

Nuove prospettive di prevenzione contro i Rotavirus

G. Gabutti

**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara**

XVII Congresso Nazionale

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

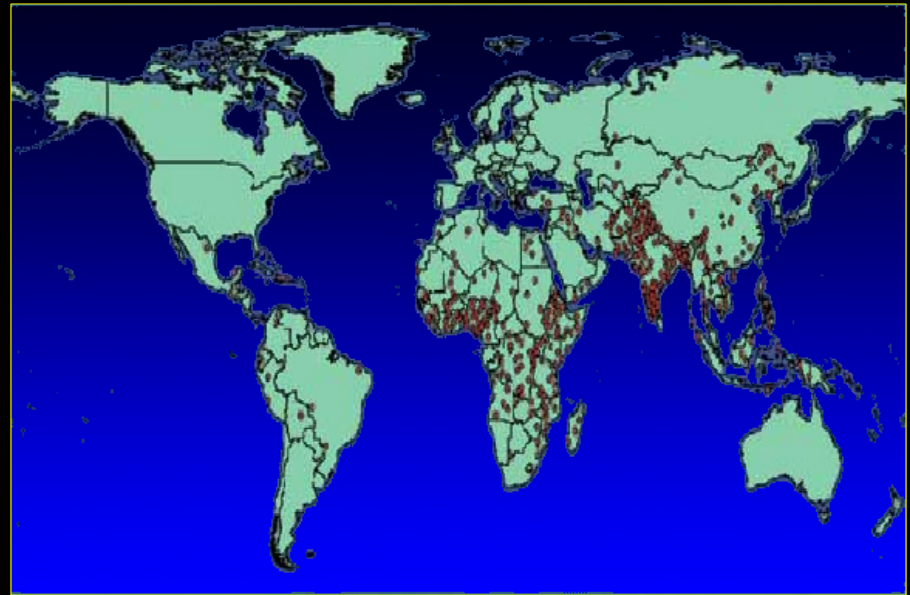
Parma, 25 Novembre 2005

Tavola Rotonda

Le vaccinazioni del III millennio

Epidemiologia

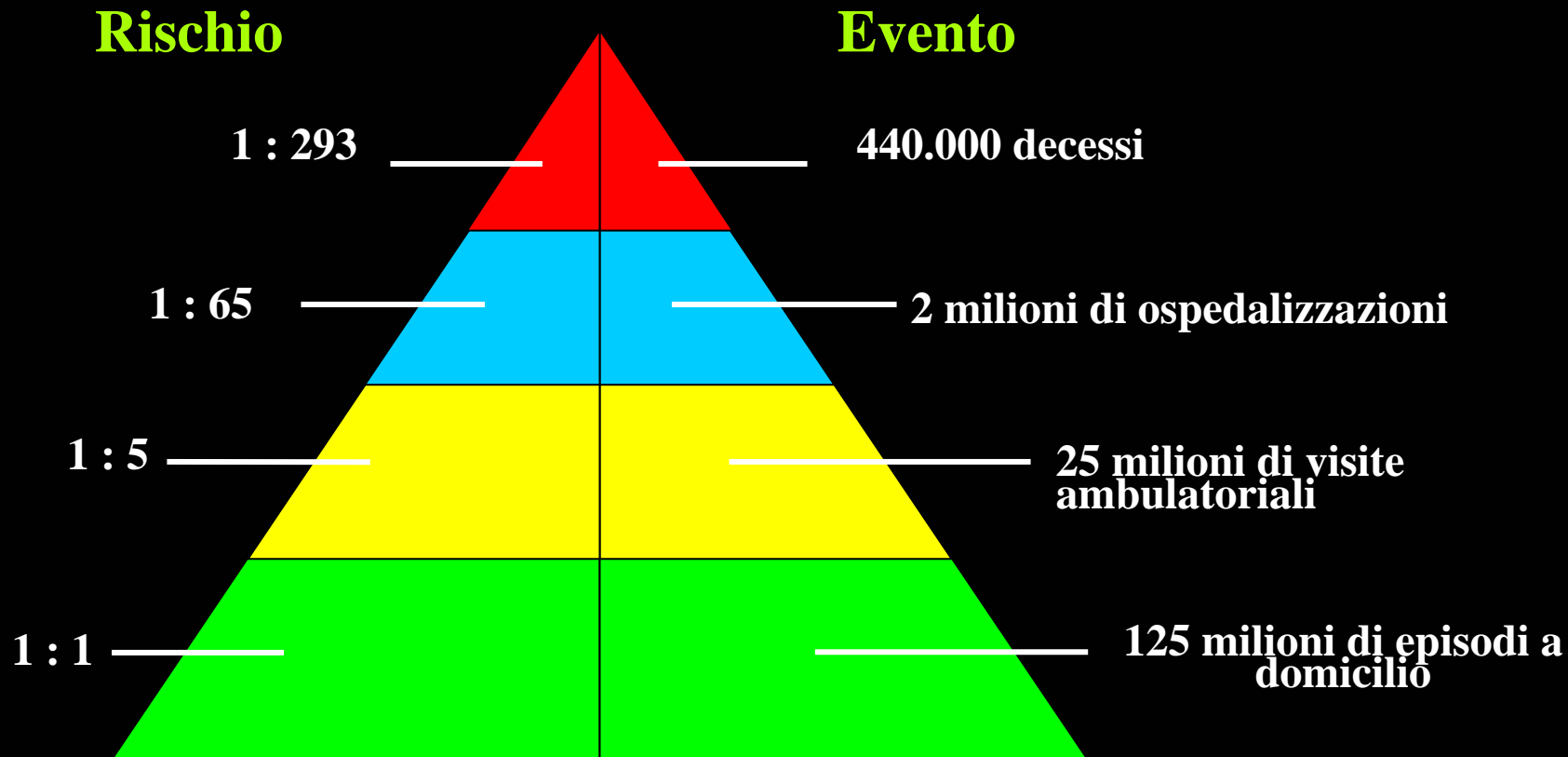
- I Rotavirus sono i principali agenti etiologici della gastroenterite acuta (GE) nei bambini di tutto il mondo
- Globalmente ogni anno causano > 125 milioni di casi di GE acuta infantile
- Ogni anno determinano 440.000 decessi, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo



Distribuzione dei 440.000 decessi da rotavirus stimati ogni anno in bambini <5aa. di età

1 punto = 1000 decessi

Impatto epidemiologico globale stimato



Impatto epidemiologico da RV in Italia



Eventi

10 decessi

8.000 ospedalizzazioni

90.000 visite
ambulatoriali

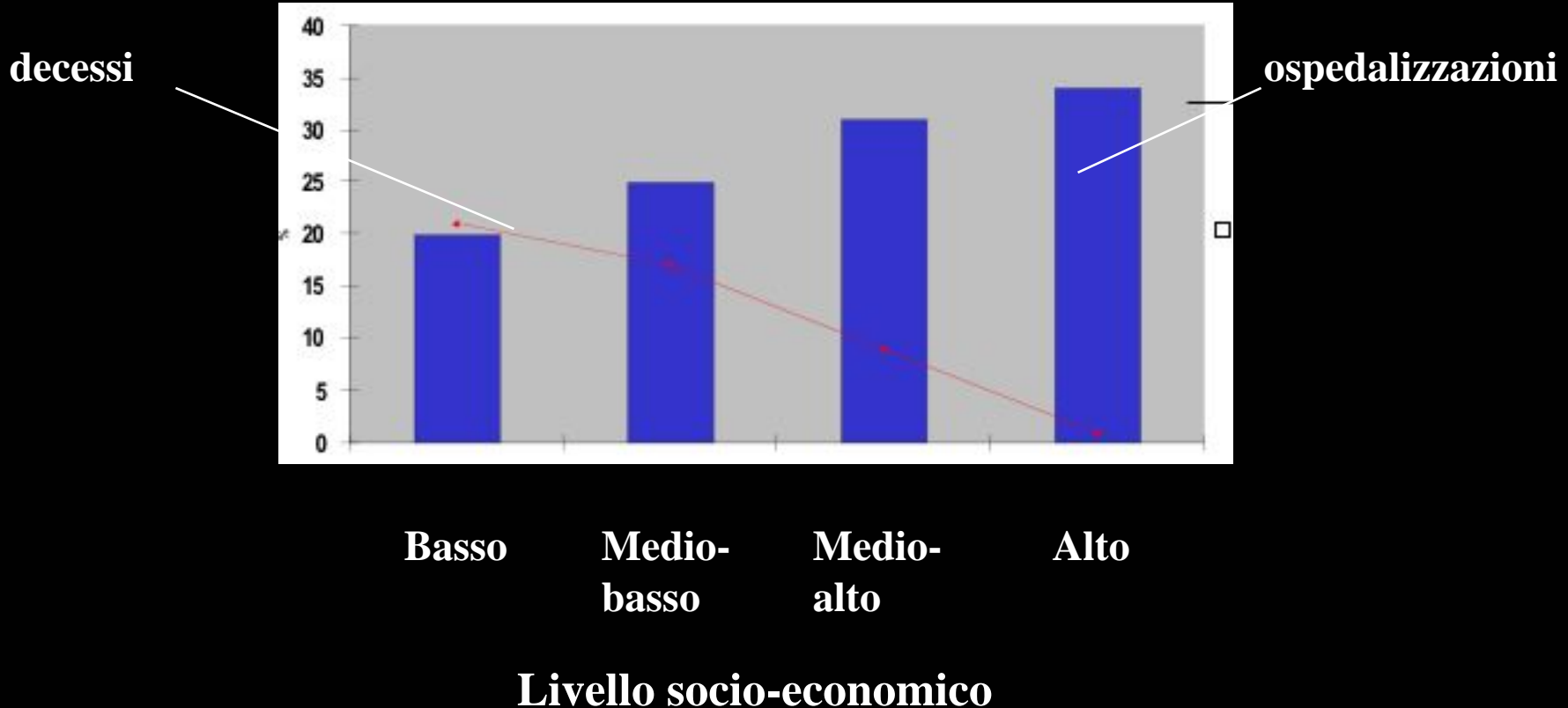
350.000 episodi a
domicilio

Epidemiologia Italiana

- 26.6% di tutte le GE pediatriche ospedalizzate (range 18%-38%)
- 3/1000 ricoverati sono GE da RV
- Durante i mesi epidemici il 38%-43% delle GE virali sono da RV

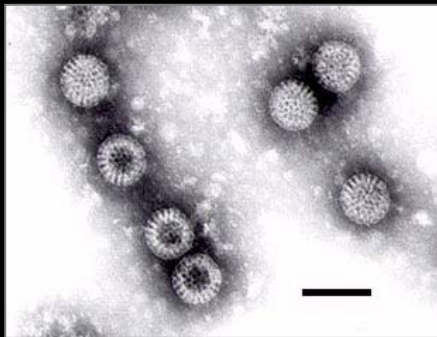
Rotavirus GE

Impatto epidemiologico nei Paesi industrializzati ed in via di sviluppo



Modalità di trasmissione

- **Principale: Feco-orale**
- **Altre possibili modalità:**
 - **Secrezioni respiratorie (droplets)**
 - **Contatto persona-persona (mani)**
 - **Superfici ambientali contaminate**
- **La trasmissione avviene indipendentemente dal livello igienico-sanitario**



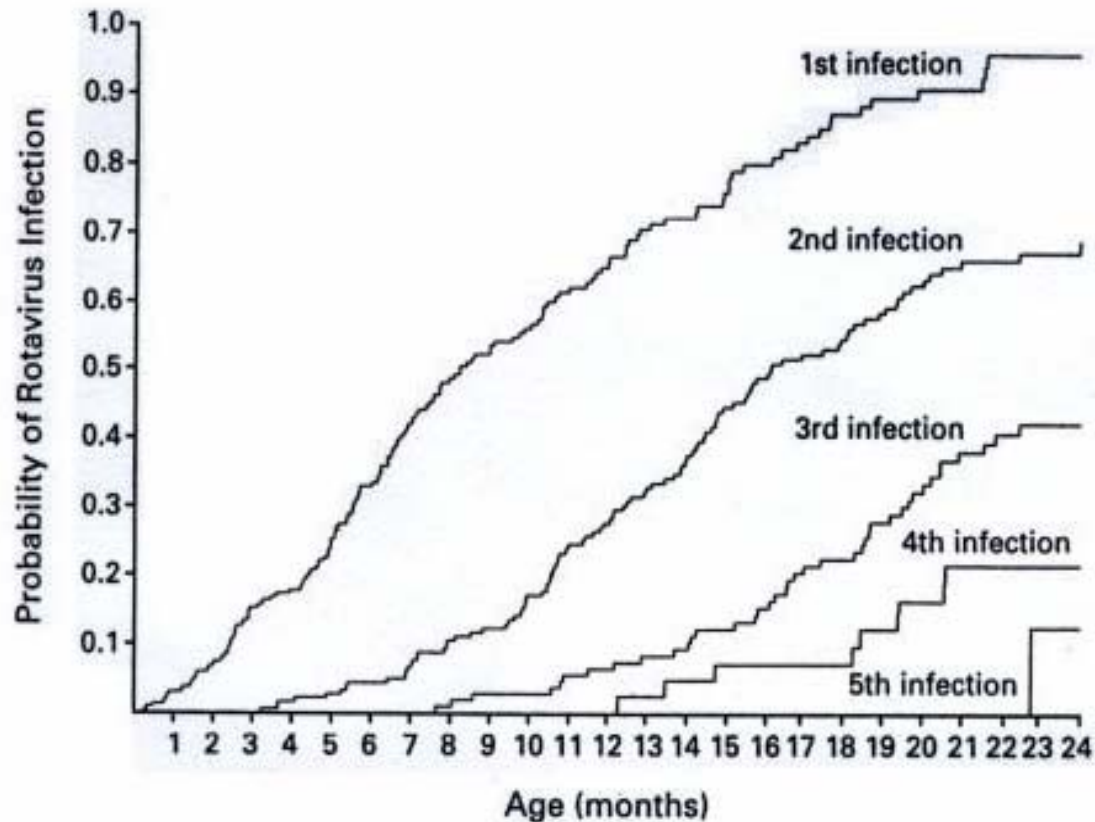
- **Contagiosità elevata**
- **Dose minima infettante bassa: 10 PFU/m**
- **Elevata concentrazione nelle feci: $>10^{10}$ virioni/g**
- **Eliminazione prolungata (8-10 gg)**
- **Elevata resistenza su mani, superfici, acqua**

Epidemiologia

Punti chiave

	Paesi in via di sviluppo	Paesi sviluppati
Incidenza	Praticamente universale	Praticamente universale
Età della prima infezione clinicamente rilevante	Bassa <1 aa di età	Più elevata 6 mesi–2 aa
Stagionalità	Poco marcata	Inverno
Sierotipi	G1–G4 ma anche sierotipi inusuali	G1–G4
Costi	Spesso non definiti	Alti
Mortalità	Elevata:: 440.000 decessi/aa	Bassa : <1.000 decessi/aa

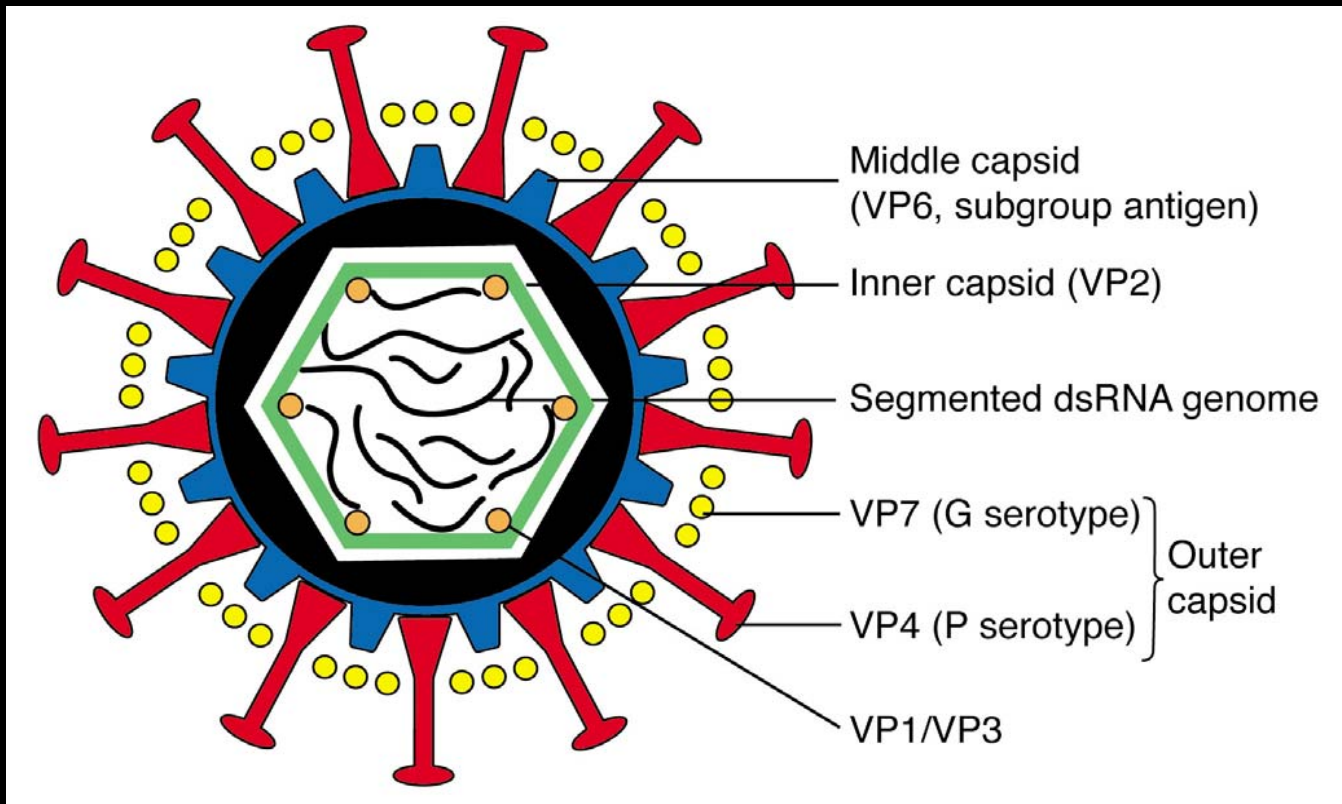
Incidenza delle infezioni da Rotavirus nei primi due anni di vita



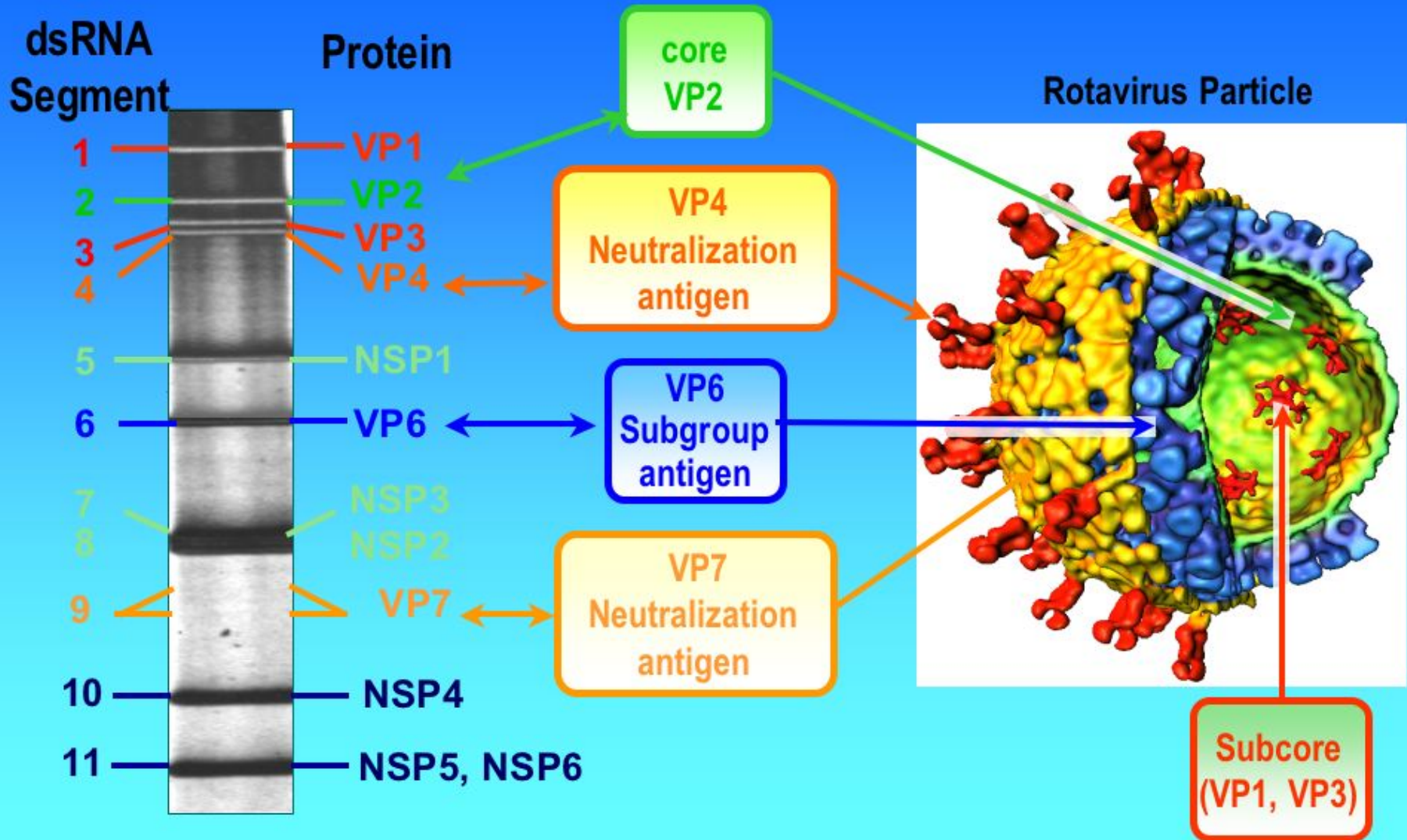
Caratteristiche generali dei Rotavirus

- **Virus ad RNA segmentato**
- **Numerosi ceppi negli animali e nell'uomo**
- **Possibilità di riassortamento genetico in natura (animale + uomo)**
- **Serbatoio: umano (per i ceppi umani)**
- **Nessuna identificazione di una consistente trasmissione degli animali all'uomo**

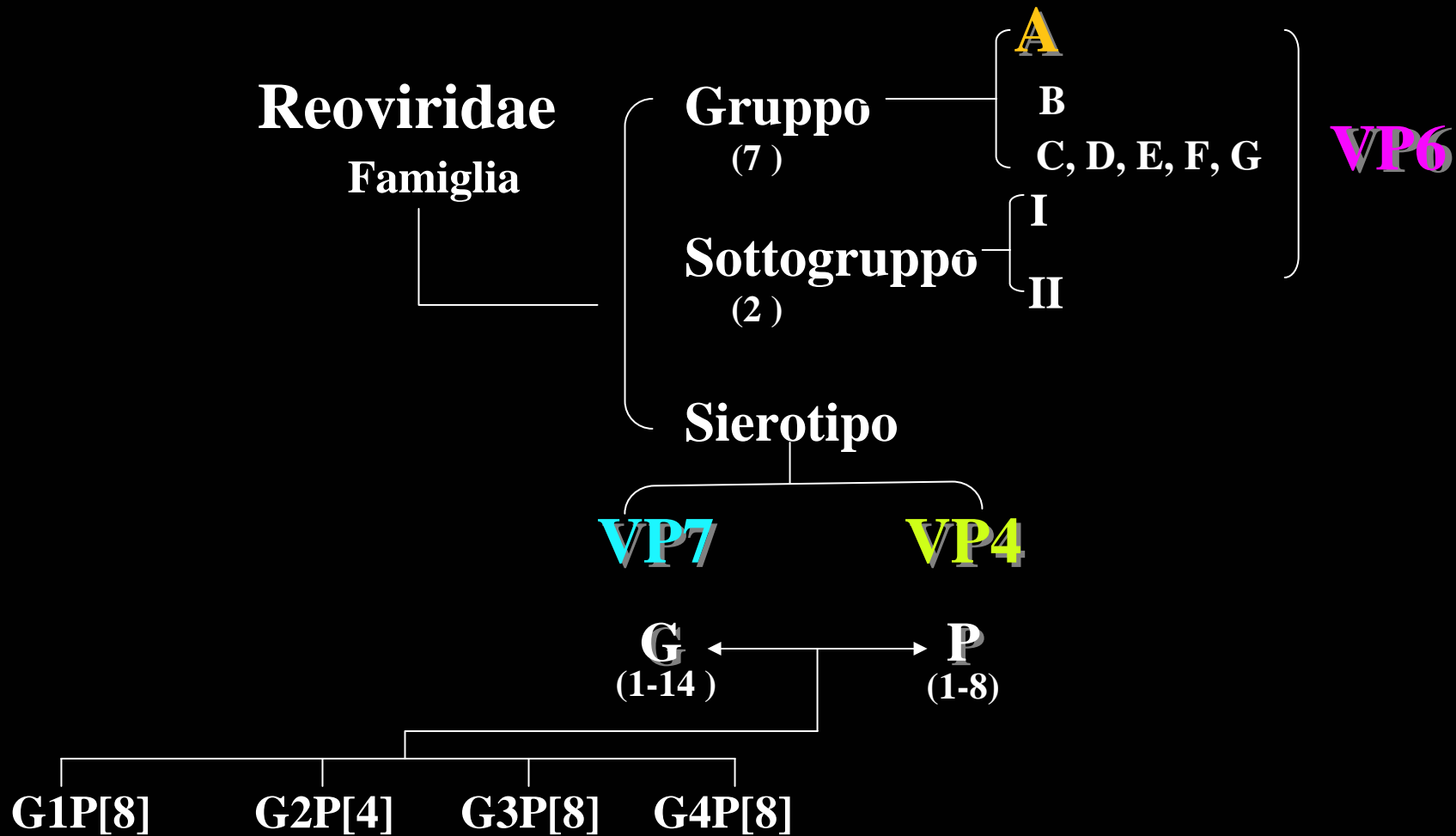
Il Virus



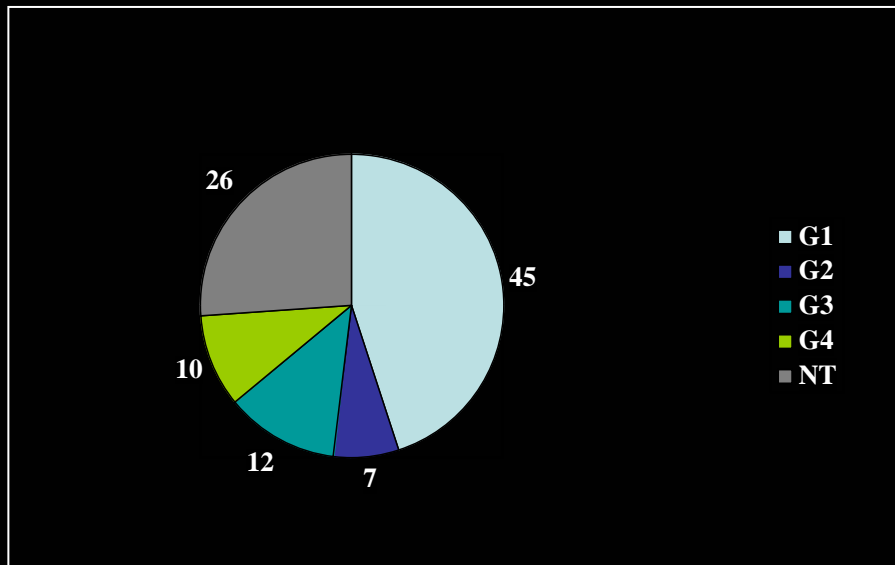
Rotavirus: segmented RNA virus with a wheel shape: "rota"



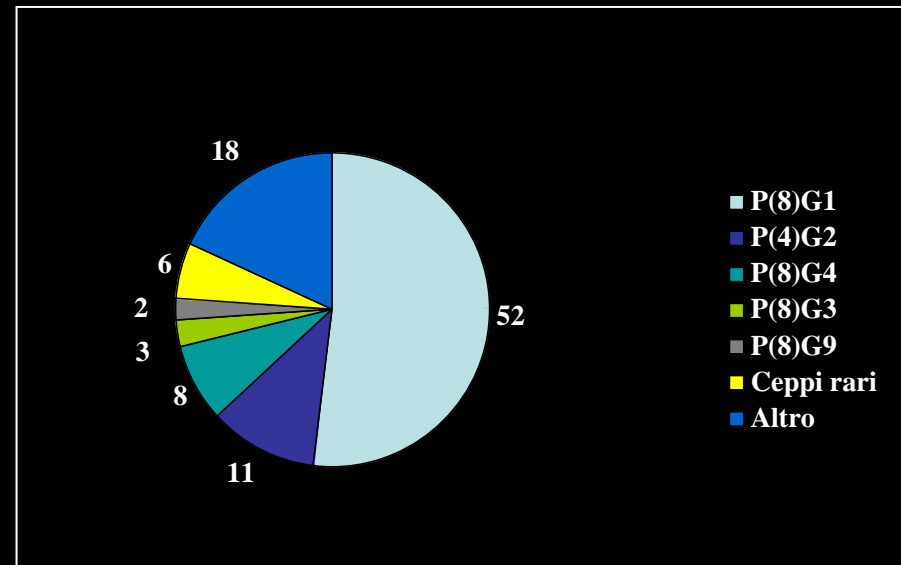
Il Virus



Distribuzione mondiale dei diversi sierotipi G e P



Sierotipi G, 1990



Tipi P e G, 1994-2003

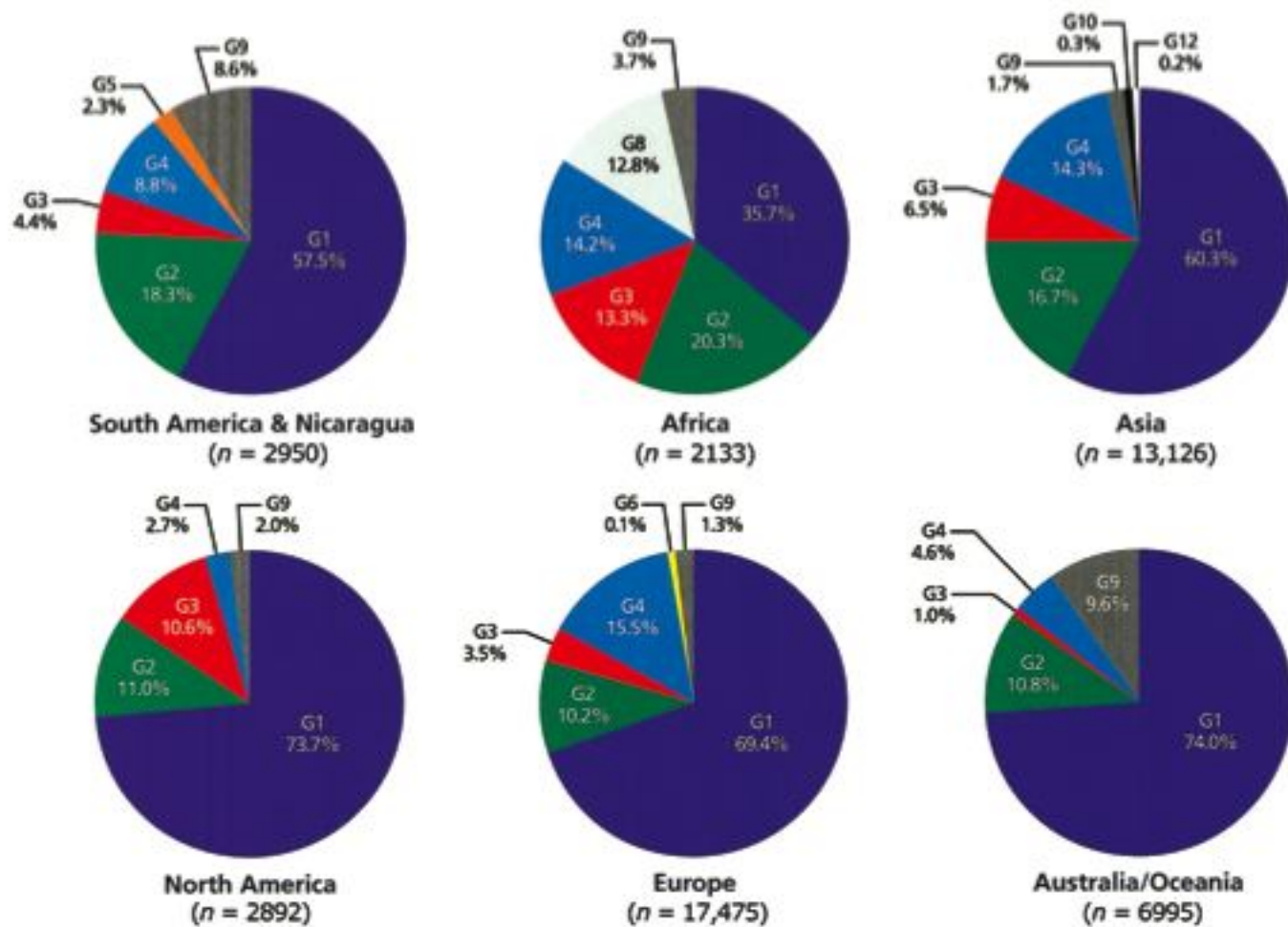


Figure 2. Distribution of human group A rotavirus G serotypes among strains ($N = 45,571$) collected during 1973–2003. Adapted from Santos and Hoshino [40].

Immunità naturale

- **La maggior parte dei bambini sono infettati più di una volta**
- **Le prime infezioni risultano generalmente più severe**
- **Infezioni ripetute sostenute dallo stesso ceppo sono generalmente rare**
- **Correlati immunitari di protezione non completamente definiti:**
 - **Ruolo degli Ab sierici e mucosali**
 - **Ruolo di altri effettori (cellule NK, linfociti T, citochine, ecc)**

Protezione fornita dall'infezione naturale

- **L'infezione naturale attenua la severità delle infezioni successive**
 - **I bambini diventano immuni dopo 1–3 infezioni**
- **2 infezioni conferiscono virtualmente il 100% di protezione contro le diarree moderate/severe da rotavirus, indipendentemente dal sierotipo**
 - **L'immunità produce una guarigione accelerata da una infezione successiva**
 - **Non protegge da una re-infezione o da una forma lieve di malattia**
- **Gli attacchi di diarrea sono di volta in volta sempre meno severi**

Rotavirus

Sviluppo del vaccino

- **I RV sono patogeni intestinali**
 - **Non danno una malattia sistemica**
 - **Richiedono un approccio immunologico particolare (vaccino orale)**
- **Le due proteine strutturali VP7 (G protein) e VP4 (P protein) inducono la produzione di Ab neutralizzanti**
- **IgA fecali e salivari RV-specifiche, IgG ed IgA sieriche e risposta cellulo-mediata sono espressione dell'infezione naturale e della malattia**

Obiettivi della vaccinazione anti-rotavirus

- **Mimare la risposta immune conseguente all'infezione naturale per:**
 - **Proteggere contro le forme di malattia moderate/severe**
 - **Prevenire le ospedalizzazioni e le morti**
 - **Attenuare la severità e la durata di malattia**
 - **Ridurre la morbilità e i costi socio-economici**

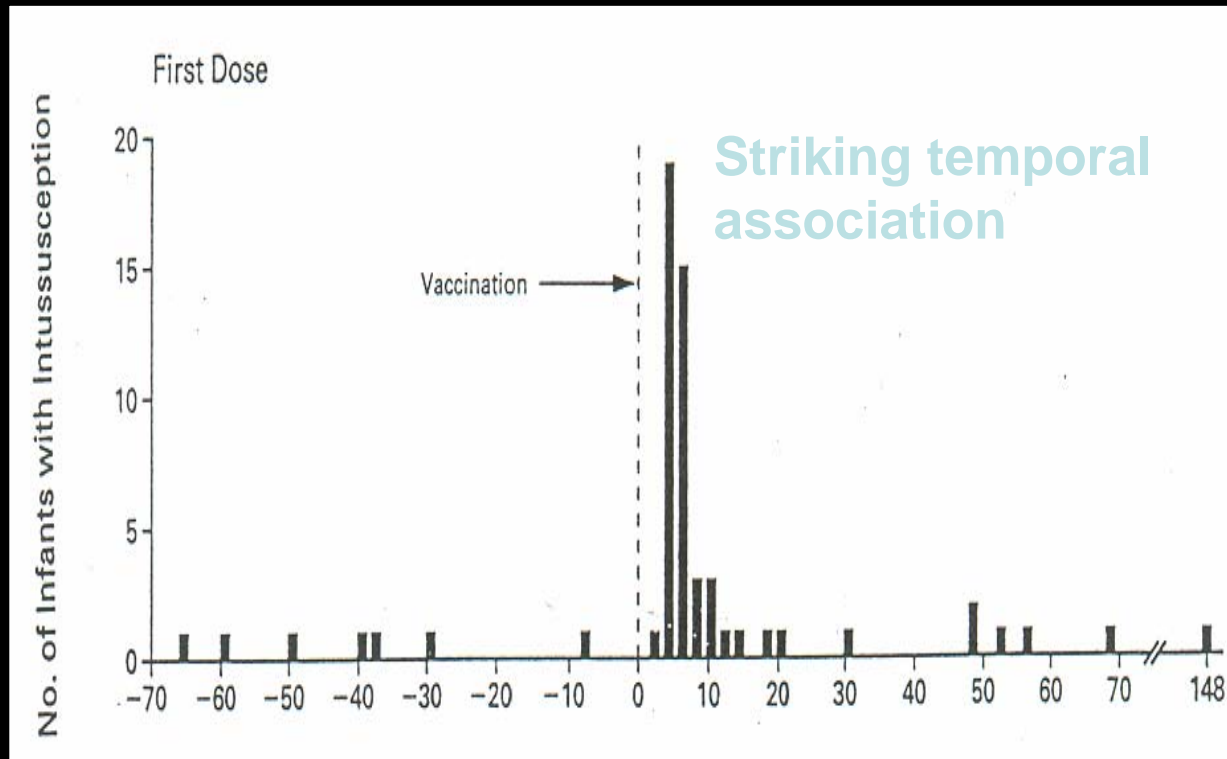
Vaccino anti-Rotavirus

Dati storici

- **Lo sviluppo di vaccini contro il rotavirus è cominciato negli anni '70**
- **Vaccino vivo orale (RIT 4237) di origine bovina utilizzato negli anni '80 in Finlandia**
- **Il primo vaccino anti-rotavirus fu commercializzato negli USA nel 1998:**
 - **Rotashield®**
 - **Vaccino tetravalente derivato da scimmie Rhesus (RRV-TV)**
 - **Ritirato nel 1999 a causa di un aumento di casi di intussuscezione (IS) dopo vaccinazione**

Rotashield

Associazione temporale



Perchè l'intussuscezione deve essere studiata durante lo sviluppo dei vaccini anti-rotavirus?

- **Dimostrato evento avverso grave dopo vaccinazione con Rotashield**
 - **Rischio relativo (1/10.000 dosi) considerato troppo alto**
- **Potrebbe essere un evento avverso osservabile dopo altri vaccini anti-rotavirus?**
- **Necessità di condurre studi clinici controllati con campione molto ampio per verificare la non associazione della vaccinazione con l'intussuscezione**

Rotavirus Vaccines: Targeting the Developing World

Roger I. Glass,¹ Joseph S. Bresee,¹ Reina Turcios,¹ Thea K. Fischer,¹ Umesh D. Parashar,¹ and A. Duncan Steele²

¹Viral Gastroenteritis Section, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Initiative for Vaccine Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland

S160 • JID 2005:192 (Suppl 1) •

Vaccino	Produttore	Genotipo	Fase sperimentale	Efficacia
Rota Teq	Merck	Pentavalente reassortante umano-bovino	3	In valutazione
Rotarix	GSK	Monovalente umano attenuato	3	90% in Venezuela, Brasile e Messico
LLR	Lanzhou Inst China	LLR	Licenziato in Cina	Ignota
RV3	Univ Melbourne e Bio Farma	Monovalente umano neonatale	2	ND
UK reassortante	NIH	Tetravalente reassortante umano-bovino	2	In valutazione
Neonatale Indiano	Bharat Biotec	Ceppi neonatali	1	ND
Rhesus tetravalente	NIH BIOVIRx	Tetravalente reassortante umano-rhesus	Licenziato da FDA ma non prodotto	>90% in Usa e 70% in Venezuela

Rotarix

Ceppo di rotavirus umano attenuato, RIX4414

- **Virus vivo, attenuato**
- **Monovalente G1P1A[P8]**
- **Per via orale, con tampone di CaCO_3**
- **2 dosi a partire dalle 6-12 settimane di età, ad 1-2 mesi di intervallo**
- **Vaccino liofilizzato da ricostituire, conservato in frigorifero a 2-8°C**

Razionale del vaccino con ceppo umano

- **Ampia protezione**
 - **G1P[8]**
 - **Protezione crociata: perchè il genoma umano condivide la maggior parte dei geni con tutti i sierotipi di RV (ad esempio il fenotipo P[8] condiviso con G₃, G₄, G₉, ecc.)**
- **Protezione rapida**
 - **Prima dell'inizio della malattia (entro i 4-6 mesi)**
 - **Schedula a 2 dosi, per via orale**

Studi di fase I – II

- **Totale >7.000 soggetti arruolati**
- **In diversi paesi: Finlandia, Belgio, Germania, USA, Canada, Brasile, Messico, Venezuela, Bangladesh, Singapore, Sud Africa, Costa Rica, Panama**
- **Schedule utilizzate: 2–4, 3–4 mesi; 6–10, 10–14 settimane**
- **Studi di efficacia condotti in Finlandia ed America Latina (Brasile, Messico e Venezuela)**
- **Vaccini somministrati: DTP_w, DTP_a, HBV, Hib, PnC, IPV, OPV**

Dati di efficacia del vaccino RIX4414

- **Studio Finlandese**

- prima stagione epidemica (ceppo circolante G1 in > 92% dei casi)
 - 73% contro qualsiasi gastroenterite (GE) da RV
 - 90% contro le forme severe di GE da RV
- due stagioni consecutive
 - 72% contro qualsiasi GE da RV
 - 85% contro le forme severe di GE da RV

- **Studio in America Latina**

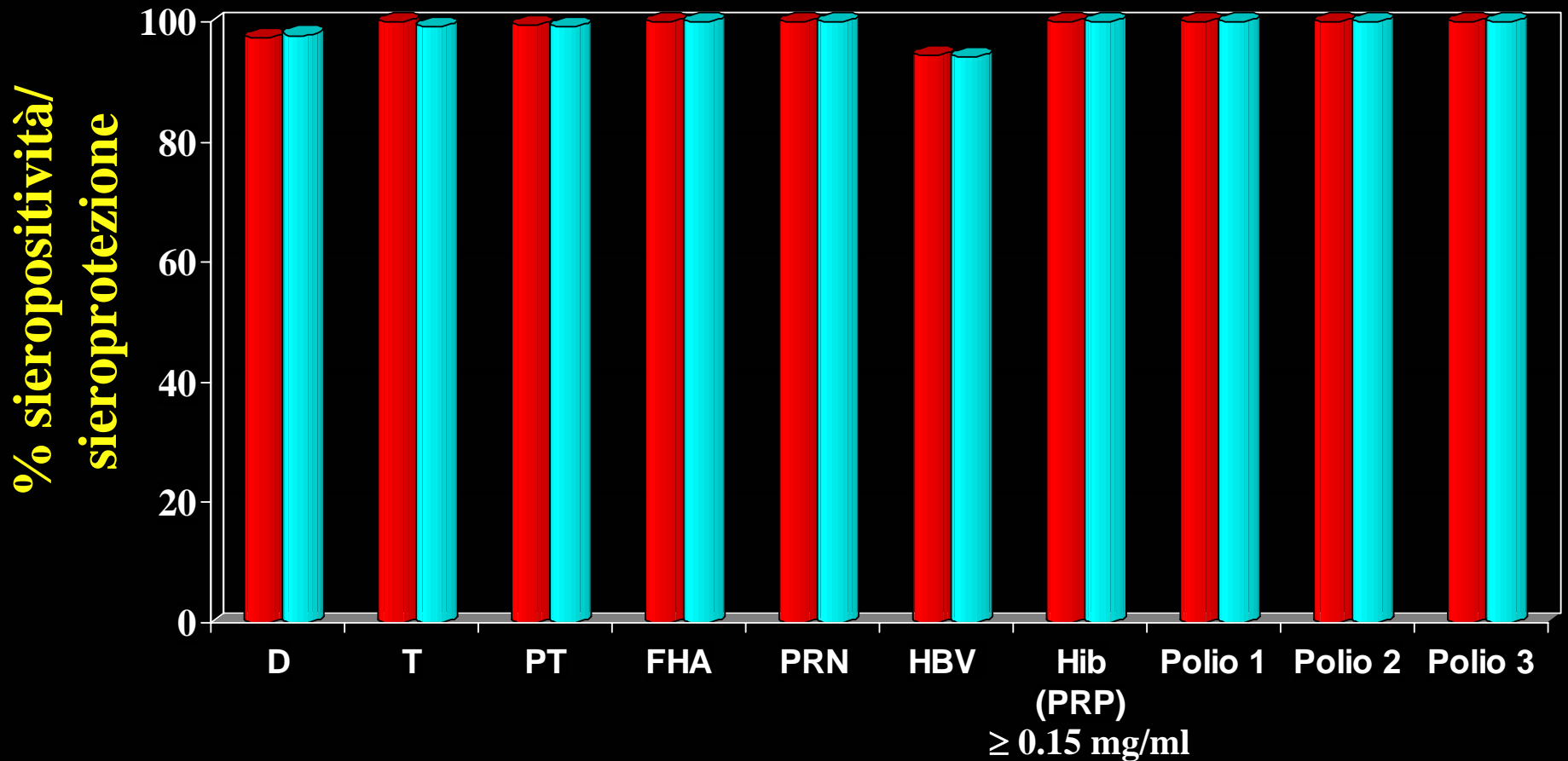
- ceppi circolanti G1 e non G1, in particolare G9
- efficacia simile durante il primo anno di osservazione
 - 70% contro qualsiasi GE da RV
 - 86% contro le forme severe di GE da RV

- **83% efficacia contro le forme severe di GE da RV causate da sierotipi non-G1**

RIX4414 - studio 007 in Singapore - Effetto sui vaccini co-somministrati

Immunogenicità dei vaccini co-somministrati: % SP/SC un mese post-dose 3 di DTPa-IPV/Hib (+ HBV somministrato a 0, 1, 5 mesi)

■ HRV tutti i dosaggi (N \cong 440) ■ Placebo (N \cong 150)



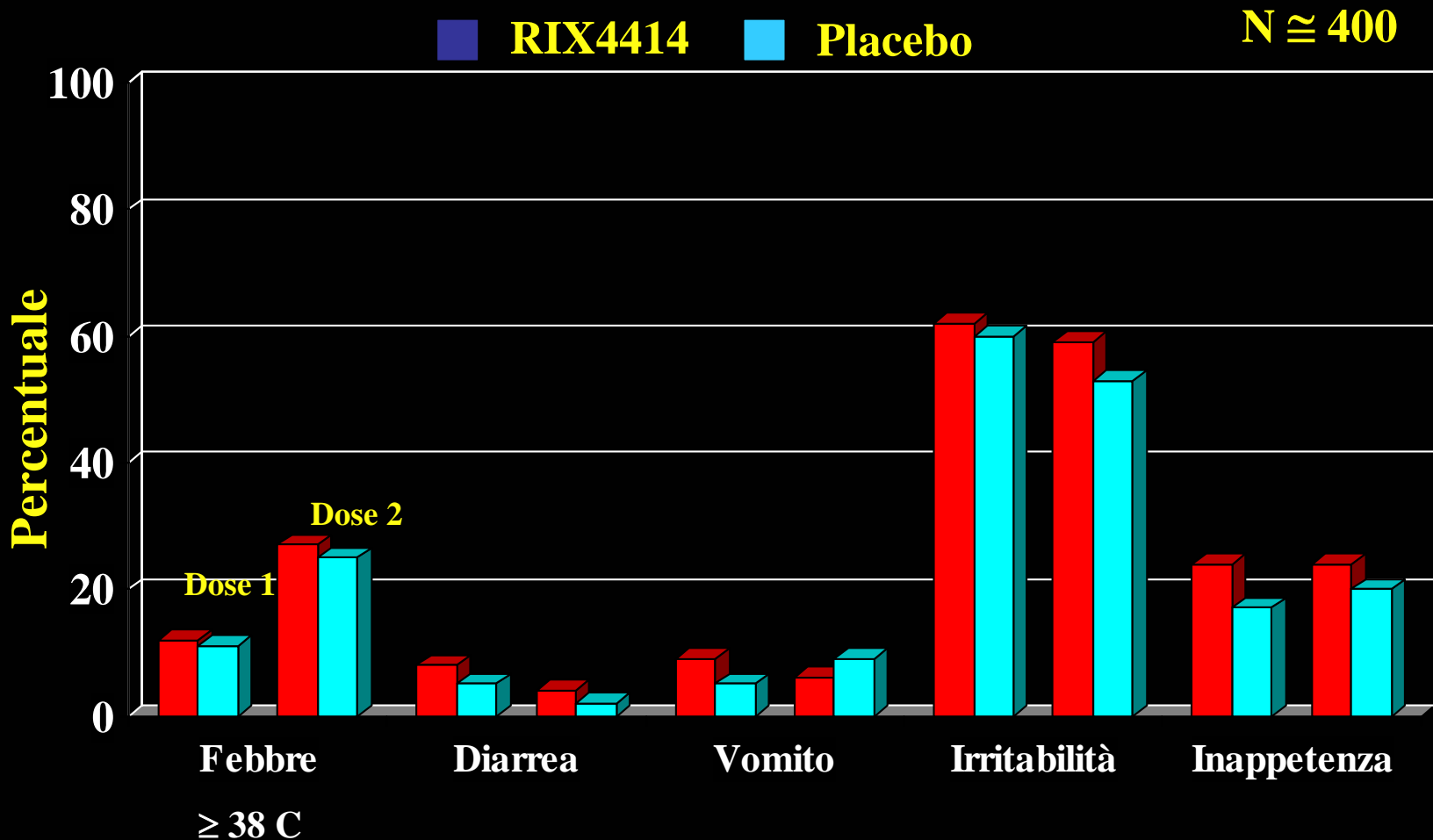
Reattogenicità

Valutazione fatta su >7.000 soggetti e >10.000 dosi di RIX4414 somministrati

- **Il vaccino è ben tollerato**
- **Non si osserva differenza (in tutti gli studi) in termini di:**
 - **incidenza di sintomi sollecitati**
 - **eventi avversi osservati rispetto a placebo**
- **Nessun aumento di reattogenicità osservato dalla dose 1 alla dose 2 o per concentrazioni virali maggiori**

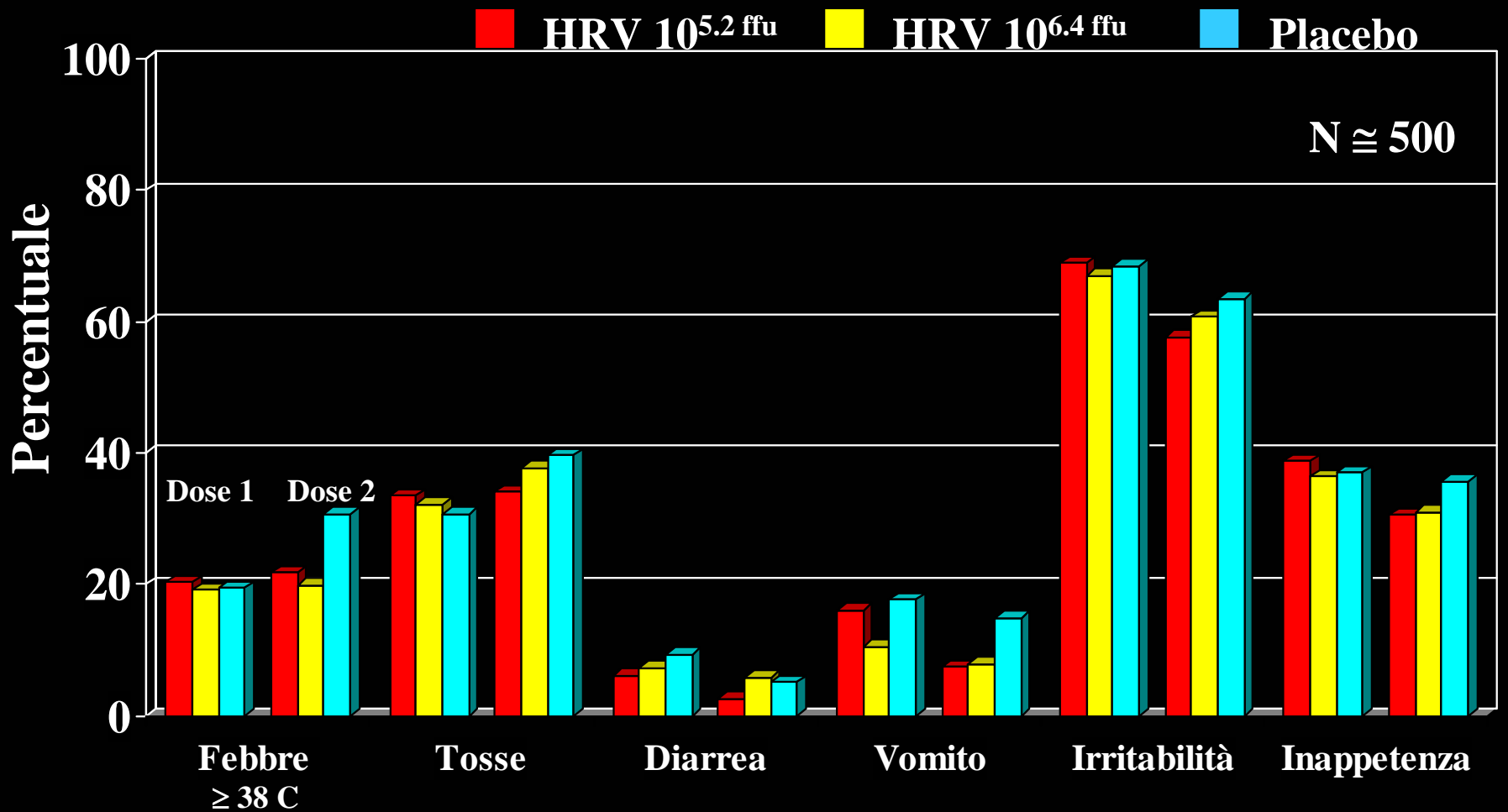
RIX4414, studio 004 Finlandia- Reattogenicità

Sintomi sollecitati segnalati entro 15 giorni dopo la dose 1 e dopo la dose 2, senza vaccini co-somministrati



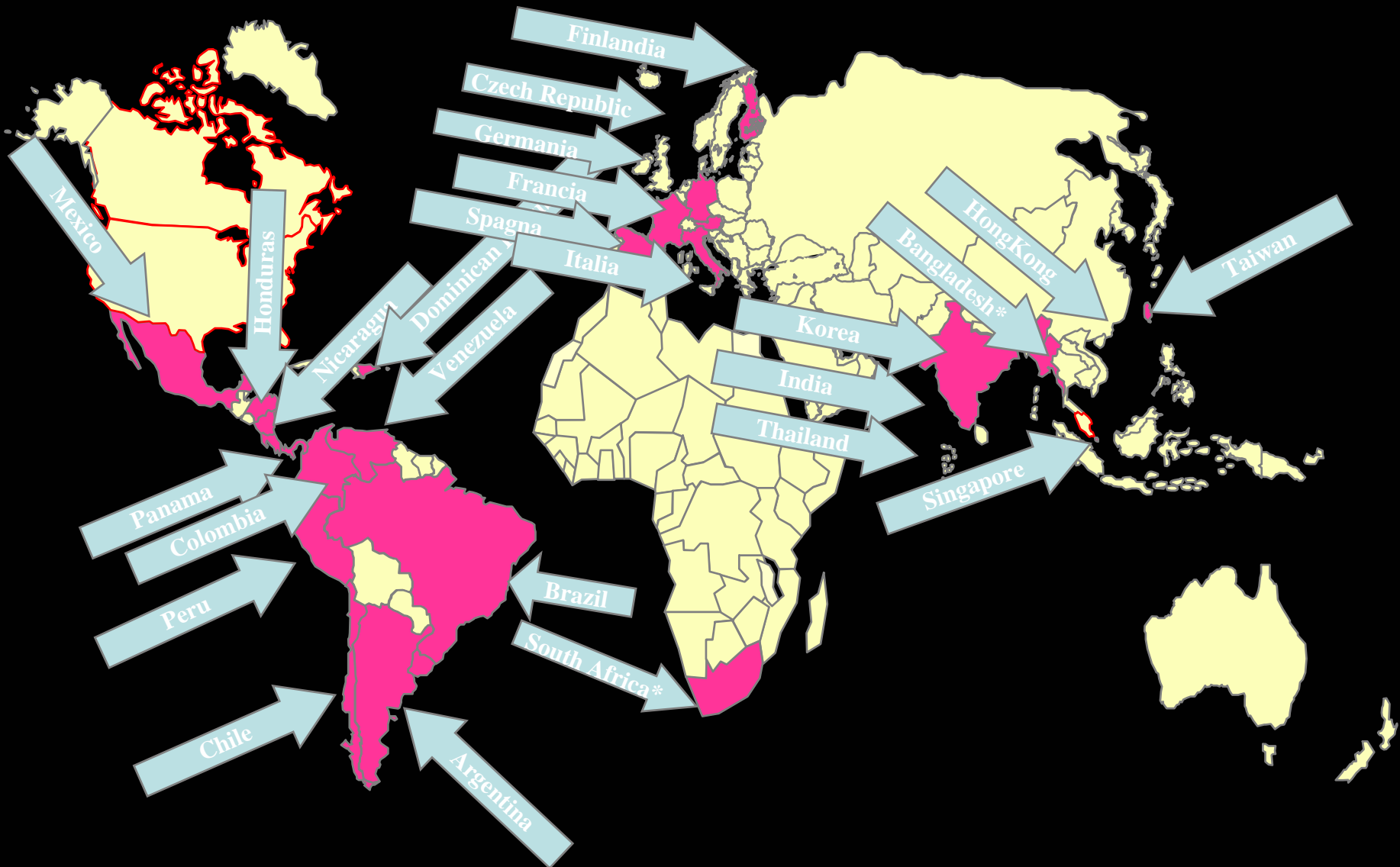
RIX4414 - studio 005 in USA e Canada - Reattogenicità

Sintomi sollecitati registrati entro 15 giorni dopo la vaccinazione, vaccini DTPa-IPV/Hib e PnC co-somministrati



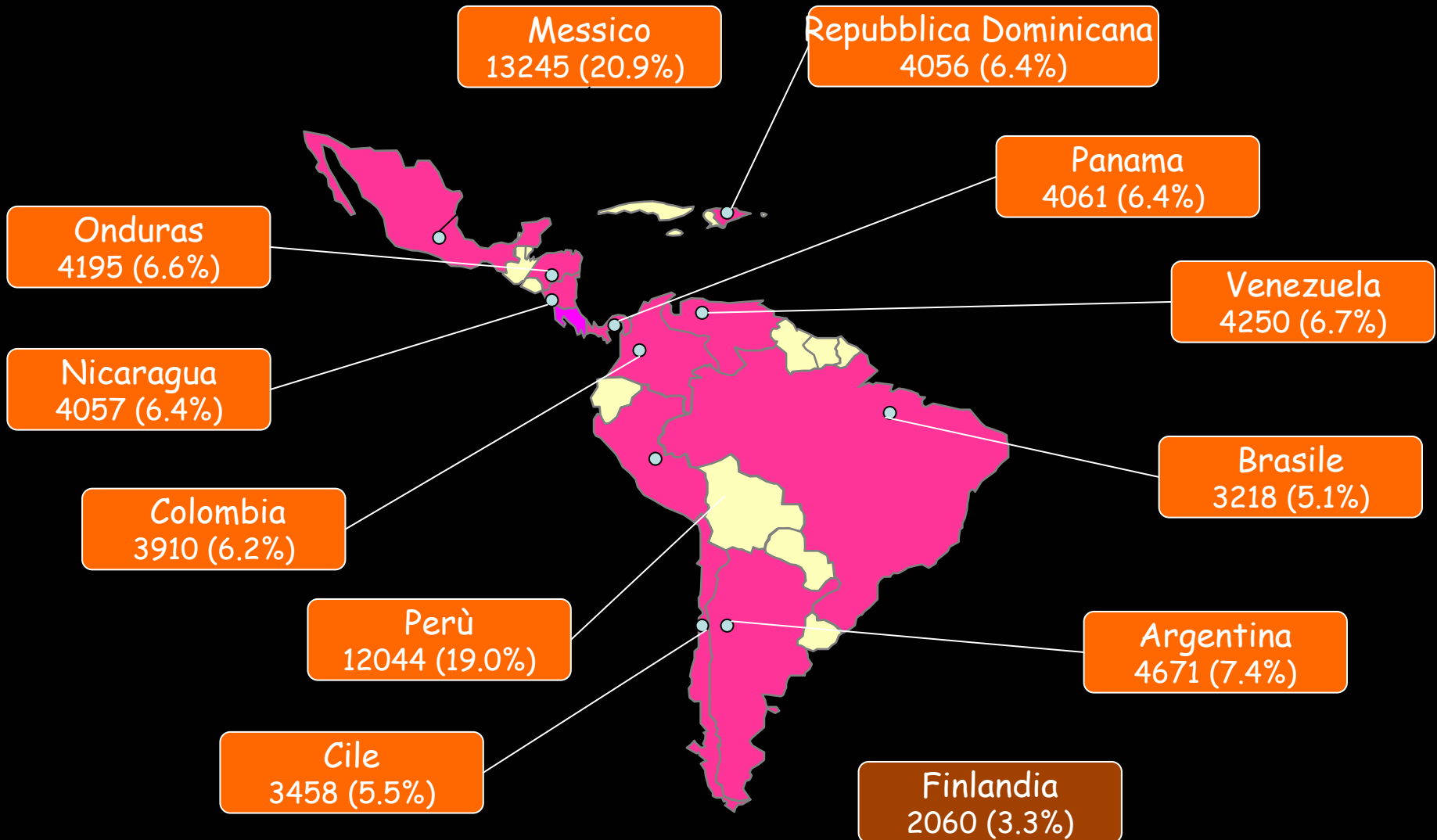
ffu=foci forming units

Studi di fase 3 in corso, > 70.000 bambini arruolati



Latina America e Finlandia (studio 023)

18 centri in 12 Paesi



Studio 023, di fase III, fondamentale per valutare sicurezza ed efficacia

Obiettivo primario:

Valutare sicurezza e rischio di intussuscezione

n = > 63.000 neonati

**Valutazione di efficacia dopo un anno
di follow-up**

n = >20.000 neonati

Risultati studio 023

Casi accertati di IS verificatisi entro 31 giorni dopo
la dose 1 o la dose 2 (N= 63.000)

	Placebo	RIX4414
Totale nel "periodo a rischio"	7	6
< 30 giorni post dose 1	2	1
< 30 giorni post dose 2	5	5

Rischio Relativo 0.85 (0.30; 2.42) $p=0.776$

Risultati studio 023

Casi accertati di IS da 31 gg dopo la dose 1 o la dose 2 fino alla fine del fw-up (2–3 mesi postdose 2) e casi di IS totali

N = 63.000

RIX 4414

Vaccine

Placebo

> 30 giorni fino alla fine del fw/up (post dose 1 o 2)

3

9

Casi di IS totali

(post dose 1 o 2 fino alla fine del fw/up)

9

16

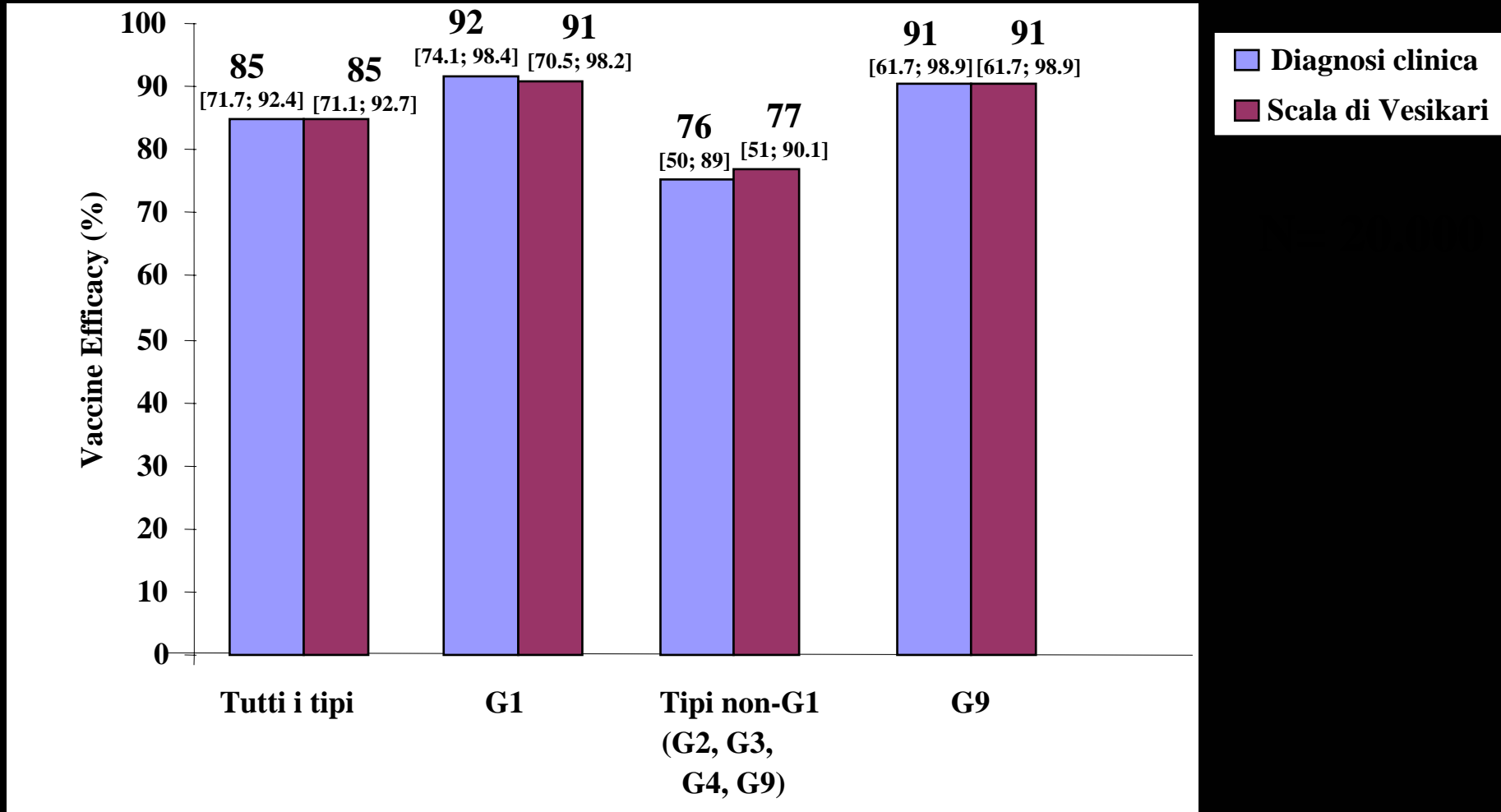
Rischio Relativo 0.56 (0.25; 1.24) $p=0.159$

Differenza di rischio -2.23/10.000 (-.5.70;0.94)

Risultati 023

Efficacia del vaccino contro episodi severi di GE da RV per principali sierotipi

(da 14 giorni post-dose 2 fino a 12 mesi di età - ATP efficacia per protocollo)



Conclusioni

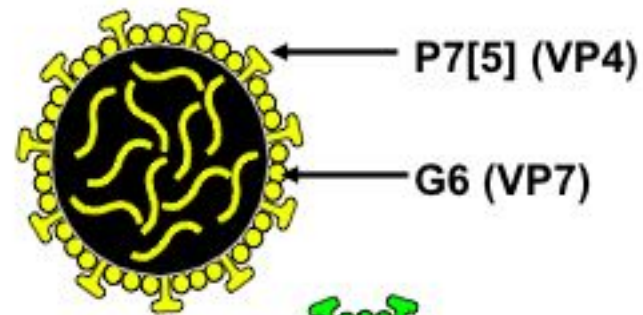
- **Il vaccino anti-rotavirus con ceppo umano attenuato, RIX4414, si è dimostrato efficace verso i sierotipi G1 e non G1, sicuro e ben tollerato nei neonati**
- **2 dosi somministrate entro i 4-6 mesi di vita hanno il potenziale di prevenire oltre l'85% delle GE da RV severe e le ospedalizzazioni**
- **E' stato registrato in Messico nel 2004 ed altri 10 paesi dell'America Latina nel 2005, sarà presto disponibile anche in Europa ed in Asia**

RotaTeq



- **Vaccino vivo, pentavalente, attenuato**
 - 5 reassortanti umani-bovini
 - 7 antigeni (G1,G2,G3,G4, G6,P1,P7)
- **Vaccino orale, liquido, non richiede neutralizzazione dell'acidità gastrica (alimentazione o buffer)**
- **Schedula**
 - 3 dosi a partire dal 2° mese di età, intervallate a 1-2 mesi
- **Indicazioni**
 - Prevenzione della gastroenterite sostenuta dai sierotipi presenti nel vaccino in neonati a partire dalle 6 settimane di vita

Bovine (WC3) Rotavirus



G1,P1 Human (WI79) Rotavirus



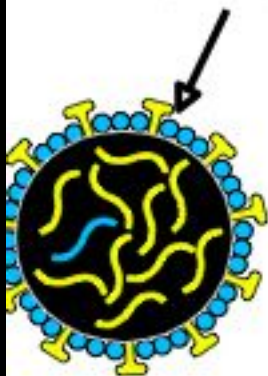
G2 Human (SC2) Rotavirus



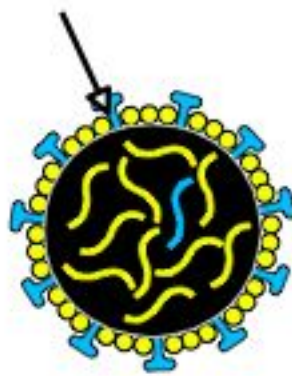
G3 Human (WI78) Rotavirus



G4 Human (BrB) Rotavirus



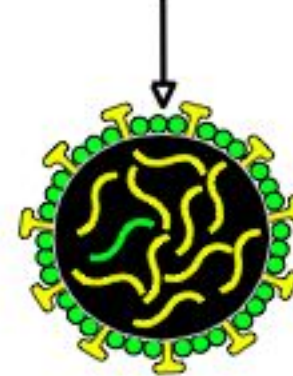
G1 WI79-9



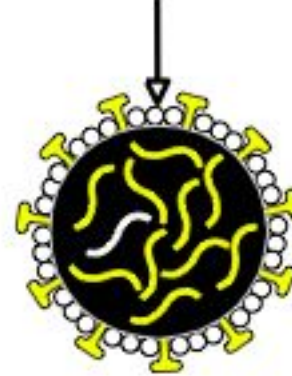
P1 WI79-4



G2 SC2-9



G3 WI78-9



G4 BrB-9

Human-Bovine Pentavalent Rotavirus Vaccine

Sviluppo del vaccino Rota Teq

Studi clinici

	Study	Vaccine serotype	No. enrolled (vaccinees)	
1993* Phase I	Adult safety Study 001	G1-G3, P1 without buffer, prototype vaccine	31 (31)	
1994* Phase II	Infant efficacy and safety Study 002	G1-G3, P1 without buffer, prototype vaccine	429 (218)	
1998* Phase IIa	Immunogenicity of different buffers Study 003	G1-G2 (representative serotypes), formulation study	731 (535)	
1998* Phase I	G4 safety Study 004	Addition of G4 – emerging important serotype in 1998	82 (82)	
2001* Phase IIb	Pivotal dose ranging efficacy study with the pent. vac Study 005	G1-G4, P1 in final optimal pentavalent formulation	1946 (1624)	
Phase III	Protocol	Purpose of study	No. enrolled (vaccinees)	Study start
	006 (REST) *	Large scale efficacy and safety study	~60K (~30K)	01/01
	REST substudy	Efficacy against vaccine serotypes	~5000 (~2500)	01/01
	007	Dose confirmation efficacy study	~970 (485)	10/02
	009	Consistency lots	~784 (672)	05/03

Rota Teq

Definizione del dosaggio

	Efficacia contro	placebo
Dose	Qualsiasi GE	GE severa
Alta	68%	100%
Media	74.3%	100%
Bassa	57.6%	100%

Studio REST

Rotavirus Efficacy and Safety Trial

- **Dimensioni campione:**
 - almeno 60.000 (1V:1PI)
- **Età:**
 - Arruolamento a 6-12 settimane di vita
- **Dosi:**
 - 3 dosi orali ogni 4-10 settimane
- **Formulazione:**
 - Buffer liquido conservabile in frigo

Studio REST

Over 66,000 subjects have been enrolled in 11 countries



Studio REST

- **Sicurezza**
 - L'incidenza di IS è stata simile tra i vaccinati e gruppo placebo
- **Efficacia**
 - 74% nei confronti di GE di qualsiasi entità
 - 98% nei confronti di GE severa
- **Impatto**
 - 94% riduzione ospedalizzazione/accessi PS
 - 86% riduzione visite cliniche
 - 87% riduzione della perdita di giornate lavorative da parte dei genitori

Altri vaccini in fase di sviluppo

- **NIH :**
 - uno multivalente riassortante bovino-umano
 - uno tetravalente rhesus
- **India e Australia:**
 - valutazione vaccini contenenti ceppi umani ottenuti da neonati
- **Cina:**
 - vaccino monovalente animale (agnello) G10 P[12], la cui efficacia tuttavia non è mai stata adeguatamente dimostrata.

Conclusioni

- **Lo sviluppo di un vaccino efficace e sicuro contro i rotavirus rappresenta una priorità considerato l'impatto epidemiologico che questi agenti etiologici hanno nel mondo industrializzato ed in via di sviluppo**
- **Il miglioramento del livello igienico-sanitario e l'approccio terapeutico non garantiscono il controllo su larga scala dell'infezione rotavirale**
- **La malattia sostenuta dai rotavirus può essere prevenuta ricorrendo a vaccini orali vivi**
- **Rimane l'esigenza di approfondire l'epidemiologia molecolare dei rotavirus, ancora troppo poco conosciuta e sicuramente indispensabile per attuare un adeguato piano di prevenzione.**