

Безопасность и эффективность живой ослабленной антиротавирусной вакцины

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 Yarzabal, 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 Bouckenoghe, M.D., Ralf Clemens, M.D., Ph.D., Béatrice De Vos, M.D., и др. мед. Miguel O’Ryan, представитель Группы исследования вакцины против ротавируса человека*

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ

В рандомизированном двойном слепом клиническом испытании III фазы изучены эффективность и безопасность живой ослабленной вакцины G1P[8] против ротавируса человека.

МЕТОДЫ

Мы обследовали 63 225 здоровых детей грудного возраста из 11 латиноамериканских стран и Финляндии, получивших внутрь две дозы антиротавирусной вакцины (31 673 ребенка) или плацебо (31 552 ребенка) примерно в двух- и четырехмесячном возрасте. Случаи тяжелого гастроэнтерита выявляли при активных опросах. Тяжесть заболевания определяли по 20-балльной шкале Весикари. Эффективность вакцины оценивали в подгруппе из 20 169 детей грудного возраста (10 159 получавших вакцину и 10 010 получавших плацебо).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность вакцины в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита и предупреждении госпитализации из-за ротавирусной инфекции составила 85% ($p < 0,001$ при сравнении с плацебо) и достигла 100% в профилактике самого тяжелого ротавирусного гастроэнтерита. Частота госпитализации по поводу диареи различной этиологии снизилась на 42% (95% доверительный интервал от 29 до 53%; $p < 0,001$). В 31-суточный период после приема каждой дозы у шести детей, получивших вакцину, и семи, получивших плацебо, развилась инвагинация кишечника (разность рисков $-0,32$ на 10 000 детей грудного возраста; 95% доверительный интервал от $-2,91$ до $2,18$; $p = 0,78$).

ВЫВОДЫ

Применение внутрь двух доз живой ослабленной антиротавирусной вакцины G1P[8] оказалось высокоэффективным методом защиты детей грудного возраста от тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, статистически значимо снижало частоту развития тяжелого гастроэнтерита различной этиологии и не сопровождалось повышенным риском инвагинации кишечника в клинических испытаниях под государственными номерами NCT00139347 и NCT00263666.

Запрос на перепечатку направлять: Dr. O’Ryan сюда Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Independencia 1027, Santiago, Chile, или сюда moryan@med.uchile.cl.

* Авторский коллектив список лиц, участвовавших в исследовании вакцины против ротавируса человека, приведен в Приложении.

N Engl J Med 2006;354:11-22.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

РОТАВИРУС – ОСНОВНАЯ ОБЩЕПРИЗНАННАЯ ПРИЧИНА ЗАБОЛЕВАНИЙ, проявляющихся диареей, и смерти детей грудного и младшего возраста [1–5]. Ежегодно по поводу ротавирусной инфекции регистрируется 25 миллионов обращений к врачу, 2 миллиона случаев госпитализации и больше 600 000 смертей по всему миру среди детей младше пяти лет [6, 7]. Таким образом, разработка безопасной и эффективной антиротавирусной вакцины является приоритетной задачей, особенно (но не только) в развивающихся странах, где отмечается самая высокая заболеваемость [8, 9]. После изъятия из продажи четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной вакцины (РотаШилд, компания Wyeth Laboratories) из-за риска инвагинации кишечника [10, 11], исключение такого риска стало основным при лицензировании и универсальном применении любой новой антиротавирусной вакцины.

Живая ослабленная антиротавирусная вакцина, обладающая специфичностью к штамму RIX4414 G1P[8] [12], получена из исходного вакцинного штамма 89-12 [13–15]. Клинические испытания антиротавирусной вакцины у детей грудного возраста в Финляндии [16] и Латинской Америке [17] (Бразилия, Мексика и Венесуэла) показали, что применение двух доз хорошо переносится и дает иммуногенный эффект. В клинических испытаниях II фазы эффективность вакцины в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита достигала 90–100% [16–18]. Защитное действие начиналось после первого приема, длилось вплоть до 2-летнего возраста, и вакцина продемонстрировала активность против ротавирусов G1P[8] и G9P[8] [16–18].

Хотя первоначальные клинические испытания включали 6670 детей грудного возраста, потребовалось крупное многонациональное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание III фазы для оценки любого возможного риска в течение 31 суток после применения каждой из двух доз антиротавирусной вакцины, а также других тяжелых побочных явлений. Другие клинические исходы оценивались для того, чтобы подтвердить уже известные данные об эффективности антиротавирусной вакцины в профилактике тяжелого гастроэнтерита, оценить эффективность вакцинации в снижении частоты развития заболеваний, сопровождающихся диа-

реей, различной этиологии и расширить наблюдения защитного действия против различных штаммов, циркулирующих среди детей в возрасте до 1 года.

МЕТОДЫ

СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ И ЕГО УЧАСТНИКИ

Исследователи из Аргентины, Бразилии, Чили, Колумбии, Доминиканской Республики, Гондураса, Мексики, Никарагуа, Панамы, Перу, Венесуэлы и Финляндии набрали детей грудного возраста в государственных детских клиниках и больницах для участия в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании III фазы. Протокол исследования и бланк информированного согласия утверждены комитетами по этике каждого учреждения; исследование проводили согласно принципам Хельсинкской декларации в отношении стандартов клинической практики.

После подписания информированного согласия родителем или опекуном были включены здоровые дети в возрасте 6–13 недель. Дети были рандомизированы для получения двух доз антиротавирусной вакцины для приема внутрь или плацебо — первую дозу при 1-м посещении и вторую — при 2-м, которое происходило через 1–2 месяца после первого. После назначения второй дозы всю когорту детей наблюдали на протяжении 100 суток (медиана) начиная от применения первой дозы для оценки побочных явлений, включая частоту инвагинации кишечника (когорты для оценки безопасности, оценка при 3-м посещении); подгруппу детей грудного возраста наблюдали на протяжении 9–10 месяцев для оценки эффективности (когорты для оценки эффективности, оценка при 4-м посещении).

Случаи инвагинации кишечника, тяжелого гастроэнтерита и тяжелые побочные явления регистрировали в категории исходов с помощью системы активного выявления, внедренной за шесть месяцев до начала исследования во все медицинские учреждения, где могли принять детей с такими проблемами (как описано в Приложении, которое имеется вместе с полным текстом статьи по адресу www.nejm.org). Пропущенные при активном выявлении случаи регистрировали при плановых посещениях.

ВАКЦИНА

Антиротавирусная вакцина (Ротарикс, компания «ГлаксоСмитКляйн Биолоджикалс») содержала вирулентные дозы вакцинного штамма RIX4414, выращенного в клеточной культуре при медиане концентрации $10^{6,5}$. В плацебо были те же компоненты, что и в активной вакцине, кроме вируса. После растворения вакцины или плацебо в 1,3 мл жидкого кальций-карбонатного буфера дозу для приема внутрь назначали слепым методом, когда детям исполнилось примерно 2 месяца, а затем в возрасте 4 месяцев. Детям проводили стандартную иммунизацию согласно местным нормативам; полиомиелитную вакцину для приема внутрь давали не менее чем за две недели до или после назначения антиротавирусной вакцины.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ

Все возможные причины инвагинации кишечника, обнаруженные при активном выявлении, анализировал независимый комитет по клиническим случаям. С помощью определений случаев, выработанных Брайтонской совместной рабочей группой по инвагинации кишечника [19], и с сохранением слепого метода в отношении назначенных средств, этот комитет распределял случаи инвагинации кишечника на категории «определенные», «вероятные» или «возможные», в зависимости от уверенности в диагнозе. В случае определенной инвагинации кишечника требовалось подтверждение во время операции или на вскрытии либо с помощью метода визуализации, например ирригоскопии с воздушным или жидкостным контрастированием или ультразвукового исследования живота (как описано в Приложении).

Определение клинического случая применительно к тяжелому гастроэнтериту – это эпизод диареи (разжиженный, жидкий или водянистый стул не менее трех раз за сутки) со рвотой или без нее, обуславливающий необходимость в госпитализации на ночь или регидратации согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по плану Б (регидратация с использованием жидкостей для приема внутрь) или плану В (регидратация растворами для внутривенного введения) в медицинском учреждении, таком как больница или клиника либо наблюдение в сельском медпункте. Для оценки тяжести гастроэнтерита исполь-

зовали ту же шкалу, что и при исследовании реэус-человеческой реассортативной антиротавирусной вакцины [20]. Эту широко применяемую шкалу [21] называют шкалой Весикари; она включает 20 баллов – от 0 до 20 (чем больше число баллов, тем тяжелее заболевание). Эпизод гастроэнтерита, соответствующего 11 баллам и более, считался тяжелым [21].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Тяжелые побочные явления определены как любое вновь возникшее заболевание, которое приводит к смерти, угрожает жизни, обуславливает необходимость в госпитализации или продлении пребывания в стационаре либо приводит к нетрудоспособности или инвалидности. Согласно этому определению, тяжелые побочные явления включали инвагинацию кишечника. Исследователи опрашивали родителей о возможных тяжелых побочных явлениях при каждом плановом посещении и записывали данные. Для стандартизации отчетности о побочных явлениях медицинские термины, использованные исследователями, анализировали по двум уровням согласно Медицинскому словарю по регламентирующей деятельности (MedDRA) [22]: один уровень соответствовал уникальному «предпочтительному термину», второй – «классу системы органов», который объединял соответствующие предпочтительные термины.

Независимый комитет по наблюдению за данными, состоящий из клиницистов-экспертов, которые знали тип назначенных средств, и независимый специалист по статистике имели право прекратить клиническое испытание. Они периодически изучали все тяжелые побочные явления, включая инвагинацию кишечника. Комитет по безопасности, который не знал тип назначенных средств, изучал все случаи смерти для установления ее основной причины, вторичной патологии и других сопутствующих заболеваний независимо от других комитетов и сотрудников.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы испражнений каждого ребенка с тяжелым гастроэнтеритом исследовали для выявления ротавируса с помощью иммуноферментного анализа (Ротаклон, компания «Меридиен Биосайенс») [23–25] в компании «ГлаксоСмит-Кляйн Биолоджикалс» (подробное описание

приведено в Приложении). Серотипирование ротавируса и идентификацию вакцинного штамма выполняли с помощью полимеразной цепной реакции с использованием обратной транскриптазы (ПЦР-ОР) и последующей гибридизацией в лаборатории «Делфт Диагностик» [26]. Тестирование на другие энтеропатогены протоколом исследования не предусматривалось, и решение оставалось за исследователем или учреждением.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Основными и дополнительными критериями оценки безопасности были риск развития определенной инвагинации кишечника в течение 31 суток после применения каждой дозы вакцины и частоты развития тяжелых побочных явлений, включая инвагинацию кишечника, за весь период исследования. Основным критерием оценки эффективности служило предупреждение тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, согласно его определению, за период от 2 недель после применения второй дозы вакцины до достижения ребенком возраста 1 года (т.е. до завершения полного курса вакцинации). Дополнительными критериями оценки

были эффективность против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита по шкале Весикари, эффективность против гастроэнтерита, вызванного определенным циркулирующим штаммом вируса, и эффективность против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, возникшего после приема первой дозы. Другие критерии оценки включали предупреждение госпитализации по поводу ротавирусного гастроэнтерита, госпитализации по любому поводу и случаев тяжелого гастроэнтерита любой этиологии.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Число детей с инвагинацией кишечника в течение 31 суток после применения дозы вакцины или плацебо и в период оценки безопасности сравнивали по группам. Рассчитывали асимптотический стандартизованный 95% доверительный интервал для разности рисков между группами и относительном риске между группой, получавшей вакцину, и группой плацебо [27]. Согласно заданным критериям основная цель в отношении безопасности считалась достигнутой, если двусторонний 95% доверительный интервал для разности рисков развития инвагинации кишечника за 31 сутки после приме-

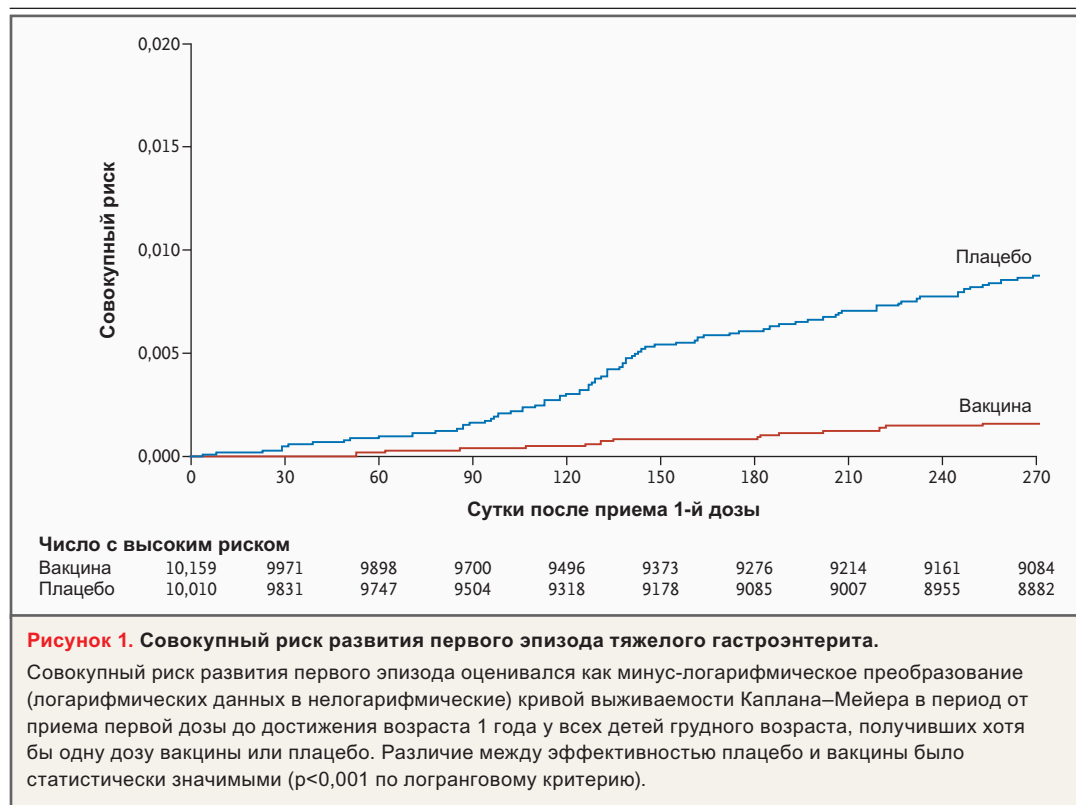


Рисунок 1. Совокупный риск развития первого эпизода тяжелого гастроэнтерита.

Совокупный риск развития первого эпизода оценивался как минус-логарифмическое преобразование (логарифмических данных в нелогарифмические) кривой выживаемости Каплана–Мейера в период от приема первой дозы до достижения возраста 1 года у всех детей грудного возраста, получивших хотя бы одну дозу вакцины или плацебо. Различия между эффективностью плацебо и вакцины были статистически значимыми ($p < 0,001$ по логранговому критерию).

нения вакцины был меньше, чем 6 случаев на 10 000, и включал нуль (как описано в Приложении). Тяжелые побочные явления, причины госпитализации и основные причины смерти распределяли на категории с помощью системы классификации MeDRA и сравнивали между группами с использованием двустороннего асимптотического стандартизованного 95% доверительного интервала для различий в риске, без поправки на многократное тестирование. Двусторонний асимптотический тест на число баллов для проверки нулевой гипотезы об одинаковой частоте в двух группах (уровень альфа 0,05) применяли для выявления возможных различий между группами. Данные о всех детях, получивших не менее одной дозы исследуемой вакцины или плацебо, были включены в анализ безопасности.

Исходя из допущения, что частота тяжело-го ротавирусного гастроэнтерита в группе плацебо составляет 1,5% [6], истинная эффективность вакцины равна 70% [11], и 10% участников выбывают из исследования, мы рассчитали, что выборка размером 20 000 детей грудного возраста обеспечит не менее чем 80% статистическую мощность для выявления нижней границы 95% доверительного интервала для эффективности вакцины, превышающей 50%. Число детей, включенных в исследование в разных

странах и учреждениях, различалось, так как набор участников до числа, превосходящего минимальный намеченный размер выборки, происходил на конкурентной основе.

В исследовании эффективности для расчета эффективности вакцины использовали когорту которой «выполнявших протокол исследования» и включали участников, завершивших полный курс вакцинации и полностью соблюдавших протокол (как представлено на рис. 1 в Приложении). Общая когорта, сформированная для оценки эффективности, была использована для расчета эффективности, начиная от времени применения первой дозы, и включала всех детей, получивших хотя бы одну дозу вакцины или плацебо. Для каждого критерия эффективности процентные доли детей, у которых наблюдался хотя бы один эпизод, сравнивали между группами и выражали в виде относительного риска. Эффективность вакцины рассчитывали вместе с 95% доверительным интервалом по следующей формуле: $(1 - \text{относительный риск})/100$. 95% доверительные интервалы для эффективности вакцины рассчитывали по точному доверительному интервалу с помощью коэффициента Пуассона для частот [28]. При анализе эффективности вакцины по каждому G-серотипу вируса число детей подсчитывали в каждой G-категории, когда за один эпизод выделяли боль-

Таблица 1. Характеристики участников исследования по группам.*

Характеристики	Исследование безопасности		Исследование эффективности	
	Вакцина HRV	Плацебо	Вакцина HRV	Плацебо
Дети грудного возраста — n	31 673	31 552	10 159	10 010
Мальчики — n (%)	16 105 (50,8)	16 150 (51,2)	5100 (50,2)	5160 (51,5)
Возраст — нед				
Прием 1-й дозы	8,2±2,39	8,2±2,39	8,4±2,39	8,4±2,38
Прием 2-й дозы	15,8±3,75	15,8±3,79	16,3±3,74	16,3±3,78
В конце периода оценки безопасности или эффективности	22,7±5,3	22,7±5,3	50,8±10,4	50,5±10,6
Раса или этническая принадлежность — n (%)†				
Латиноамериканцы	25,729 (81,2)	25,648 (81,3)	8776 (86,4)	8651 (86,4)
Европейцы	3,488 (11,0)	3,434 (10,9)	780 (7,7)	738 (7,4)
Прочие‡	2,456 (7,8)	2,470 (7,8)	603 (5,9)	621 (6,2)

* Значения плюс-минус – средние ±SD. HRV — ротавирус человека.

† Расу и этническую принадлежность определял исследователь.

‡ Прочие расы и этносы, включая негров, жителей Южной Азии и Северной Африки, арабов, аборигенов, негров из стран Карибского бассейна, кариббов, смешанные расы, индейцев

ше одного G-типа. Совокупный риск развития первого эпизода тяжелого ротавирусного гастроэнтерита между сравниваемыми группами оценивали как минус-логарифмическое преобразование кривой выживаемости Каплана–Мейера.

Значение *p* для кривой совокупного риска рассчитывали с помощью логрангового критерия. Все другие значения *p* являются двусторонними для нулевой гипотезы об эквивалентности обоих применяемых средств. Анализ данных проведен с использованием программы SAS (версия 8.2) и Proc-StatXact 5 для Windows NT 4.0. Данные хранили и анализировали в компании «ГлаксoСмитКляйн Биолоджикалс», которая поддерживала непрерывный контакт с учеными – авторами публикаций. Рукопись составлена совместно с участием авторов из ком-

пании и учеными, которые гарантировали точность и полноту данных в публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ

Всего в исследование были включены 63 225 детей грудного возраста; они должны были получить две дозы антиротавирусной вакцины или плацебо в период между 5 августа 2003 г. и 12 марта 2004 г. Всю когорту (когорту для оценки безопасности) наблюдали до 23 июля 2004 г, когда последний участник завершил 3-е посещение. Из этой когорты данные о первых 20 169 детях были включены в оценку эффективности, и этих детей наблюдали до достижения возраста 1 года (когорту для оценки эффективности) (рис. 1 в Приложении). В обе-

Таблиц 2. Риск развития определенной инвагинации кишечника и других тяжелых побочных явлений у детей, получавших вакцину или плацебо*.

Побочное явление	Вакцина HRV (N=31 673)		Плацебо (N=31 552)		Разность рисков на 10 000 детей (95% ДИ)†	Сравнит. степень риска (ДИ 95%)‡	p§
	Число	Частота случаев¶	Число	Частота случаев¶			
Определенная инвагинация кишечника							
≤31 сутки после любой дозы	6	1,89	7	2,21	0,32 (от -2,91 до 2,18)	0,85 (от 0,30 до 2,42)	0,78
≤31 сутки после 1-й дозы	1	0,31	2	0,63	0,32 (от -2,03 до 1,20)	0,50 (от 0,07 до 3,80)	0,56
≤31 сутки после 2-й дозы	5**	1,57	5††	1,58	0,01 (от -2,48 до 2,45)	0,99 (от 0,31 до 3,21)	0,99
Между 1-й дозой и 3-м посещением‡‡	9	2,84	16	5,07	2,23 (от -5,70 до 0,94)	0,56 (от 0,25 до 1,24)	0,16
Тяжелые побочные явления между 1-й дозой и 3-м посещением							
Всего§§	928	290,99	1047	331,83	38,84 (от -66,02 до -11,73)	0,88 (от 0,81 до 0,96)	0,005
Госпитализация	886	279,73	1003	317,89	38,15 (от -64,76 до -11,62)	0,88 (от 0,81 до 0,96)	0,005
Смерть	56	17,68	43	13,63	4,05 (от -2,15 до 10,40)	1,30 (от 0,87 до 1,93)	0,20

* ДИ – доверительный интервал. HRV — ротавирус человека.

† Разность рисков – частота случаев в группе, получавшей антиротавирусную вакцину, минус частота случаев в группе, получавшей плацебо.

‡ Относительный риск – риск в группе, получавшей антиротавирусную вакцину, по сравнению с риском в группе, получавшей плацебо.
§ *p* – результаты сравнения между группами с помощью двустороннего асимптотического теста для проверки нулевой гипотезы об одинаковой частоте случаев в обеих группах (уровень альфа 0,05).

¶ Частота случаев – число детей с конкретным тяжелым побочным явлением на 10 000 детей.

|| 31-суточный период после вакцинации, включающий день вакцинации и следующие 30 сут.

** Данные известны по 29 616 детям.

†† Данные известны по 29 465 детям.

‡‡ 3-е посещение происходило в срок от 30 до 90 суток после применения 2-й дозы.

§§ Тяжелые побочные явления – это любые нежелательные события, связанные с нарушением здоровья, которые приводят к смерти, несут опасность для жизни, приводят к госпитализации или продлевают длительность пребывания больного в стационаре, приводят к нетрудоспособности или инвалидности. Эти события не обязательно взаимоисключающие.

их когортах, получавших вакцину и плацебо, отмечено сходство по половому, расовому и этническому составу, а также по среднему возрасту на момент каждой вакцинации и окончании периодов наблюдения для оценки безопасности и эффективности (табл. 1). Доли детей, прервавших участие в исследовании, и причины прерывания также были схожи в обеих группах (рис. 1 в Приложении).

ИНВАГИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА

В когорте, сформированной из 63 225 детей для оценки безопасности, 26 случаев инвагинации кишечника обнаружены при наблюдении в стационаре и при активном выявлении; 25 случаев отнесены к определенной инвагинации [19]. Тринадцать случаев определенной инвагинации кишечника выявлены в течение 31 суток после применения первой или второй дозы: шесть в группе, получавшей вакцину, и семь в группе, получавшей плацебо (соответствующая частота развития событий: 1,89 и 2,21 случая на 10 000 детей грудного возраста; разность рисков $-0,32$ на 10 000 детей грудного возраста; 95% доверительный интервал от $-2,91$ до $2,18$; относительный риск в группе вакцины $0,85$; $p=0,78$) (табл. 2). Двенадцать случаев инвагинации кишечника: три в группе, получавшей вакцину, и девять в группе плацебо – выявлены за 31-суточный период (разность рисков $-1,91$ на 10 000 детей грудного возраста; 95% доверительный интервал от $-4,58$ до $0,29$, $p=0,08$). Таким образом, за весь период наблюдения для оценки безопасности (медиана длительности 100 суток после применения 1-й дозы) инвагинация кишечника развилась у 9 участников, получавших вакцину, и 16 участников, получавших плацебо (частота развития событий $2,84$ и $5,07$ на 10 000 детей; разность рисков $-2,23$ на 10 000 детей грудного возраста; 95% доверительный интервал от $-5,70$ до $0,94$, $p=0,16$) (табл. 2).

Из 25 случаев определенной инвагинации кишечника 10 развились после применения 1-й дозы (у 3, получавших вакцину, и 7 – плацебо) и 15 – после применения 2-й дозы (у 6, получавших вакцину, и 9 – плацебо). Большинство случаев (15 из 25) произошли у детей в возрасте 4–5 месяцев. Инвагинация была расправлена у 6 детей (2, получавших вакцину, и 4, получавших плацебо) с помощью клизмы и у 19 детей (7, получавших вакцину, и 12, получавших плацебо) – хирургическим путем. После гос-

питализации (средняя длительность пребывания в стационаре 5 суток) все дети выздоровели (как описано в Приложении).

ТЯЖЕЛЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В когорте для оценки безопасности тяжелых побочных явлений было статистически значимо меньше в группе, получавшей вакцину, чем в группе плацебо (293,0 и 331,8 побочных явления на 10 000 детей соответственно, $p=0,005$) (табл. 2). Кроме того, в группе, получавшей вакцину, реже отмечались такие тяжелые побочные явления, обусловленные гастроэнтеритом, как диарея, рвота, обезвоживание и гиповолемический шок. В группе, получавшей вакцину, также была меньше частота случаев госпитализации (279,7 и 317,9 случая госпитализации на 10 000 детей соответственно, $p=0,005$) (табл. 2). В ходе вторичного, не запланированного при организации исследования анализа, выявлено, что в группе, получавшей вакцину, необходимость в госпитализации по поводу гастроэнтерита или диареи любой этиологии за 100-суточный период наблюдения (100 случаев против 179 случаев в группе плацебо; $P<0,001$) снижена на 42% (95% доверительный интервал от 28,6 до 53,1%).

Общая смертность в группах статистически значимо не различалась. В группе, получавшей вакцину, умерли 56 детей, в группе плацебо – 43 ($p=0,20$) (табл. 2); 4 и 2 случая соответственно были обусловлены диареей ($p=0,41$). При этом причина диареи была неизвестна, поскольку отсутствовали образцы испражнений.

Результаты дополнительного анализа смертности, стратифицированной с учетом предпочтительных терминов из MedDRA, позволили предположить возможное несоответствие в смертности из-за пневмонии у детей, получавших антиротавирусную вакцину. Это возможное несоответствие было изучено дополнительно. У 16 детей, получавших вакцину, и 6 получавших плацебо, основной причиной смерти была пневмония ($p=0,05$). Однако распределение случаев смерти от пневмонии в первые 31 сутки после вакцинации между группами статистически значимо не различалось (7 случаев в группе, получавшей вакцину, и 3 — в группе плацебо). Как показали результаты дополнительного анализа, статистически значимые различия между группами по числу тяжелых побочных явлений, связанных с пневмонией, отсутствовали (280 в группе, получавшей вакци-

Таблица 3. Эффективность антиротавирусной вакцины в профилактике гастроэнтерита в период от двух недель после приема второй дозы до достижения ребенком возраста 1 года.*

Тип гастроэнтерита	Антиротавирусная вакцина (N=9009)		Плацебо (N=8858)		Сравнит. степень риска†	Эффективность вакцины (95% ДИ)
	Число детей с ≥1 эпизодом	Отношение на 1000 ребенколет‡	Число детей с ≥1 эпизодом	Отношение на 1000 ребенколет‡		
Тяжелый, согласно определению клинических случаев§						
Ротавирусный гастроэнтерит						
Тяжелый	12	2,0	77	13,3	0,153	84,7 (от 71,7 до 92,4)
Госпитализация	9	1,5	59	10,2	0,150	85,0 (от 69,6 до 93,5)
Гастроэнтерит любой этиологии						
Тяжелый	183	30,9	300	51,7	0,600	40,0 (от 27,7 до 50,4)
Госпитализация	145	24,5	246	42,4	0,580	42,0 (от 28,6 до 53,1)
Серотип-специфичный гастроэнтерит						
G1P[8]¶	3	0,5	36**	6,2	0,082	91,8 (от 74,1 до 98,4)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4††	0,66	31‡‡	5,3	0,126	87,3 (от 64,1 до 96,7)
G2P[4]	6	1,0	10§§	1,7	0,590	41,0 (от -79,2 до 82,4)
Серотип-специфичный тяжелый ротавирусный гастроэнтерит с оценкой по шкале Весикари ≥11 баллов¶¶						
G1P[8]¶	3	0,5	32	5,5	0,092	90,8 (от 70,5 до 98,2)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4	0,7	30	5,2	0,130	86,9 (от 62,8 до 96,6)
G2P[4]	5	0,8	9	1,5	0,546	45,4 (от -81,5 до 85,6)

* Дети с эпизодами, включающими более одного выделенного типа G, учтены в каждой категории выявленных типов. У одного штамма, выделенного в группе плацебо, оказалось невозможным определить серотип, поскольку в образце было слишком мало материала; один выделенный штамм в группе плацебо был негативным при ПЦР-ОР; у одного выделенного штамма в группе плацебо невозможно было определить серотип, но вакцинный штамм исключен, ДИ – доверительный интервал.

† Относительный риск – отношение частоты случаев в группе детей хотя бы с одним эпизодом, получивших антиротавирусную вакцину, к частоте случаев в группе детей хотя бы с одним эпизодом, получивших плацебо.

‡ Отношение на 1000 ребенко-лет – это число детей грудного возраста с ≥1 определенным эпизодом на 1000 ребенко-лет.

§ Клиническое определение случая согласно протоколу исследования – это эпизод диареи (разжиженный или жидкий либо водянистый стул не менее трех раз за сутки) со рвотой или без нее, обуславливающий необходимость в госпитализации на ночь или регидратации по плану ВОЗ Б (регидратация жидкостями для приема внутрь) или В (регидратация раствором для внутривенного введения) в медицинском учреждении, таком как больница или клиника либо наблюдение в сельском медпункте.

¶ Все выделенные типы G1 относились к ротавирусу дикого типа.

|| Тип G1P[8] выделен у двух детей грудного возраста; G1P[8] и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста.

** Тип G1P[8] выделен у 34 детей грудного возраста; G1P[8] и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста; и G1, G2 и G9 – у одного ребенка грудного возраста.

†† Тип G3P[8] выделен у одного ребенка грудного возраста, G4P[8] – у одного ребенка грудного возраста, и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста; оба типа G1P[8] G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста.

‡‡ Тип G3P[8] выделен у 8 детей грудного возраста, G4P[8] – у двух детей грудного возраста и G9P[8] – у 19 детей грудного возраста; G1P[8] и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста; и G1P[8], G2P[4] и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста.

§§ Тип G2P[4] выделен у 9 детей грудного возраста, и G1P[8], G2P[4] и G9P[8] – у одного ребенка грудного возраста.

¶¶ Оценка по шкале Весикари варьировала от 0 до 20 баллов: чем больше число баллов, тем тяжелее случай. Эпизод с числом баллов 11 и больше считался тяжелым.

ну, и 276 в группе плацебо), как отсутствовали и различия в числе госпитализаций по поводу пневмонии (277 и 273 соответственно) или госпитализаций по поводу пневмонии в первые 31 сутки после приема первой дозы (99 и 94), в те-

чение 31 суток после применения 2-й дозы (49 и 56) и остальные сроки. Данные по длительности пребывания в стационаре детей в когорте для оценки эффективности приведены в Приложении.

Таблица 4. Эффективность антиротавирусной вакцины в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита с оценкой по шкале Весикари от 11 до 20 баллов в период от 2 недель после приема второй дозы до достижения ребенком возраста 1 года.*

Оценка по шкале Весикари	Антиротавирусная вакцина (N=9009)		Плацебо (N=8858)		Сравни- тельная степень риска†	Эффективность вакцины (95% ДИ)
	Число детей с ≥1 эпизодом	Отношение на 1000 ребенколет‡	Число детей с ≥1 эпизодом	Отношение на 1000 ребенколет‡		
≥11	11	1,9	71	12,2	0,152	84,8 (71,1–92,7)
≥15	7	1,2	54	9,3	0,127	87,3 (71,9–95,1)
≥19	0	0	16	2,8	0	100,0 (74,5–100,0)

* Оценка по шкале Весикари варьировала от 0 до 20 баллов: чем больше число баллов, тем тяжелее случай. Эпизод с числом баллов 11 и больше считался тяжелым, ДИ – доверительный интервал.

† Относительный риск – отношение частоты случаев в группе детей хотя бы с одним эпизодом, получивших антиротавирусную вакцину, к частоте случаев в группе детей хотя бы с одним эпизодом, получивших плацебо.

‡ Отношение на 1000 ребенко-лет – это число детей грудного возраста с ≥1 определенным эпизодом на 1000 ребенко-лет.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОГО РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Тяжелый ротавирусный гастроэнтерит (согласно клиническому определению) развился у 12 детей, получивших вакцину, и 77 детей, получивших плацебо (соответственно у 2,0 и 13,3 ребенка не менее чем с одним эпизодом на 1000 ребенко-лет, $p < 0,001$), что свидетельствовало о 84,7% эффективности вакцины ($p < 0,001$) в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, начиная с 2 недель после применения 2-й дозы и до достижения ребенком возраста 1 года (табл. 3). Такие же результаты получены у всей когорты детей грудного возраста, которые получили не менее одной дозы вакцины или плацебо (эффективность вакцины до достижения ребенком возраста 1 года 81,1%; 95% доверительный интервал от 68,4 до 95,3%, $p < 0,001$). Госпитализация не менее чем на одну ночь потребовалась 9 детям в группе, получившей вакцину, и 59 в группе плацебо (соответственно 1,5 и 10,2 случая госпитализации на 1000 ребенко-лет), при этом эффективность вакцины в предупреждении госпитализации по поводу тяжелого ротавирусного гастроэнтерита составила 85,0% ($p < 0,001$) (табл. 3).

Совокупный риск развития тяжелого ротавирусного гастроэнтерита был статистически значимо ниже в группе, получившей вакцину, чем в группе плацебо, как при анализе в соответствии с выполнением протокола исследования (данные не представлены), так и при анализе в зависимости от назначенного лечения

($p < 0,001$ по логранговому критерию) (рис. 1). Различие увеличивалось со временем и приводило примерно к семикратному увеличению риска развития тяжелого ротавирусного гастроэнтерита в группе плацебо при сравнении с группой, получившей вакцину, до достижения детьми возраста 1 года.

У 11 из 12 детей с эпизодами тяжелого гастроэнтерита в группе, получившей вакцину, и у 71 из 77 детей из группы плацебо оценка по шкале Весикари составила 11 баллов и более, что дает эффективность вакцины 84,8% ($p < 0,001$). При увеличении оценки соответственно тяжести заболевания от 11 до 20 баллов эффективность вакцины возрастает еще больше, достигая 100% в отношении самой тяжелой формы ротавирусного гастроэнтерита, который определен как гастроэнтерит с оценкой по шкале Весикари 19–20 баллов (табл. 4). В период между применением 1-й и 2-й дозы наблюдалось 16 эпизодов тяжелого гастроэнтерита с оценкой по шкале Весикари от 11 баллов и выше (6 в группе, получившей вакцину, и 10 в группе плацебо).

Типоспецифичная^[29] эффективность вакцины против штаммов дикого типа представлена в табл. 3. Ее эффективность в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита с оценкой по шкале Весикари от 11 баллов и выше, вызванного штаммом G1P[8], гомологичного вакцинному штамму, составила 90,8% ($p < 0,001$). Эффективность вакцины против штаммов, имеющих общий антиген P[8] (G3P[8], G4P[8] и

G9P[8]), составила 87,3% ($p < 0,001$). Ротавирус типа G2P[4], у которого, как у вакцинного штамма, отсутствуют антигены G и P, выявлен в образцах, взятых у пяти детей в группе, получавшей вакцину, и девяти детей в группе плацебо, что дало эффективность 41,0% ($p = 0,30$).

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНЫ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ДИАРЕЕЙ

Частота развития тяжелого гастроэнтерита любой этиологии, обуславливающего необходимость в регидратации согласно планам ВОЗ B или C, составляла 30,9 на 1000 ребенко-лет в группе, детей получавших вакцину, и 51,7 на 1000 ребенко-лет в группе плацебо, что дает общее снижение частоты на 40,0% среди вакцинированных детей ($p < 0,001$). Аналогично, частота госпитализации по поводу диареи любой этиологии статистически значимо снижалась на 42,0%, в группе, получавшей вакцину ($p < 0,001$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом крупном многонациональном клиническом испытании с участием 20 169 детей грудного возраста в когорте, сформированной для оценки эффективности, и 63 225 детей в когорте, сформированной для оценки безопасности, живая ослабленная антиротавирусная вакцина RIX4414 G1P[8] проявила выраженные защитные свойства в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита и предупреждении госпитализации. Кроме того, эта вакцина оказалась безопасной в отношении риска развития инвагинации кишечника.

В условиях данного клинического испытания применение вакцины по сравнению с плацебо не увеличивало риск развития инвагинации кишечника за 31-суточный период после назначения одной из двух доз. Поскольку 2-ю дозу назначали на пике частоты развития инвагинации кишечника в латиноамериканской популяции^[30–34], риск инвагинации кишечника, связанный с антиротавирусной вакциной, был бы наиболее заметным. Однако случаи инвагинации кишечника после назначения 2-й дозы встречались одинаково часто в обеих группах – получавших вакцину или плацебо. Риск развития инвагинации, полученный в исследовании и равный –0,32 на 10 000 детей грудного возраста, не только ниже исходного, рав-

ного 4 на 10 000^[35,36], который привел к изъятию из продажи четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной вакцины, но и ниже риска, принятого позже в результате достигнутого соглашения и составляющего 1 на 10 000^[37,38] для этой вакцины. С учетом соответствия заданным критериям, согласно которым 95% доверительный интервал для разности рисков включал нуль и был ниже 6 на 10 000 детей грудного возраста, данное клиническое испытание продемонстрировало, что антиротавирусная вакцина, которую следует давать в 2-х и 4-месячном возрасте, безопасна в отношении риска развития инвагинации кишечника. Частота развития инвагинации кишечника, наблюдаемая в группе плацебо (51 на 100 000 детей), согласуется с данными, установленными ранее в Латинской Америке^[30–34]. Кроме того, возраст детей, в котором развивалась инвагинация кишечника, в группах, получавших вакцину или плацебо, был одинаковым, в отличие от постмаркетинговых наблюдений, согласно которым четырехвалентная реэус-человеческая реассортативная вакцина провоцировала инвагинацию кишечника детей более раннего возраста, чем у невакцинированных детей^[35]. Эти данные позволяют сделать предположение, что проблема инвагинации кишечника, которую породила четырехвалентная реэус-человеческая реассортативная вакцина, возможно, явилась результатом использования реэус-штамма, а не живой вакцины для приема внутрь как таковой^[35,39]. Эти наблюдения согласуются с недавно опубликованными сведениями об инфекции, вызванной ротавирусом дикого типа, и не связанной с инвагинацией кишечника^[40].

Совокупная характеристика тяжелых побочных явлений в целом была в пользу антиротавирусной вакцины: у вакцинированных детей тяжелые побочные явления возникали реже, чем у получавших плацебо, и им реже требовалась госпитализация из-за желудочно-кишечных заболеваний. При множественных сравнениях тяжелых побочных явлений, сгруппированных по предпочтительным терминам словаря MedDRA (без поправки на повторяемость), не выявлено несоответствие риска, обусловленного вакциной, который мог бы подтверждаться клиническими данными, а также возможной временной или биологической причинно-следственной связи. Статистически значимые различия в общей смертности между группа-

ми отсутствовали. Выявленное несоответствие числа случаев смерти от пневмонии среди вакцинированных детей не подтвердился при наблюдении других тяжелых побочных явлений, обусловленных пневмонией.

Вакцина проявила эффективность в профилактике эпизодов ротавирусного гастроэнтерита, что установлено количественно по клиническому определению случаев, обуславливающих необходимость в госпитализации и регидратации, а также по валидизированной шкале Весикари^[21], которая включает количественную оценку диареи, рвоты, лихорадки, обезвоживания и госпитализации. Эффективность двух доз вакцины, составившая 85% в профилактике эпизодов тяжелого гастроэнтерита и 100% в профилактике более тяжелых форм, схожа с установленной ранее в исследовании антиротавирусной вакцины, проведенном в Бразилии, Мексике и Венесуэле^[17, 18], а также в исследовании с применением трех доз четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной вакцины, проведенном в Венесуэле^[41]. Эти результаты также согласуются с данными, указывающими, что дважды перенесенное инфицирование ротавирусом дикого типа полностью защищает от последующих эпизодов тяжелого заболевания^[42].

Живая ослабленная вакцина защищала от серотипов, чаще всего встречающихся в Латинской Америке и в странах Карибского бассейна. Высокий уровень защиты (эффективность вакцины 91%) продемонстрирован в отношении гомологичных ротавирусов G1P[8], у которых имеется два белка наружной оболочки (VP4 и VP7) и один белок внутренней оболочки (VP6), по антигенности схожий с антигенами, содержащимися в антиротавирусной вакцине^[29]. Она также защищает от штаммов, у которых общими являются генотип P[8] (антиген VP4) и антиген VP6 (эффективность вакцины 87%). Защита от штаммов ротавируса, у которых отсутствуют антигены наружной и внутренней оболочки, присущие антиротавирусной вакцине, проявляется слабее (45%). Однако в мета-анализе данных этого исследования и двух исследований II фазы, проведенных в Финляндии^[16] и Латинской Америке^[17] (в основе всех лежат одни и те же методы и критерии эффективности), эффективность вакцины против типа G2P[4] составила 67% (95% доверительный интервал от 15 до 87%),^[43] что указывало на спо-

собность вакцины защищать, хотя и в меньшей степени, от штаммов, не имеющих G- или P-эпитопов, как у вакцинного штамма.

Важным для здравоохранения является то, что антиротавирусная вакцина обладает 42% эффективностью в предупреждении госпитализации по поводу гастроэнтерита любой этиологии. Это отражает статистически значимое уменьшение заболеваемости гастроэнтеритом. Поскольку ротавирусы выявлены только в 26% случаев тяжелого гастроэнтерита в контрольной группе, наблюдаемая 42% защита превысила ожидаемую величину. Дополнительную защиту можно отчасти объяснить ротавирусной инфекцией, не выявленной иммуноферментным анализом^[42]. Таким образом, вероятно, заболеваемость ротавирусными инфекциями гораздо больше, чем частота случаев госпитализации по поводу ротавирусных инфекций, рассчитанная по числу антигенов, обнаруженных в испражнениях. Расхождение между специфичными и неспецифичными результатами можно изучить с помощью ПЦР-ОР с более чувствительного метода для выявления ротавируса в образцах испражнений^[26] или методом молекулярных зондов, как сделано при изучении других вакцин, таких как вакцина против *Haemophilus influenzae*, тип b, и *Streptococcus pneumoniae*^[44].

Обнаруженное снижение частоты развития тяжелого гастроэнтерита любой этиологии и выраженной защиты против тяжелого гастроэнтерита, вызванного ротавирусами, которые несут или не несут G1P[8], указывает на потенциальную пользу антиротавирусной вакцины для системы здравоохранения. Теперь усилия нужно сосредоточить на внедрении этой вакцины в стандартные программы иммунизации детей грудного возраста, особенно в районах, где ротавирус является причиной высокой заболеваемости и детской смертности. Широкое применение этой вакцины потребует параллельного внедрения фармакологического надзора, включая исследования по наблюдению смертельных исходов у детей, иммунизированных антиротавирусной вакциной, чтобы ответить на ряд оставшихся вопросов. Поскольку уже показано, что применение четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной вакцины у детей старше 90 дней существенно повышает риск развития инвагинации кишечника^[45], одна из важных задач состоит в мониторинге бе-

зопасности, которая определяется именно инвагинацией кишечника, у детей более позднего возраста. Другой важный вопрос — сохранит ли вакцина свою эффективность при появлении новых серотипов, которые имеют или не имеют антигенов оболочек, как у вакцинного штамма [46].

Спонсор — компания «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс», которая финансировала и координировала данное исследование.

Врачи Руис-Паласиос, Веласкес, Ортега-Барриа, Павиа-Рус, Нуньес, Саенс-Ллоренс и Вергара получили грант от компаний «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Линарес — го-

нонар за лекции от компании «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Лопес — гонорар за консультации, лекции и грант от компании «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Масиас-Парра — гонорар за лекции и грант от «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Ричардсон — гонорар за консультации и грант от компании «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Весикари — гонорар за консультации и лекции и гранты от компаний «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс» и «Мерк Шарп и Доум»; и доктор О'Райан — гонорар за консультации и лекции от компании «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс». О прочих потенциальных конфликтах интересов в отношении данной статьи неизвестно.

Мы признательны грудным детям и их семьям, которые участвовали в этом клиническом испытании, Карин Хардт — за участие в планировании исследования, Фрэнсис ван Брустехем — за общее управление исследованием, и Фернандо Агирре и Сильвину Сантуcho — за региональное управление исследованием.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Авторский коллектив: the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, México Distrito Federal, Mexico (G.M.R.-P.); Sección Enfermedades Entéricas, Instituto de Biomedicina-Fuvesin, Carmelitas, Caracas, Venezuela (I.P.-S.); Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México Distrito Federal, Mexico (F.R.V.); Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina (H.A.); GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium (T.B., B.C., P.G., J.P.Y., S.D., N.T., A.B., B.D.V.); GlaxoSmithKline Biologicals, Latin America, Rio de Janeiro (S.C.C., R.C.); Carlos Chagas Institute, Rio de Janeiro (S.C.C.); Universidad Nacional Autónoma de León, León, Nicaragua (F.E.); GlaxoSmithKline, King of Prussia, Pa. (B.L.I.); GlaxoSmithKline, México Distrito Federal, Mexico (Y.C.); Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministry of Health, Belém, Pará, Brazil (A.C.L.); Clinica Materno Infantil Los Farallones, Cali, Colombia (P.L.); Instituto Nacional de Pediatra, México D.F., Mexico (M.M.-P.); Institute for Advanced Scientific Investigations and High Technology Services, Panama, Panama (E.O.-B.); Hospital Infantil de Mexico, México Distrito Federal, Mexico (V.R.); Infectóloga Pediatra, Hospital de Especialidades, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras (D.M.R.-M.); Hospital Nuestra Señora de la Altagracia, Santa Domingo, Dominican Republic (L.R.); Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera-Insalud, Universidad de Carabobo, Servicio de Hidratación del Hospital de Niños, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela (B.S.); Departamento de Medicina Experimental, Universidad Nacional Autónoma de México, México Distrito Federal, Mexico (N.P.-R.); Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Cuernavaca Morelos, Mexico (J.S.); GlaxoSmithKline, Buenos Aires, Argentina (R.R.); Hospital General de Durango, Durango, Mexico (J.C.T.); GlaxoSmithKline, San José, Costa Rica (P.R.); Universidad de Concepción, Concepción, Chile (E.N.); Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, México Distrito Federal, Mexico (M.L.G.); Infectious Disease Department, Hospital del Niño, Panama, Panama (X.S.-L.); Universidad de Valparaíso, Faculty of Medicine, Preclinical Department, Valparaíso, Chile (R.F.V.); University of Tampere Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland (T.V.); and Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago (M.O.).

Участники Исследования живой антиротавирусной вакцины: **Publication Steering Committee:** M. O'Ryan, G. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, A.C. Linhares, F.R. Velázquez, X. Sáez-Llorens, T. Vesikari, N. Tornieporth, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, S. Damaso, R. Clemens, B.L. Innis, B. De Vos, P. Gillard, and A. Bouckennooghe. **Investigators or Coinvestigators:** Argentina (4671 participants): H. Abate; Brazil (3218 participants): A.C. Linhares; Chile (3458 participants): M. O'Ryan, E. Nuñez, and R.F. Vergara; Colombia (3910 participants): P. Lopez; Dominican Republic (4056 participants): L. Rivera; Finland (2060 participants): T. Vesikari; Honduras (4195 participants): D.M. Rivera-Medina; Mexico (13,245 participants): F.R. Velázquez, M. Macías-Parra, J.C. Tinoco, G.M. Ruiz-Palacios, N. Pavía-Ruz, V. Richardson, J. Salmerón, C. Aranza, E. Nandi, L.M. Guerrero, R. Borgaro, and P. Ramírez; Nicaragua (4057 participants): F. Espinoza; Panama (4061 participants): E. Ortega-Barría and T. de León; Peru (12,044 participants): C.F. Lanata; and Venezuela (4250 participants): B. Salinas and I. Pérez-Schael. **Medical Advisors:** A. Abdelnour, Y. Cervantes, M. Navarrete, J.C. Ovalle, M. Pulkkinen, P. Rubio, R. Rüttimann, N. Sanchez, and J.P. Yarzabal. **Contributors:** Study development: T. Breuer, B. Cheuvart, S.A. Costa Clemens, B. De Vos, P. Gillard, B.L. Innis, and N. Tornieporth (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium and Brazil). Acquisition or interpretation of data: G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavía-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O'Ryan. Revision and final approval of the manuscript: G.M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F.R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, S. Costa Clemens, B. Cheuvart, F. Espinoza, P. Gillard, B.L. Innis, Y. Cervantes, A.C. Linhares, P. López, M. Macías-Parra, E. Ortega-Barría, V. Richardson, D.M. Rivera-Medina, L. Rivera, B. Salinas, N. Pavía-Ruz, J. Salmerón, R. Rüttimann, J.C. Tinoco, P. Rubio, E. Nuñez, M.L. Guerrero, J.P. Yarzabal, S. Damaso, N. Tornieporth, X. Sáez-Llorens, R.F. Vergara, T. Vesikari, A. Bouckennooghe, R. Clemens, B. De Vos, and M. O'Ryan. Statistical analyses: B. Cheuvart and S. Damaso (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). Technical writing assistance: D. Shirgaonkar (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). Coordination of manuscript submission and revision: A. Ali (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium) and L. Rouxhet (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgium). **Central Study Coordinators:** A. Acero, V.A. Alvarez, F. Cubas, L. Diaz, P. Dieryck, T. Herremans, P. Maldini, M. del Carmen Martinez, M. Medina, C. Rasshofer Padilla, V. Reynaert, L.E. Rodriguez, M. Rojas, A. Sabillon, S. Sumanen, D. Valera, and I. Zenteno. **Independent Data-Monitoring Committee:** K. Kotloff (University of Maryland), C. de Quadros (Albert B. Sabin Vaccine Institute), Z.A. Bhutta (Aga Khan University, Pakistan), W. Blackwelder, G. Hussey (University of Cape Town, South Africa), B. Ivanoff (Résidence les Ronsiers, Switzerland), J.I. Santos Preciado (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. Comblain (S.-Clinica, Belgium). **Clinical Events Committee:** J. Bines (University of Melbourne, Australia), G.V. Fascinetto (Hospital Infantil de Mexico, Mexico), and M. De Campo (Monash Medical Centre, Victoria, Australia). **Safety Review Committee:** F. Cutts (Medical Research Council, United Kingdom), F. Zepp (University of Mainz, Germany), and C. Alpuche (National Autonomous University of Mexico, Mexico).

литература

1. Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodriguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S149-S155.
2. Guardado JAA, Clara WAW, Turcios RM, et al. Rotavirus in El Salvador: an outbreak, surveillance and estimates of disease burden, 2000-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:Suppl:S156-S160.
3. Salinas B, Gonzalez G, Gonzalez R, Escalona M, Materan M, Schael IP. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S161-S167.
4. O'Ryan M, Perez-Schael I, Mamani N, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:685-93.
5. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America: anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:371-7.
6. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
7. Parashar U. Session 1: epidemiology and disease burden. In: Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium, Mexico City, July 7-9, 2004:6.
8. Rotavirus vaccines, an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:2-3.
9. Vaccine research and development: rotavirus vaccines for developing countries. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:35-40.
10. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577-81.
11. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
12. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004;22:2836-42.
13. Bernstein DI, Smith VE, Sherwood JR, et al. Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12. *Vaccine* 1998;16:381-7.
14. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;354: 287-90.
15. Bernstein DI, Sack DA, Reisinger K, Rothstein E, Ward RL. Second-year follow-up evaluation of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in healthy infants. *J Infect Dis* 2002;186:1487-9.
16. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:937-43.
17. Salinas B, Schael IP, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: a randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:807-16.
18. De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:Suppl:S179-S182.
19. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:569-74.
20. Santosham M, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J Pediatr* 1997;131:632-8.
21. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-67.
22. MedDRA Maintenance and Support Services Organization home page. Reston, Va.: MedDRA MSSO, 2005. (Accessed December 9, 2005, at <http://www.meddrasso.com>.)
23. Bresee J, Fang Z-Y, Wang B, et al. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004;10: 988-95.
24. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J Clin Microbiol* 2000;38: 2784-7.
25. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, et al. Use of active surveillance to validate International Classification of Diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics* 2005;115:78-82.
26. Pang XL, Joensuu J, Hoshino Y, Kapikian AZ, Vesikari T. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol* 1999;13: 9-16.
27. Miettinen O, Nurminen N. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985;4: 213-66.
28. Tang ML, Ng HK. Comment on: confidence limits for the ratio of two rates based on likelihood scores: non-iterative method. *Stat Med* 2004;23:685-92.
29. Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8:305-31.
30. Lucero Y, Valenzuela MT, O'Ryan M. Clinical and epidemiological profile of intestinal intussusception among infants of metropolitan Santiago. *Rev Med Chil* 2004; 132:565-72. (In Spanish.)
31. O'Ryan M, Lucero Y, Pena A, Valenzuela MT. Two year review of intestinal intussusception in six large public hospitals of Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 717-21.
32. Abate H, Linhares AC, Venegas G, et al. A multi-center study of intussusception in Latin America: first year results. Presented at the International Congress of Pediatrics, Cancun, Mexico, August 15–20, 2004 (paper).
33. Perez-Schael I, Escalona M, Salinas B, Materan M, Perez ME, Gonzalez G. Intussusception-associated hospitalization among Venezuelan infants during 1998 through 2001: anticipating rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:234-9.
34. Saez-Llorens X, Guevara JN. Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:363-5.
35. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
36. Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:410-6.
37. Murphy BR, Morens DM, Simonsen L, Chanock RM, La Montagne JR, Kapikian AZ. Reappraisal of the association of intussusception with the licensed live rotavirus vaccine challenges initial conclusions. *J Infect Dis* 2003;187:1301-8.
38. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
39. Heaton PM. Overview: characteristics of the investigational pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine (PRV): primary efficacy and safety results of the large-scale Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST). Presented at the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices, Atlanta, February 10–11, 2005.
40. Velázquez FR, Luna G, Cedillo R, Torres J, Muñoz O. Natural rotavirus infection is not associated to intussusception in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: Suppl:S173-S178.
41. Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, et al. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 1997; 337:1181-7. [Erratum, *N Engl J Med* 1998; 338:1002.]
42. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.

43. Perez-Schael I, Linhares AC, Vesikari T, et al. Two doses of the human attenuated rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix) show heterotypic protection in Latin America and Europe. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, D.C., December 16–19, 2005 (poster) (in press).
44. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, et al. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.
45. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192: Suppl 1:S36-S43.
46. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.