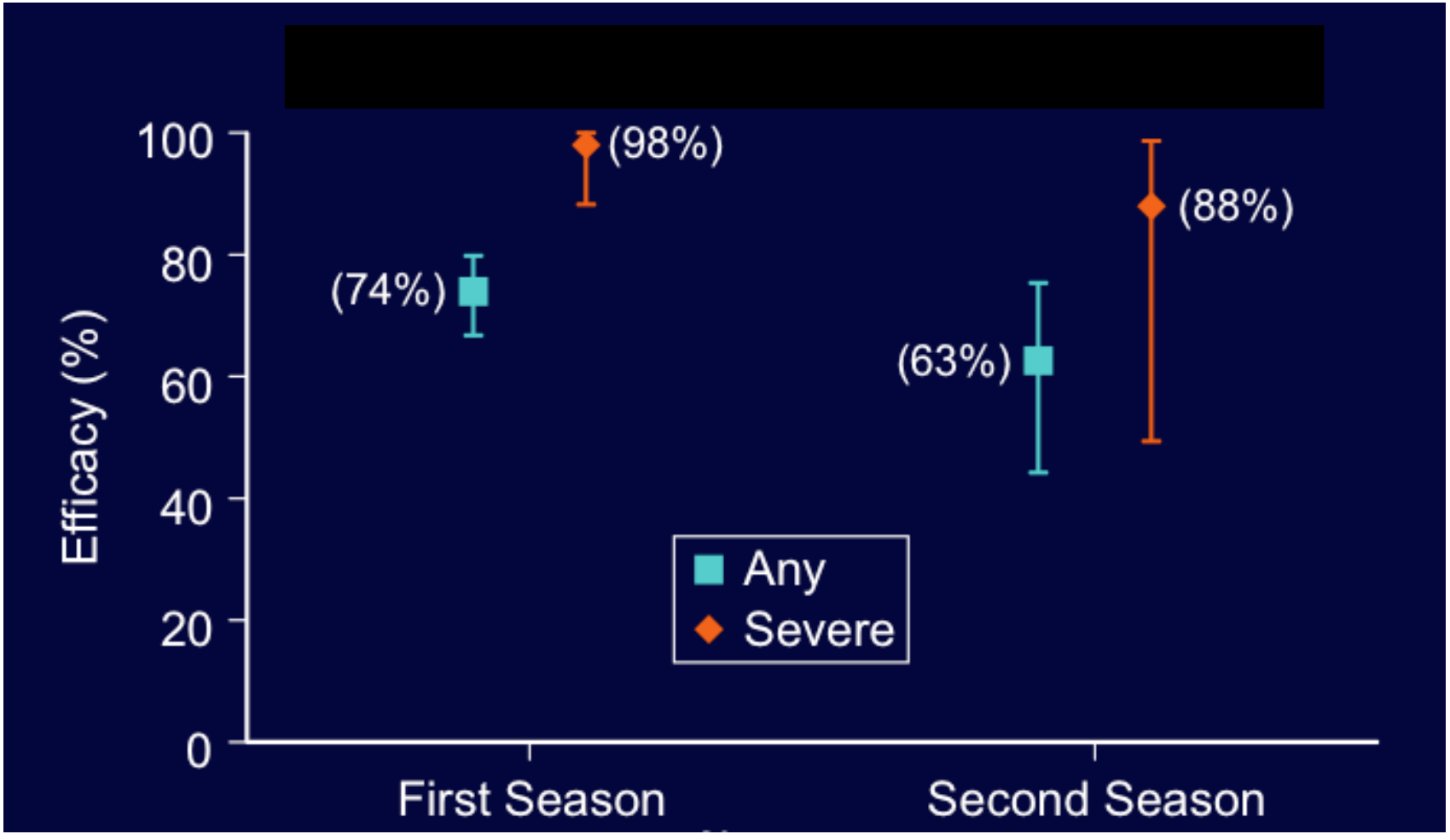


PRV: efficacia vs placebo

- **PRV è efficace nel prevenire RVGE sostenuta da ceppi G1-G4[1]**
  - **74% (95% CI 66.8-79.9) efficacia verso RVGE di qualsiasi severità**
  - **98% (95% CI 83.3-100.0) efficacia verso RVGE severa**

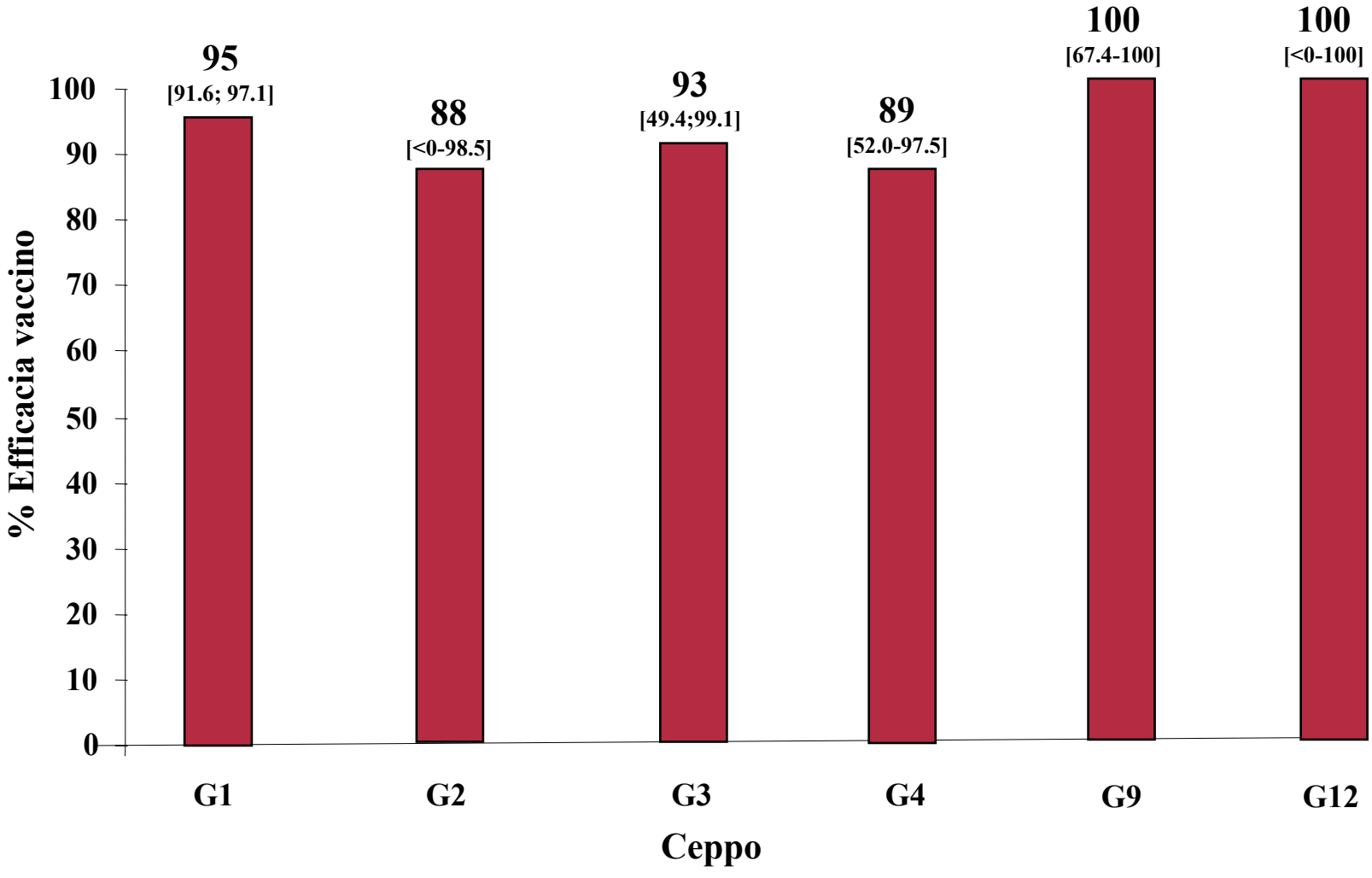
Vesikari et al N Engl J Med 2006;354:23-33.

PRV: efficacia durante la 2a stagione rotavirale post-vaccinazione



Modificata da Vesikari et al., N Engl J Med: 354, 2006

PRV
Riduzione di ospedalizzazioni ed accessi al PS



Vesikari et al N Engl J Med 2006;354:23-33.

PRV

Efficacia nei confronti di ospedalizzazione, accessi al PO e visite ambulatoriali per RVGE G1-4

Type of Health Care Encounter	Number of Cases		% Rate Reduction
	Vaccine	Placebo	
Hospitalizations†	6	138	96
Emerg. Dept. Visits†	13	191	94
Office Visits‡	13	98	86

†N = 34035 vaccinati e 34003 placebo.
‡N = 2834 vaccinati e 2839 placebo.

Modificato da Vesikari et al., N Engl J Med: 354, 2006

PRV
Conclusioni

- **Il vaccino vivo attenuato pentavalente umano-bovino riassortante si è dimostrato efficace, sicuro e ben tollerato nei neonati**
- **3 dosi somministrate a partire dalla 6a settimana hanno il potenziale di prevenire le GE da RV e le ospedalizzazioni**
- **Può essere co-somministrato con gli altri vaccini dell'infanzia: DTPa, HBV, Hib, IPV, Pneumococco coniugato**
- **Licenziato da FDA e d EMEA**
- **Raccomandato dai CDC per l'immunizzazione di routine dei bambini negli USA**

Valutazione dell'efficacia dei vaccini RV

Scala di Vesikari[1]

- Utilizzata da GSK per valutare l'efficacia di Rix4414™
- Scala a 20 punti, con 7 parametri
- Punteggio
  - <7 lieve
  - 7-10 moderato
  - ≥11 severo
- Tutti i parametri sono misurabili

Scala di Clark[2]

- Utilizzata da Sanofi Pasteur MSD per valutare l'efficacia di PRV™
- Scala a 24 punti, con 6 parametri
- Punteggio
  - ≤8 lieve
  - 9-16 moderato
  - ≥17 severo
- Include parametri soggettivi non misurabili

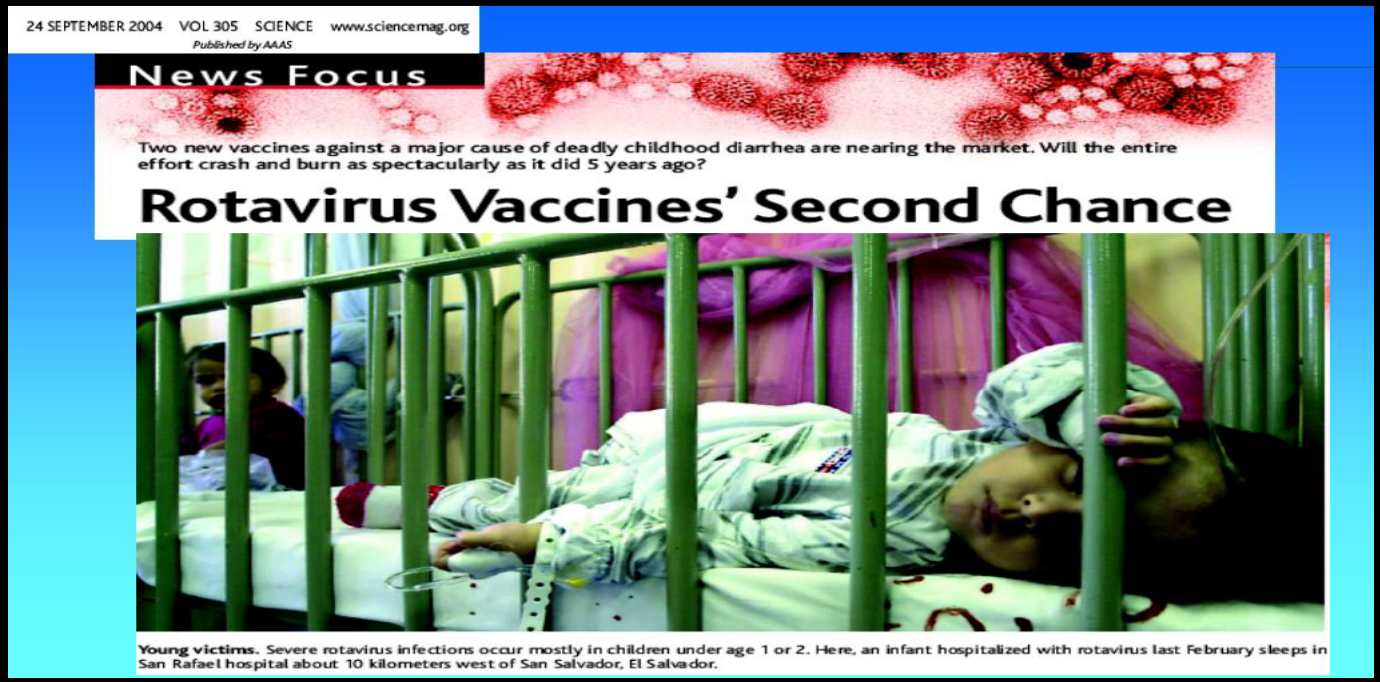
Non è possibile una comparazione dell'efficacia dei vaccini verso le forme severe, in quanto per Rix4414 e PRV sono state utilizzate scale di valutazione differenti

[1]Ruuska T and Vesikari T et al. Scand J Infect Dis 1990;22:259-267; [2]Clark HF et al. J Infect Dis 1998 Sep;158(3):570-87

Conclusioni

- **Lo sviluppo di un vaccino efficace e sicuro contro i rotavirus ha rappresentato e rappresenta una priorità**

- **La malattia sostenuta dai rotavirus può essere prevenuta ricorrendo a vaccini orali vivi**



24 SEPTEMBER 2004 VOL 305 SCIENCE www.sciencemag.org
Published by AAAS

News Focus

Two new vaccines against a major cause of deadly childhood diarrhea are nearing the market. Will the entire effort crash and burn as spectacularly as it did 5 years ago?

Rotavirus Vaccines' Second Chance

Young victims. Severe rotavirus infections occur mostly in children under age 1 or 2. Here, an infant hospitalized with rotavirus last February sleeps in San Rafael hospital about 10 kilometers west of San Salvador, El Salvador.