

## ОРИГИНАЛ СТАТЬИ

## Безопасность и эффективность пятивалентной человеческой–бычьей (WC3) реассортативной антиротавирусной вакцины

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., Подготовлено при участии Пенни М. Хитона (Penny M. Heaton), д-ра медицины, представителя Группы исследования эффективности и безопасности антиротавирусной вакцины

## РЕФЕРАТ

## ОБОСНОВАНИЕ

Ротавирус – главная причина гастроэнтерита у детей и детской смертности по всему миру.

## МЕТОДЫ

Мы обследовали здоровых детей в возрасте от 6 до 12 недель, которым слепым методом рандомизированно назначали либо три дозы внутрь живой пятивалентной человеческой–бычьей (штамм WC3) реассортативной антиротавирусной вакцины, содержащей серотипы G1, G2, G3, G4 и P[8], вызывающие заболевание у человека, или плацебо с интервалом 4–10 недель. Тяжелые и другие побочные явления регистрировали с помощью активного выявления, в том числе опросов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах, получавших вакцину или плацебо, наблюдали 34 035 и 34 003 ребенка соответственно для выявления тяжелых побочных явлений. Инвагинация кишечника развилась у 12 детей, получавших вакцину, и 15 детей, получавших плацебо, в течение одного года после приема первой дозы, при этом у 6 детей, получавших вакцину, и 5 детей, получавших плацебо, инвагинация возникла в течение 42 суток после приема любой из трех доз (относительный риск 1,6; 95% доверительный интервал от 0,4 до 6,4). Вакцинация уменьшала число случаев госпитализации и обращений к врачу по поводу гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса G1–G4, возникавшего в течение 14 суток и более после приема третьей дозы на 94,5% (95% доверительный интервал от 91,2 до 96,6%). В гнездовом исследовании эффективность вакцинации против гастроэнтерита, обусловленного штаммами ротавируса G1–G4, за весь первый период вспышки ротавирусных инфекций составила 74% (95% доверительный интервал от 66,8 до 79,9%). Эффективность вакцинации против острого гастроэнтерита составила 98,0% (95% доверительный интервал от 88,3 до 100%). Вакцинация уменьшала число обращений в клиники по поводу гастроэнтерита, обусловленного штаммами ротавирусов G1–G4, на 86,0% (95% доверительный интервал от 73,9 до 92,5%).

## ВЫВОДЫ

Вакцина успешно предупреждала ротавирусный гастроэнтерит, уменьшала тяжесть заболевания и число обращений за медицинской помощью. Риск развития инвагинации кишечника у детей, получавших вакцину или плацебо, был примерно одинаков (клиническое испытание под гос. номером NCT00090233).

От University of Tampere Medical School, Tampere, Finland (T.V., S.Y., A.K.); the Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School, Norfolk (D.O.M.); the Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence (P.D.); the Center for the Evaluation of Vaccination, University of Antwerp, Antwerp, Belgium (P.V.D.); the Center for American Indian Health, Department of International Health, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore (M.S., J.P.W., K.L.O.); the University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan (Z.R.); Merck Research Laboratories, West Point, Pa. (M.J. Dallas, J.F.H., M.G.G., R.F.I., M.L.C., M.T.O., B.A.A., M.J. DiNubile, J.W.B., P.M.H.); Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, Calif. (S.B.B.); the Institute of Vaccine and Pharmacologic Research in San Francisco, San Francisco (H.R.S.); the Department of Pediatrics, University of the West Indies, Kingston, Jamaica (C.D.C.C.); the Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Ky. (G.S.M.); the Department of Clinical Sciences Pediatrics, Umea University, Umea, Sweden (L.G.); Sanofi Pasteur Merck, Sharp & Dohme, Lyon, France (D.C.); and Children's Hospital and the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia (H.F.C., P.A.O.). Запрос на перепечатку направлять: Dr. Heaton, Merck Research Laboratories, P.O. Box 4, UNC-151, West Point, PA 19486, или на penny\_heaton@merck.com.

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

Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.

**РОТАВИРУС ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНОЙ** причиной госпитализации и смертности от острого гастроэнтерита у детей грудного и младшего возраста по всему миру. Ежегодно из-за этой инфекции отмечаются 2 миллиона случаев госпитализации и почти полмиллиона детских смертей<sup>[1, 2]</sup>. Тактика профилактики ротавирусной инфекции путем вакцинации основана на результатах исследований, в которых продемонстрировано, что инфекция, вызванная ротавирусом дикого типа, приводит к иммунизации против ротавирусного гастроэнтерита<sup>[3-6]</sup>. Первичное инфицирование ротавирусом обеспечивает мощную защиту против гастроэнтерита, обусловленного тем же серотипом, и тяжелого заболевания, независимо от серотипа ротавируса. Четыре самых распространенных серотипа, которые вызывают более 80% случаев ротавирусной инфекции у человека, – это G1P[8], G2P[4], G3P[8] и G4P[8]<sup>[7, 8]</sup>.

В 1998 г. в США была выдана лицензия на четырехвалентную реэус-человеческую реассортативную антиротавирусную вакцину (RRV-TV РотаШилд, компания «Виет Лабораториз»), которая была рекомендована для стандартной иммунизации детей<sup>[9]</sup>. Вскоре после этого была выявлена связь между применением этой вакцины и развитием инвагинации кишечника – редкого заболевания с фоновой распространенностью от 18 до 56 случаев на 100 000 ребенка-лет на первом году жизни<sup>[10-13]</sup>. Риск был максимальным в первые 3–14 суток после приема первой дозы и в течение 3–7 суток после второй. Эксперты оценили риск развития инвагинации кишечника, связанной с применением четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной антиротавирусной вакцины, примерно как 1 случай на 10 000 вакцинированных<sup>[14]</sup>. Кроме того эта вакцина вызывала лихорадку, рвоту, диарею, боль в животе и появление в испражнениях примеси крови<sup>[15-18]</sup>. Вакцина была добровольно изъята из продаж в октябре 1999 г.<sup>[19]</sup>.

Ввиду необходимости для здравоохранения была продолжена разработка человеческой-бычьей реассортативной антиротавирусной вакцины, поскольку требовалась безопасная и эффективная антиротавирусная вакцина<sup>[19-21]</sup>. В клинических испытаниях II фазы различные формы выпуска человеческой-бычьей реассортативной антиротавирусной вакцины

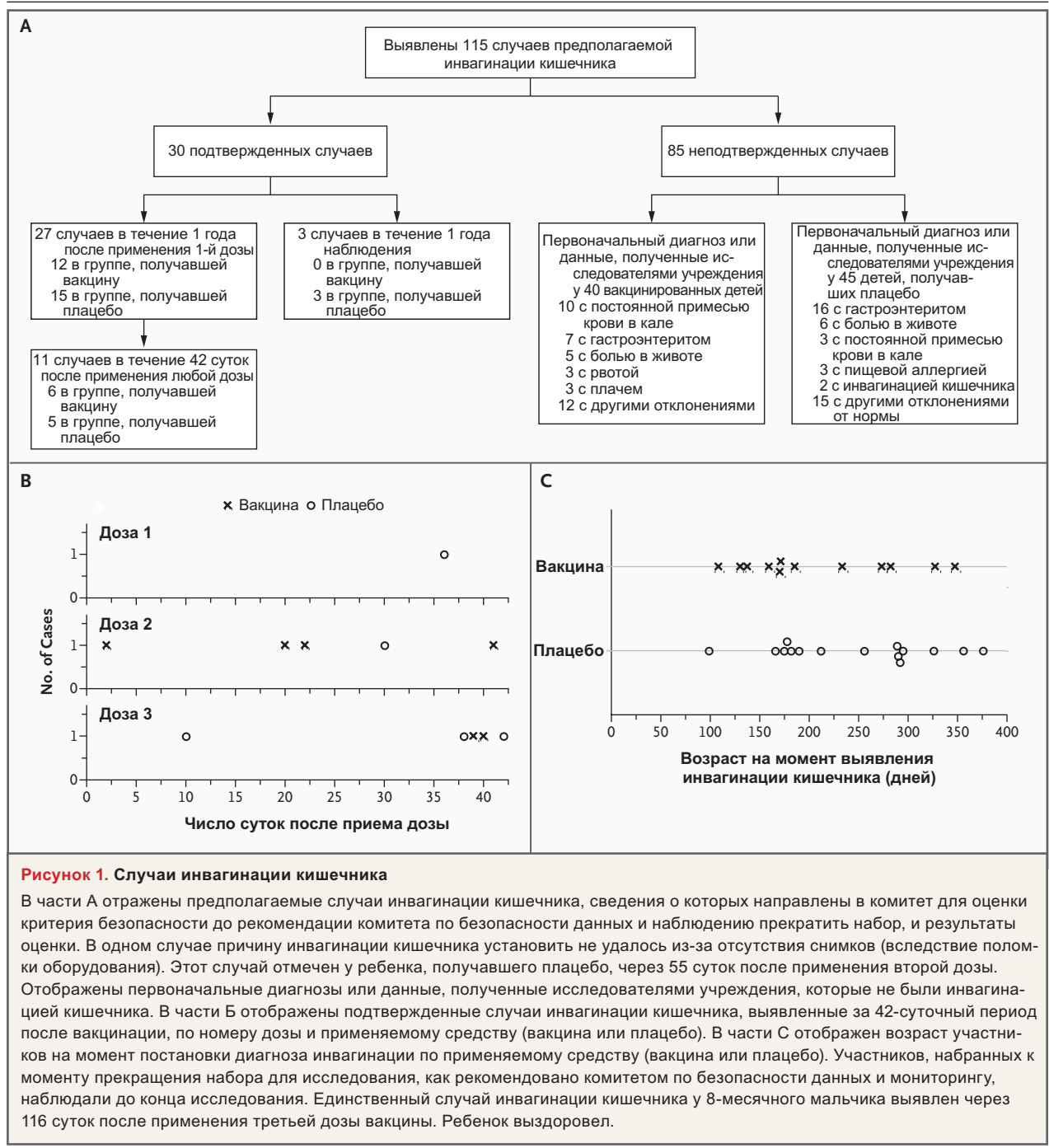
предупреждали примерно 70% эпизодов ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести и 100% случаев тяжелого гастроэнтерита<sup>[22, 23]</sup>. В отличие от пятивалентной человеческой-бычьей реассортативной антиротавирусной вакцины, частота развития лихорадки и желудочно-кишечных нарушений в группах, получавших вакцину или плацебо, была примерно одинаковой. Дальнейшая разработка человеческой-бычьей реассортативной антиротавирусной вакцины также была обоснована отсутствием явной связи между инвагинацией кишечника и инфекцией, вызванной ротавирусом дикого типа<sup>[24, 25]</sup>, и этот факт указывал, что инвагинация кишечника необязательно связана с воздействием всех ротавирусов.

Мы представляем результаты исследования эффективности и безопасности антиротавирусной вакцины (REST) – рандомизированного плацебо-контролируемого клинического испытания живой пятивалентной (G1, G2, G3, G4 и P[8]) человеческой-бычьей реассортативной антиротавирусной вакцины (WC3) для приема внутрь (РотаТек, компания «Мерк»). Клиническое испытание включало оценку безопасности вакцины в отношении инвагинации кишечника и других побочных явлений, а также ее эффективность в профилактике ротавирусного гастроэнтерита и снижении затрат системы здравоохранения.

## МЕТОДЫ

### СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было двойным слепым (спонсор не знал, какие средства назначали конкретному ребенку), плацебо-контролируемым, рандомизированным клиническим испытанием, которое проводили с 2001 по 2004 гг. в 11 странах (приведенных в I части Приложения, которая доступна вместе с полным текстом статьи по адресу [www.nejm.org](http://www.nejm.org)). Протокол утвержден экспертными комитетами по этике учреждений – участников исследования, а до включения детей в исследование от родителей или опекунов каждого ребенка получено информированное согласие. Для исследования набирали здоровых детей в возрасте от 6 до 12 недель. Исключали детей, получивших полиомиелитную вакцину для приема внутрь в течение 42-суточного периода до запланированного применения первой дозы, или в случае пред-



**Рисунок 1. Случаи инвагинации кишечника**

В части А отражены предполагаемые случаи инвагинации кишечника, сведения о которых направлены в комитет для оценки критерия безопасности до рекомендации комитета по безопасности данных и наблюдению прекратить набор, и результаты оценки. В одном случае причину инвагинации кишечника установить не удалось из-за отсутствия снимков (вследствие поломки оборудования). Этот случай отмечен у ребенка, получавшего плацебо, через 55 суток после применения второй дозы. Отображены первоначальные диагнозы или данные, полученные исследователями учреждения, которые не были инвагинацией кишечника. В части Б отображены подтвержденные случаи инвагинации кишечника, выявленные за 42-суточный период после вакцинации, по номеру дозы и применяемому средству (вакцина или плацебо). В части С отображен возраст участников на момент постановки диагноза инвагинации по применяемому средству (вакцина или плацебо). Участников, набранных к моменту прекращения набора для исследования, как рекомендовано комитетом по безопасности данных и мониторингу, наблюдали до конца исследования. Единственный случай инвагинации кишечника у 8-месячного мальчика выявлен через 116 суток после применения третьей дозы вакцины. Ребенок выздоровел.

стоящего приема полиомиелитной вакцины во время исследования. Одновременное применение других лицензированных вакцин и грудное вскармливание не ограничивали.

Это исследование было разработано для оценки безопасности в отношении инвагинации кишечника. Кроме того, большой размер

выборки дал возможность оценить эффективность вакцины в уменьшении числа случаев госпитализации и экстренной помощи по поводу ротавирусного гастроэнтерита. В рамках основного исследования были запланированы гнездовые исследования для оценки безопасности в отношении всех побочных явлений (деталь-

ное исследование безопасности), а также иммуногенности и эффективности ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести (исследование клинической эффективности) (рис. 1А в Приложении). Учреждения для проведения дополнительных исследований определены заранее.

Планирование, управление и анализ клинического испытания (протокол компании «Мерк» V260-006) осуществляли спонсор, внешние исследователи и члены комитетов по мониторингу данных и безопасности, а также комитет по оценке критериев безопасности (перечислены в I части Приложения). Исследователи имели доступ ко всем данным исследования. Этот отчет в основном составили доктора Весиари, Даллас, ДиНубиле и Гитон; все соавторы изучили отчет и утвердили его. В утверждении протокола участвовала Служба здравоохранения Индии.

#### ВАКЦИНА

Живая пятивалентная антиротавирусная вакцина содержала пять реассортативных ротавирусов, поражающих коров и людей; каждый из них включал штамм WC3, вызывающий болезнь у коров и содержащий поверхностные вирусные белки, соответствующие серотипам G1, G2, G3, G4 и P[8] ротавируса, который вызывает болезни у человека [26]. Реассортанты взвешивали в жидком цитрате натрия и фосфатном буфере при суммарном титре вируса от  $6,7 \times 10^7$  до  $12,4 \times 10^7$  вирулентных единиц на дозу. Детям рандомизированно в отношении 1:1 назначали три дозы вакцины по 2 мл каждая и плацебо, не отличающееся по внешнему виду от вакцины, с интервалом 4-10 недель. Вакцину применяли во все времена года.

#### ОЦЕНКА ИНВАГИНАЦИИ КИШЕЧНИКА И ДРУГИХ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Всех участников исследования наблюдали в течение не менее 42 суток после приема каждой дозы для выявления тяжелых побочных явлений, включая инвагинацию кишечника. Случаи, связанные с применением вакцины, тяжелые побочные явления, смерти и инвагинации кишечника регистрировали до конца исследования. Для сбора данных по безопасности использовали активное выявление с помощью опросов; с родителями или законными опекунами связывались на 7-е, 14-е и 42-е сутки после каждого применения дозы, а потом каждые

шесть недель в течение года для сбора данных об инвагинации кишечника и тяжелых побочных явлениях. Наблюдение для оценки безопасности было завершено у детей, у которых вакцинация была прекращена досрочно. При возможности образцы испражнений, взятых у детей с инвагинацией кишечника, тестировали на антигены ротавируса с помощью иммуноферментного анализа [27]. В дополнительном исследовании безопасности родителей и опекунов также просили ежедневно записывать температуру тела и число эпизодов рвоты и диареи на протяжении 7 суток после приема каждой дозы, а также все побочные явления на протяжении 42 суток после приема каждой дозы. Для возможного выделения вакцинных штаммов с калом в подгруппе детей в определенных учреждениях между 4-ми и 6-ми сутками после приема каждой дозы независимо от симптомов проводили мониторинг методом культивирования вируса с последующим анализом пятна на плашке и электрофенотипированием РНК [28].

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ ИНВАГИНАЦИИ КИШЕЧНИКА И РОЛЬ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО КОМИТЕТА ПО СБОРУ ДАННЫХ И БЕЗОПАСНОСТИ

Обо всех случаях, подозрительных на инвагинацию кишечника, сообщали в независимый комитет, который не знал, какое средство применяли у конкретного ребенка. В комитет входили детский хирург, детский рентгенолог и педиатр, имеющие большой опыт в неотложной медицине. Комитет давал определение случаев предполагаемой инвагинации кишечника согласно заданному определению, которое требовало подтверждения диагноза рентгенологическим методом или на операции, или при аутопсии.

После рассмотрения в случаях, отнесенных к инвагинации кишечника, наблюдательный комитет по сбору данных и безопасности раскрывал тип применяемого средства, чтобы принять решение о дальнейшем продолжении исследования. Согласно рекомендациям комитета исследование прерывали, если риск развития инвагинации кишечника у детей, получавших вакцину, был статистически значимо выше, чем у детей, получавших плацебо (нижняя граница 95% доверительного интервала  $>1,0$ ), при промежуточном наблюдении в течение 7 и 42 суток после приема любой дозы.

Наблюдательный комитет по сбору данных

и по безопасности также сформулировал рекомендации в отношении завершения набора участников, согласно которым должны быть соблюдены критерии в отношении основной гипотезы о безопасности – «вакцина не увеличивает риск инвагинации кишечника в течение 42 суток после приема любой дозы». В исследовании использован принцип дополнительного набора в группы [29] с минимальным набором 60 000 участников и последующим набором еще 10 000 участников, если отсутствовало соответствие статистическим критериям основной гипотезы о безопасности, вплоть до общего числа участников, равного 100 000.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Ротавирусный гастроэнтерит был определен как наличие трех и более эпизодов водянистого или разжиженного стула в течение 24 часов или сильная рвота в сочетании с выявлением ротавируса иммуноферментным анализом образца испражнений, полученного в течение 14 суток со времени появления симптомов. Серотипы G идентифицировали с помощью одноэтапной полимеразной цепной реакции с применением обратной транскриптазы и последующим секвенированием [30]. Все образцы испражнений, в которых был обнаружен ротавирус, тестировали на вакцинные штаммы с помощью культивирования с последующим анализом пятна на плашке и электрофенотипирования РНК.

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ОБРАЩЕНИЙ В ОТДЕЛЕНИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПОВОДУ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Всех участников исследования наблюдали для оценки числа случаев госпитализации и обращений в отделения экстренной медицинской помощи по поводу острого гастроэнтерита. Родителей или опекунов опрашивали об обращениях в лечебные учреждения по поводу гастроэнтерита в то же время, когда их опрашивали об инвагинации кишечника и других побочных явлениях. Кроме того, оценивали число пропущенных рабочих дней у родителей или опекунов по поводу подтвержденного ротавирусного гастроэнтерита у детей.

#### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

В дополнительном исследовании клинической эффективности участвовали дети из Финляндии

и США (включая индейцев племени навахо и апачи). Родителей или опекунов просили сообщать обо всех эпизодах острого гастроэнтерита у детей после применения первой дозы. В активном выявлении всех эпизодов гастроэнтерита, включая обращения к врачу по поводу гастроэнтерита, участвовали родители или опекуны, связываясь с исследователями каждые две недели. Сезон вспышки ротавирусной инфекции установили по ретроспективным эпидемиологическим данным [31–33]. Большинство участников исследования наблюдали на протяжении одного полного сезона ротавирусной инфекции после вакцинации; однако некоторых участников включили достаточно рано для того, чтобы наблюдать их и в течение всего второго сезона. Наблюдение участников, набранных в сезон ротавирусной инфекции, продолжали до конца сезона и на протяжении всего следующего сезона ротавирусной инфекции.

Чтобы определить, соответствует ли эпизод острого гастроэнтерита определению ротавирусного гастроэнтерита, и установить клиническую тяжесть, родителей или опекунов просили заполнять карты-дневники и записывать симптомы до выздоровления ребенка. Для распределения эпизодов ротавирусного гастроэнтерита по категориям по 24-балльной шкале использовали принятую клиническую шкалу, которая позволяет учитывать выраженность и длительность лихорадки, рвоты, диареи и изменений в поведении. Число баллов, равное 16 и более, считали критерием тяжелого заболевания (подробности приведены во II части Приложения) [22, 34].

#### ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ

В подгруппе детей из дополнительного исследования клинической эффективности исследовали иммунный ответ на вакцинацию. Образцы сыворотки брали до приема первой дозы и примерно через 14 суток после приема третьей дозы для измерения титра антиротавирусного IgA [35] и нейтрализующих антител к серотипам G1, G2, G3, G4 и P[8] [35]. Сероконверсию определяли как повышение титра антител в 3 раза и более относительно исходного.

#### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*Инвагинация кишечника и другие побочные явления*  
Данные о всех участниках, получивших хотя

бы одну дозу, а также об участниках, по которым имелись наблюдения, включили в анализ безопасности в зависимости от фактически полученного лечения. Основная гипотеза о безопасности заключалась в том, что относительно плацебо вакцина не увеличит риск развития инвагинации кишечника в течение 42 суток после приема любой дозы. Согласно этой гипотезе были заданы два критерия. Во-первых, в ходе исследования могло выясниться, что риск инвагинации кишечника у вакцинированных детей не выше, чем у получавших плацебо, в течение 7 и 42 суток после приема любой дозы. Во-вторых, к концу исследования верхняя граница 95% доверительного интервала для относительного риска инвагинации кишечника в течение 42 суток после приема любой дозы должна быть не более 10, что отражало бы отношение случаев инвагинации в группах вакцина/плацебо, равное 2 или менее, исходя из общего числа ожидаемых случаев. При этом такое отношение считалось клинически приемлемым относительным риском для нечастого побочного явления. Гипотеза была проверена с помощью точного биномиального коэффициента, основанного на доле вакцинированных детей, у которых возникла инвагинация кишечника. Для значения  $P$ , числа баллов и границ доверительного интервала применена поправка на структуру исследования с дополнительным набором участников [29]. Относительный риск также оценивали за 7, 14 и 60-суточные периоды после приема любой дозы и за 365-суточный период после приема первой дозы.

Статистическая мощность исследования для выявления повышенного риска развития инвагинации кишечника в ходе исследования и подтверждения правильности основной гипотезы о безопасности в конце исследования оценивали с помощью метода Монте-Карло при допущении, что случаи инвагинации кишечника будут накапливаться с частотой 50 на 100 000 ребенок-лет. Если риск развития инвагинации кишечника после вакцинации не повышался, вероятность, что основная гипотеза о безопасности верна, составляла бы 94%. Если бы риск был таким же, как после применения четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной антиротавирусной вакцины [14], вероятность преждевременного прекращения исследования составляла бы 85–91%.

#### *Использование ресурсов здравоохранения*

Использование ресурсов здравоохранения из-за ротавирусного гастроэнтерита, возникающего через 14 суток и более по окончании вакцинации, состоящей из серии трех доз, на протяжении 2 лет, оценивали в группе, в которой соблюдался протокол и в которую включали участников, не нарушавших протокол. Для оценки снижения частоты случаев использования ресурсов здравоохранения и числа рабочих дней, пропущенных родителями или опекунами вакцинированных детей и детей, получавших плацебо, применили метод регрессии Пуассона с универсальными оценочными уравнениями.

#### *Клиническая эффективность*

Основная гипотеза об эффективности подразумевала, что вакцина будет эффективна в профилактике ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами дикого типа G1–G4 и возникшего спустя 14 суток и более после окончания вакцинации серией из трех доз и на протяжении всего первого сезона вспышки ротавирусной инфекции. Участников, у которых отмечали несколько эпизодов гастроэнтерита, учитывали только один раз. Статистический анализ основывался на данных обо всех участниках с ротавирусным гастроэнтеритом в обеих группах так, чтобы число участников с ротавирусным гастроэнтеритом в вакцинированной группе соответствовало биномиальному распределению. Использован метод точного вывода. Чтобы сделать вывод о том, что вакцина эффективна, нижняя граница двухстороннего 95% доверительного интервала должна быть больше 35%.

Основной анализ эффективности основывался на данных о детях, у которых соблюдался протокол, из исследования клинической эффективности, при этом использовали протокольное определение ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, возникшего через 14 суток и более после применения третьей дозы. В дополнительном анализе данных о детях, у которых соблюдался протокол, изучили эффективность против ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, и эффективность на протяжении второго сезона ротавирусной инфекции после вакцинации. Еще один анализ эффективности проводился в зависимости от назначенного лече-

**Таблица 1. Исходные демографические характеристики участников\***

Показатель	Крупное исследование		Дополнительное детальное исследование безопасности		Дополнительное исследование клинической эффективности	
	Группы вакцины	Группа плацебо	Группы вакцины	Группа плацебо	Группы вакцины	Группа плацебо
Рандомизированно распределенные в группу — число	34 644	34 630	4826	4821	2841	2845
Пол — число (%)						
Мужской	17 586 (50,8)	17 529 (50,6)	2482 (51,4)	2491 (51,7)	1462 (51,5)	1467 (51,6)
Женский	17 058 (49,2)	17 101 (49,4)	2344 (48,6)	2330 (48,3)	1379 (48,5)	1378 (48,4)
Возврат на момент набора — нед						
Средний	9,8±1,4	9,8±1,4	9,7±1,4	9,7±1,4	9,7±1,6	9,7±1,5
Медиана	10	10	10	10	10	10
Диапазон	3–13	1–16	3–13	4–13	3–13	4–13
Расовая принадлежность или этническая группа — число (%)†						
Европеоидная раса	23 772 (68,6)	23 788 (68,7)	3052 (63,2)	3031 (62,9)	1854 (65,3)	1885 (66,3)
Латиноамериканцы	4963 (14,3)	4911 (14,2)	499 (10,3)	486 (10,1)	282 (9,9)	251 (8,8)
Негроидная раса	2908 (8,4)	2941 (8,5)	209 (4,3)	237 (4,9)	49 (1,7)	58 (2,0)
Метисы или мулаты	1815 (5,2)	1817 (5,2)	305 (6,3)	304 (6,3)	126 (4,4)	143 (5,0)
Азиаты	536 (1,5)	552 (1,6)	221 (4,6)	237 (4,9)	18 (0,6)	12 (0,4)
Индейцы	531 (1,5)	514 (1,5)	512 (10,6)	493 (10,2)	510 (18,0)	492 (17,3)
Прочие	119 (0,3)	107 (0,3)	28 (0,6)	33 (0,7)	2 (0,1)	4 (0,1)

\* Плюс-минус значения – средние ±SD.

† Расу или этническую группу определял исследователь согласно заданным категориям.

ния в группе, которая состояла из всех детей (независимо от соблюдения или нарушения протокола), получивших хотя бы одну дозу, и у которых подсчитывали все случаи ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, соответствующие протокольному определению и возникшие в любое время после приема первой дозы.

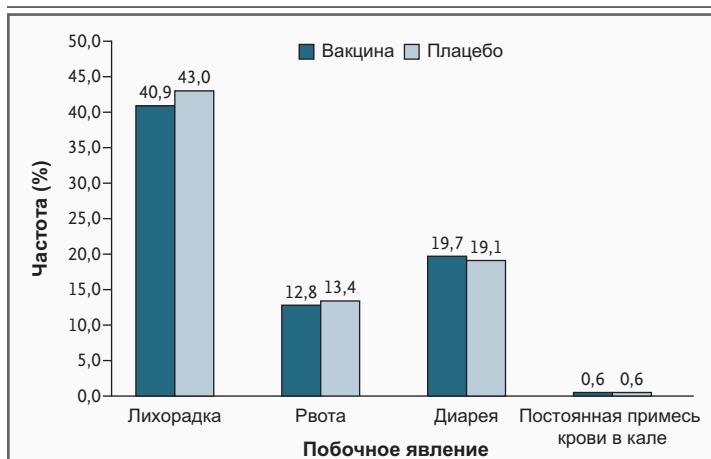
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

После того как 60 000 участников наблюдали на протяжении 42 суток после приема последней дозы, наблюдательный комитет по сбору данных и по безопасности изучил данные по инвагинации кишечника по группам и порекомендовал набрать еще 10 000 участников, поскольку критерии для прекращения набора ввиду достаточности участников для провер-

ки гипотезы еще не были достигнуты. После дополнительного набора и наблюдения комитет порекомендовал прекратить набор, так как заданные критерии были достигнуты. Анализ в этом отчете базируется на данных, полученных на тот момент, когда члены комитета посоветовали прекратить набор.

Всего был включен 70 301 участник; в клинической базе данных собраны данные по 69 274 участникам, прошедшим рандомизацию. В целом 68 038 (98,2%) детей получили хотя бы одну дозу вакцины или плацебо; 59 210 (85,5%) получили три дозы, и их наблюдали для оценки безопасности в течение 42 суток после применения третьей дозы; и 56 310 (81,3%) участников наблюдали на протяжении 1 года после применения первой дозы (рис. 1Б в Приложении). Среди участников, получивших хотя бы одну дозу, 67 756 (99,6%) наблюдали в течение 42 суток после приема последней дозы. Де-



**Рисунок 2.** Процентная доля участников в дополнительном детальном исследовании безопасности с лихорадкой, рвотой, диареей или постоянной примесью крови в кале в течение 42 суток после приема любой дозы по группе

Лихорадка означает все выявленные эпизоды лихорадки.

**Таблица 2.** Уменьшение числа случаев госпитализации и обращения в отделения экстренной медицинской помощи в группе соблюдавших протокол в крупном исследовании по серотипу G, выявленному в испражнениях участника\*

Серотип	Число случаев ротавирусного гастроэнтерита		Снижение частоты в процентах (95% ДИ)
	Группа вакцины (N=34 035)	Группа плацебо (N=34 003)	
G1	16	328	95,1 (91,6–97,1)
G2	1	8	87,6 (<0–98,5)
G3	1	15	93,4 (49,4–99,1)
G4	2	18	89,1 (52,0–97,5)
G9	0	13	100,0 (67,4–100,0)
G12	0	1	100,0 (<0–100,0)

\* Число участников в каждой группе – число детей, получивших хотя бы одну дозу. У некоторых участников наблюдали несколько побочных явлений. ДИ – доверительный интервал.

мографические характеристики детей в группах, получавших вакцину и плацебо, в целом были схожи (табл. 1). Медиана возраста участников на момент набора составила 10 недель.

#### ИНВАГИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА

Подтвержденные случаи инвагинации кишечника в течение 1 года после применения первой дозы отмечены у 12 вакцинированных и 15 детей, получавших плацебо (относительный риск 0,8; 95% доверительный интервал от 0,3 до 1,8) (рис. 1А). Подтвержденные случаи ин-

вагинации кишечника в течение 42 суток после приема любой дозы отмечены у шести вакцинированных детей и пяти детей, получавших плацебо (относительный риск с поправкой на многократность случаев 1,6; 95% доверительный интервал от 0,4 до 6,4) – этот результат подтвердил правильность гипотезы о безопасности (рис. 1Б). Среди вакцинированных детей не отмечено ни одного случая инвагинации кишечника в течение 42 суток после первой дозы.

Из 27 подтвержденных случаев инвагинации кишечника, возникших в течение 1 года после применения первой дозы, 16 (59%) развились у мальчиков. В момент развития инвагинации вакцинированные дети по возрасту были не младше тех, кто получал плацебо (рис. 1В). Один летальный исход послеоперационного сепсиса наблюдался у вакцинированного ребенка, у которого инвагинацию кишечника выявили через 98 суток после применения третьей дозы. Пять образцов испражнений, взятых у детей с подтвержденной инвагинацией кишечника в момент постановки диагноза, дали отрицательный результат на антиген ротавируса.

#### ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Тяжелые побочные явления выявлены у 803 из 34 035 вакцинированных детей (2,4%) и у 859 – из 34 003 ребенка, получавших плацебо (2,5%). В целом, в ходе исследования умерли 44 ребенка: 24 в группе, получавшей вакцину (<0,1%), и 20 в группе плацебо (<0,1%). Самой частой причиной смерти был синдром внезапной детской смерти, который выявлен у семи вакцинированных и восьми детей, получавших плацебо. Ни один случай смерти не был вызван вакциной по мнению исследователей, не знавших тип применяемого средства.

Среди 9605 участников детального исследования безопасности (4806 в группе, получавшей вакцину, и 4799 в группе плацебо) частота лихорадки, рвоты и диареи в течение 42 суток после приема любой дозы была схожей в обеих группах (рис. 2). Общая частота обнаружения примеси крови в кале в течение 42 суток после приема любой дозы составила 0,6% в каждой группе. Среди детей с неверным диагнозом инвагинации кишечника постоянная примесь крови в кале отмечалась в группе, получавшей вакцину, чаще (10 участников), чем в группе,

получавшей плацебо (3 участника). Кроме дерматита (который чаще встречался у вакцинированных детей), все побочные явления возникали в обеих группах одинаково часто.

В 4-6-суточный период после приема первой дозы выделение вакцинного штамма с калом выявлено у 17 из 134 вакцинированных (12,7%). В 4-6-суточный период после применения второй и третьей дозы выделение вакцинного вируса отсутствовало у всех вакцинированных – 109 и 99 соответственно.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕСУРСОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА**

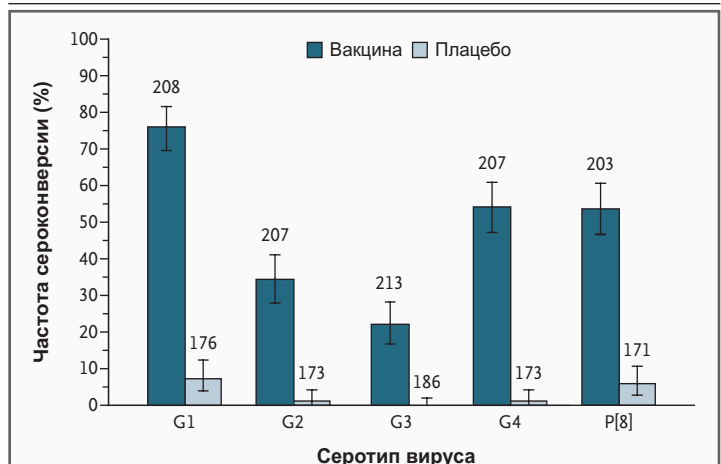
В крупном исследовании 28 646 и 28 488 участников в группах, получавших вакцину и плацебо соответственно, включены в анализ эффективности вакцины в зависимости от фактически полученного лечения в отношении снижения потребности в госпитализации или обращении в отделения экстренной медицинской помощи по поводу ротавирусного гастроэнтерита (рис. 1В в Приложении). В целом, обращения за экстренной помощью отмечено у 204 детей (13 в группе, получавшей вакцину, и 191 в группе плацебо), и 144 ребенка (6 и 138 соответственно) были госпитализированы по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4. Вакцина снизила общую частоту госпитализаций и обращений в отделения экстренной медицинской помощи по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, на 94,5% (95% доверительный интервал от 91,2 до 96,6%), из них частоту госпитализаций – на 95,8% (95% доверительный интервал от 90,5 до 98,2%), частоту обращений в отделения экстренной медицинской помощи – на 93,7% (95% доверительный интервал от 88,8 до 96,5%). Число случаев госпитализации и обращений в отделения экстренной медицинской помощи по серотипам представлено в табл. 2.

Эффективность вакцины в отношении всех случаев госпитализации по поводу гастроэнтерита после применения первой дозы составила 58,9% (95% доверительный интервал от 51,7 до 65,0%). Кроме того, на 86,6% (95% доверительный интервал от 78,0 до 91,9%) уменьшилось число пропущенных рабочих дней из-за ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4: родители или опекуны вакцинированных детей пропустили 65 рабочих

**Таблица 3.** Клиническая эффективность в профилактике ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести в группе соблюдавших протокол в дополнительном исследовании клинической эффективности по серотипу G, выявленному в испражнениях участника\*

Серотип	Число случаев ротавирусного гастроэнтерита		Эффективность в процентах (95% ДИ)
	Группа вакцины (N=2834)	Группа плацебо (N=2839)	
G1	72	286	74,9 (67,3–80,9)
G2	6	17	63,4 (2,6–88,2)
G3	1	6	82,7 (<0–99,6)
G4	3	6	48,1 (<0–91,6)
G9	1	3	65,4 (<0–99,3)

\* Число участников в каждой группе – число детей, получивших хотя бы одну дозу. У некоторых участников наблюдали несколько побочных явлений. ДИ – доверительный интервал.



**Рисунок 3.** Частота сероконверсии по нейтрализующим сывороточным антителам к человеческим серотипам, включенным в вакцину

Сероконверсию определяли как повышение титра нейтрализующих антител к определенному серотипу ротавируса в 3 раза и более в интервале от исходного срока примерно до 14 суток после приема третьей дозы. Число обследованных участников в каждой группе указано над соответствующим столбцом. Полосы I отображают 95% доверительный интервал для подсчета значения.

дней, родители или опекуны детей, получавших плацебо, – 487 рабочих дней. В дополнительном исследовании клинической эффективности применение вакцины позволило уменьшить число посещений врача или обращений в клинику по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, на 86,0% (95% доверительный интервал от 73,9 до 92,5%).

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПРОФИЛАКТИКЕ  
РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА СООТВЕТСТВЕННО  
ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

В дополнительное исследование клинической эффективности включили 5673 вакцинированных участника (рис. 1Г в Приложении). Среди 4512 участников (2207 в группе, получавшей вакцину, и 2305 в группе плацебо), чьи данные можно было включить в анализ эффективности в зависимости от фактически полученного лечения, 397 случаев ротавирусного гастроэнтерита (82 и 315 соответственно), вызванного серотипами G1–G4 (G1, G2, G3 и G4 в 358, 23, 7 и 9 случаях соответственно), возникли через 14 суток или более после приема третьей дозы вакцины на протяжении всего первого сезона ротавирусной инфекции. Эффективность вакцины в отношении ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, любой тяжести составила 74,0% (95% доверительный интервал от 66,8 до 79,9%), в отношении тяжелого – 98,0% (95% доверительный интервал от 88,3 до 100%). Только один случай тяжелого ротавирусного гастроэнтерита возник среди вакцинированных детей в первый сезон ротавирусной инфекции после вакцинации. Средняя оценка тяжести заболевания у вакцинированных участников составила 9,1 балла (диапазон от 1 до 17), а у детей, получавших плацебо, – 12,9 (диапазон от 2 до 21). Результаты по серотипам представлены в табл. 3. В модифицированном анализе данных в зависимости от назначенного лечения, куда вошли данные обо всех участниках, получавших хотя бы одну дозу, и у которых подсчитали случаи, определенные протоколом и возникшие в любое время на протяжении всего первого сезона ротавирусной инфекции после первой дозы, эффективность вакцины составила 60,0% (95% доверительный интервал от 51,5 до 67,1%) в отношении ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести, вызванного штаммами G1–G4.

На протяжении второго сезона ротавирусной инфекции после вакцинации отмечены 36 случаев ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, из 813 вакцинированных участников, чьи данные поддавались оценке, и 88 – среди 756 детей, получавших плацебо, и чьи данные тоже были пригодны для оценки. Эффективность на протяжении второго сезона в профилактике ротавирусного гастроэнтерита, вызванного штаммами G1–G4, соста-

вила 62,6% (95% доверительный интервал от 44,3 до 75,4), а в профилактике тяжелой формы (которая наблюдалась у 2 вакцинированных участников и 17 детей, получавших плацебо) – 88,0% (95% доверительный интервал от 49,4 до 98,7%).

**ИММУНОГЕННОСТЬ**

Гуморальный иммунный ответ измерен в подгруппе детей, у которых брали кровь по запланированной схеме до приема первой дозы и примерно через 2 недели после приема третьей дозы (рис. 3). Частота сероконверсии в отношении нейтрализующих антител к каждому серотипу ротавируса, вызывающего заболевание у человека, среди вакцинированных была статистически значимо выше, чем в группе, получавшей плацебо. При этом среди вакцинированных сероконверсия была более выраженной в отношении серотипов G1, G4 и P[8] по сравнению с серотипами G2 или G3. Частота сероконверсии для антиротавирусного IgA составила 95,2% (95% доверительный интервал от 91,2 до 97,8%) среди 189 вакцинированных участников, чьи данные поддавались оценке. У получавшего плацебо 161 ребенка, чьи данные поддавались оценке, аналогичный показатель составил 14,3% (95% доверительный интервал от 9,3 до 20,7).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты нашего исследования достоверно подтверждают безопасность пятивалентной человеческой–бычьей (WC3) реассортативной антиротавирусной вакцины и демонстрируют ее потенциальную пользу в профилактике ротавирусного гастроэнтерита и сокращении связанного с этим использования ресурсов здравоохранения. При активном выявлении не обнаружено статистически значимое повышение риска развития инвагинации кишечника у вакцинированных детей во все сроки в ходе исследования, и в конце исследования основная гипотеза подтвердилась. Относительный риск развития инвагинации кишечника среди вакцинированных детей по сравнению с группой плацебо составил 1,6 (95% доверительный интервал от 0,4 до 6,4) за 42-суточный период после приема любой дозы – это результат, который соответствует заданным критериями для приемлемого профиля безопасности. Случаи ин-

вагинации кишечника возникали спорадически, при этом повышения риска среди вакцинированных за 7 и 14-суточные периоды (периоды с наибольшим риском инвагинации кишечника после применения четырехвалентной реэус-человеческой реассортативной антиротавирусной вакцины) <sup>[10-14]</sup> после каждой дозы не отмечено. В отличие от данных по четырехвалентной вакцине <sup>[15-18]</sup>, частота развития лихорадки, рвоты, диареи и постоянной примеси крови в кале в группах, получавших вакцину или плацебо, в нашем исследовании была примерно схожей. Эти данные согласуются с результатами предыдущего клинического испытания человеческой-бычьей (WC3) реассортативной вакцины, в котором отмечен единственный случай инвагинации кишечника (у 7-месячного мальчика) среди 2470 вакцинированных участников <sup>[22, 23]</sup>.

Пятивалентная антиротавирусная вакцина оказалась высокоэффективной в профилактике тяжелого ротавирусного гастроэнтерита и обеспечивала достаточную защиту против ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести. Ее эффективность, особенно против тяжелой ротавирусной инфекции, сохранялась на протяжении всего второго сезона ротавирусной инфекции. Эти данные согласуются с выраженной защитой, обусловленной ротавирусной инфекцией, вызванной штаммами дикого типа, против легкого и среднетяжелого ротавирусного гастроэнтерита, а также почти полным иммунитетом, обусловленным инфекцией, вызванной штаммами дикого типа, против тяжелой формы заболевания <sup>[3, 5]</sup>. Наше исследование подтверждает результаты клинических испытаний II фазы пятивалентной вакцины и ее предшественников, в которых эффективность составила 68–75% в профилактике ротавирусного гастроэнтерита любой тяжести и 100% – в отношении тяжелой формы <sup>[22, 23]</sup>.

Большой размер выборки в нашем клиническом испытании позволил количественно оценить эффект вакцинации в отношении обращения в лечебные учреждения по поводу ротавирусного гастроэнтерита на стадии подготовки к лицензированию. Вакцина статистически значимо уменьшала потребность в госпитализации и обращении в отделения экстренной медицинской помощи и клиники по поводу ротавирусного гастроэнтерита, что подчеркивает потенциальную пользу универсаль-

ной программы вакцинации для системы здравоохранения, если в клинической практике вакцина окажется столь же эффективной, как в нашем исследовании. Также вакцинация, возможно, принесет косвенную пользу обществу за счет уменьшения числа пропущенных рабочих дней родителями или опекунами детей младшего возраста.

Иммунный механизм, по которому антиротавирусные вакцины защищают от ротавирусного гастроэнтерита, неясен <sup>[35, 36]</sup>. Первичная ротавирусная инфекция, вызванная штаммом дикого типа, вырабатывает иммунитет, преимущественно сероспецифичный <sup>[4, 5, 37]</sup>. Сероспецифичную эффективность можно было бы оценить в данном исследовании, но только для штаммов, циркулировавших во время проведения исследования. Эффективность вакцины можно было бы продемонстрировать в отношении серотипов G1–G4 и небольшого числа случаев, вызванных серотипом G9, о чем свидетельствует снижение частоты развития гастроэнтерита и уменьшение использования ресурсов здравоохранения или и того и другого в случаях, обусловленном этим серотипом.

В большинстве случаев мы включали здоровых детей 6–12-недельного возраста из развитых стран. Учитывая, что вакцина предназначена для приема внутрь, нужны дополнительные исследования для подтверждения эффективности вакцины у детей со сниженным питанием или при инфекции, вызванной несколькими энтеропатогенными вирусами. Наряду с отсутствием явной зависимости между инвагинацией кишечника и инфекцией, вызванной вирусом дикого типа <sup>[24, 25]</sup>, результаты этого крупного клинического испытания обнадеживают, указывая, что не все антиротавирусные вакцины повышают риск развития инвагинации кишечника. Поскольку инвагинация кишечника встречается нечасто, оправдано длительное наблюдение. Наши результаты также подтверждают эффективность вакцины в профилактике ротавирусного гастроэнтерита на протяжении двух сезонов ротавирусной инфекции после вакцинации. Вакцина заметно уменьшает использование ресурсов здравоохранения по поводу ротавирусной инфекции. Широкое внедрение безопасной и эффективной вакцины могло бы существенно снизить заболеваемость и смертность, обусловленную этой детской инфекцией, распространенной по всему миру.

Доктора Весикари и Маршалл сообщают о получении гонорара за консультации и лекции, а также гранта от компаний «Мерк» и «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктора Мэтсон и Сантошэм – гонорара за консультации и гранта от компании «Мерк»; доктора Деннехи и Ван Дамм – гранта от компаний «Мерк» и «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; доктор Родригес – гонорара за лекции и гранта от компании «Мерк»; доктора Блэк, Кристи и О'Брайен – гранта от компании «Мерк»; доктора Шинфилд и Кэмпенс сообщают о получении гранта и акций от компаний «Мерк»; доктор Готфорс – гранта от компании «Мерк» и гонорар за лекции от компании «ГлаксосмитКляйн Биолоджикалс»; и доктора Кларк и Уатт – грант от компании «Мерк». Доктора Кларк и Оффит сообщают, что являются совладельцами патента на РотаТек. О прочих конфликтах интересов в отношении данной статьи не сообщалось.

Точки зрения, изложенные в этой статье, принадлежат авторам и не обязательно отражают точку зрения Службы здравоохранения Индии.

Мы признательны детям и их родителям или опекунам за участие в данном исследовании; Жаклин Миллер, Лауре Диджилио, Анджеле Говард, Деборе Донелли и Лесли Йонас за помощь в проведении исследования; Жерару Садоффу за помощь в планировании и начале исследования; Ричарду Уорду, Нарен Чирмуле, Даниелю ДиСтефано и Алану Шоу за контроль лабораторных исследований; Дэвиду Робинсону за обеспечение поставок достаточного количества вакцины и плацебо; Брайану Кроппу и Пану Хелке за управление данными; Йону Стеку за внимательный просмотр многочисленных повторов; и Кэти Уокер и Джоанн ДиЛулло за обеспечение обязательной административной поддержки.

## литература

- 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.
- Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207-22.
- Moulton LH, Staat MA, Santosham M, Ward RL. The protective effectiveness of natural rotavirus infection in an American Indian population. *J Infect Dis* 1998;178: 1562-66.
- O'Ryan ML, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Anti-rotavirus G type-specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infections. *J Infect Dis* 1994;169:504-11.
- Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8.
- Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000;182: 1602-9.
- Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1996;174:Suppl 1:S30-S36.
- 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.
- Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-2):1-20.
- Intussusception among recipients of rotavirus vaccine — United States, 1998–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:577-81.
- Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;204:10-6.
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
- Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, et al. Trends in intussusception-associated hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics* 2000;106:1413-21.
- Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6):e67.
- Haber P, Chen RT, Zanardi LR, Mootrey GT, English R, Braun MM. An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone? *Pediatrics* 2004; 113(4):e353-e359.
- Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997;350: 1205-9.
- Joensuu J, Koskenniemi E, Vesikari T. Symptoms associated with rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:334-40.
- Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines — report of the National Multicenter Trial: United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996;97:7-13.
- Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:1007.
- Clark HF, Offit PA. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Pediatr Ann* 2004;33:536-43.
- Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, Jiang B, Gentsch J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363:1547-50.
- Clark HF, Bernstein DI, Dennehy PH, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a live, quadrivalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr* 2004;144:184-90.
- Vesikari T, Clark HF, Offit PA, et al. The effect of dose and composition of a pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq) upon safety, efficacy, and immunogenicity in healthy infants. Presented at the 22nd annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Tampere, Finland, May 26–28, 2004.
- Chang EJ, Zangwill KM, Lee H, Ward JL. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:97-102.
- Rennels MB, Parashar UD, Holman RC, Le CT, Chang HG, Glass RI. Lack of an apparent association between intussusception and wild or vaccine rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:924-5.
- Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, Offit P, Clark HF. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S17-S21.
- Gilchrist MJ, Bretl TS, Moulton K, Knowlton DR, Ward RL. Comparison of seven kits for detection of rotavirus in fecal specimens with a sensitive, specific enzyme immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;8:221-8.
- Dolan KT, Twist EM, Horton-Slight P, et al. Epidemiology of rotavirus electrophoretotypes determined by a simplified diagnostic technique with RNA analysis. *J Clin Microbiol* 1985;21:753-8.
- Jennison C, Turnbull BW. Group sequential methods with applications to clinical trials. Boca Raton, Fla.: Chapman & Hall/CRC, 2000.
- DiStefano DJ, Kraiouchkine N, Mallette L, et al. Novel rotavirus VP7 typing assay using a one-step reverse transcriptase PCR protocol and product sequencing and utility of the assay for epidemiological studies and strain characterization, including serotype subgroup analysis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5876-80.
- Laboratory-based surveillance for rotavirus — United States, July 1996–June 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1092-4.

32. LeBaron CW, Lew J, Glass RI, Weber JM, Ruiz-Palacios GM. Annual rotavirus epidemic patterns in North America: results of a 5-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. *JAMA* 1990;264:983-8.
33. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:24-30.
34. Duffy LC, Byers TE, Riepenhoff-Talty M, La Scolea LJ, Zielezny M, Ogra PL. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health* 1986;76:259-63.
35. Ward RL, Knowlton DR, Zito ET, Davidson BL, Rappaport R, Mack ME. Serologic correlates of immunity in a tetravalent reassortant rotavirus vaccine trial: US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1997;176:570-7.
36. Coffin SE, Moser CA, Cohen S, Clark HF, Offit PA. Immunologic correlates of protection against rotavirus challenge after intramuscular immunization of mice. *J Virol* 1997;71:7851-6.
37. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Sequential enteric illnesses associated with different rotavirus serotypes. *Lancet* 1978;2:37.

*Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.*