

LA VACCINAZIONE CONTRO IL ROTAVIRUS

GABRIELLA PALLA, ALESSANDRO VENTURA
Istituto di Clinica Pediatrica, Università di Pisa

ROTAVIRUS VACCINE (M&B 1, 29-33, 1997)

Key words

Rotavirus, Immunization, Diarrhoea, Cost/benefit analysis

Summary

Rotavirus is the leading cause of severe diarrhoea in infants and causes an estimated 900.000 deaths annually in developing countries. In developed countries the rate of hospital admission for Rotavirus gastroenteritis is 3-10/1000 children aged less than 5 years, with an estimated 150 deaths annually in USA. Several live oral Rotavirus vaccine have been evaluated in large field trials. First generation vaccines, derived from animal strains (bovine WC3, RIT4237, Rhesus MMU18006) showed a variable protective effect with particularly low efficacy in developing countries. The vaccines derived from human attenuated strains (M37 nursery), have not been sufficiently evaluated in fields trials and do not seem to give an eterotypic protection. Poly-valent vaccines, reassorted from human and animal attenuated strains show a good protective effect (about 70%), particularly if given in three doses. It has been calculated that in USA an active vaccination programme would allow to save about 80 millions dollars/year in health expenditure and 450 millions dollars in related social costs. Rotavirus vaccination may not represent an absolute priority in comparison to other public health interventions. A cost/benefit evaluation must be made taking into account the health resources and priorities of each specific country.

La disponibilità di un vaccino anti-Rotavirus sufficientemente efficace solleva oggi il dibattito sulla reale opportunità di una vaccinazione di massa. Questo argomento si presta bene ad una esercitazione sulla valutazione del rapporto costo/beneficio di un programma vaccinale che, se eseguito correttamente, deve tenere conto non solo dell'efficacia immunologica e della modificazione dei costi della malattia con il diffondersi del vaccino, ma anche della priorità del programma stesso in termini di salute pubblica.

Rotavirus: epidemiologia e costi dell'infezione

L'infezione da Rotavirus può essere considerata "obbligatoria" nei primi anni di vita poiché all'età di 5 anni tutti i bambini hanno anticorpi contro il virus^{1,2}. Si calcola che il 25%-65% delle diarree acute osservate tra i 6 mesi ed i 2 anni di età siano dovute al Rotavirus. Nei neonati e nell'età adulta il 60%-70% delle infezioni sono asintomatiche o paucisintomatiche. L'infezione è ubiquitaria e interessa in ugual misura i paesi "ricchi" e quelli "poveri". Ciò che è diversa è la gravità dell'infezione che è determinata dalle condizioni socio-ambientali in cui avviene.

Per capire l'importanza della malnutrizione ai fini della gravità della malattia basta considerare che il numero dei morti in coincidenza dell'infezione da Rotavirus è stimato in 1 milione di bambini/anno nei paesi poveri ed in 100-150 bambini/anno negli USA³. Il Rotavirus rappresenta un importante ragione di spesa per i ricoveri in età pediatrica, va-

lutata negli USA in circa 500 milioni di dollari per anno (per circa 100000 ricoveri/anno)³. In Italia si calcola che l'enterite da Rotavirus sia responsabile di 3-10 ricoveri/anno per 1000 bambini di età inferiore ai 5 anni⁴. L'ospedalizzazione favorisce il verificarsi di infezioni crociate nosocomiali con un rischio di trasmissione stimato intorno all'1% per ogni giorno di ricovero/bambino (1 bambino al giorno su 100 ricoverati si ammala)⁴ (Tabella I).

ROTAVIRUS: IL " CHI È " EPIDEMIOLOGICO	
<input type="checkbox"/>	Infezione quasi obbligatoria nei primi 3 anni
<input type="checkbox"/>	60-70% paucisintomatica (neonati-adulti)
<input type="checkbox"/>	25-65% delle diarree tra 6 mesi-2 anni
<input type="checkbox"/>	Ricchi e poveri
" I DANNI "	
Mortalità:	
SUD del mondo: 1.000.000 bambini/anno	
USA: 100-150 bambini/anno	
I costi:	
<input type="checkbox"/>	3-10 ricoveri/anno/1000 bambini < 5 anni
<input type="checkbox"/>	USA:100.000 ricoveri/anno (= 500 milioni \$)
<input type="checkbox"/>	infezione crociate ospedaliere (15% di tutti i ricoveri per diarrea da Rotavirus) (rischio = 1% per giorno di ricovero)
<input type="checkbox"/>	200 milioni di \$ per giorni/lavoro (USA)

Tabella I

Il virus

Il Rotavirus è un Reovirus di circa 70 nm di diametro, con RNA a doppia elica e con doppio involucro proteico. Lo strato interno di rivestimento contiene 4 proteine VP1, VP2, VP3 e VP6³. La proteina VP6 è fortemente immunogena e le sue differenze antigeniche permettono la classificazione in 7 gruppi virali distinti (A-G). Il gruppo A è quello che più comunemente provoca infezione nell'uomo ma anche i gruppi B e C sono stati sporadicamente isolati. Nello stesso gruppo A si distinguono due sottogruppi in base a differenze antigeniche minori della proteina VP6 evidenziate con l'uso di anticorpi monoclonali².

Lo strato esterno dell'involucro virale contiene due proteine principali: VP4 e VP7 che rappresentano il target principale della risposta immune umorale. Gli anticorpi verso le proteine VP4 e VP7 risultano neutralizzanti verso il virus e protettivi nell'ospite suscettibile all'infezione.

La proteina VP4 è un'emoagglutinina ed è stata identificata come un importante determinante della virulenza³. Affinché il virus infetti la cellula intestinale è necessario che questa proteina venga scissa nel lume intestinale ad opera della tripsina in due distinte subunità proteiche VP5 e VP8³.

La proteina VP7 è una glicoproteina che permette la distinzione in 14 sierotipi (G1-14) tra cui i più importanti epidemiologicamente sono G1-4². La differenza di mobilità elettroforetica del 10° e 11° segmento dell'RNA genomico permette la distinzione in oltre 100 elettroferotipi virali nell'ambito del solo gruppo A².

Numerosi studi hanno evidenziato che parecchi sierotipi sono presenti contemporaneamente in una data popolazione ma che un unico sierotipo, con numerosi elettroferotipi, è predominante³. Il sierotipo prevalente cambia nel tempo probabilmente a causa della pressione immune e, analogamente a quanto avviene per il virus influenzale, variazioni antigeniche si verificano ogni 2-3 anni e talora anche annualmente^{2,3}. Inoltre variazioni sierotipiche vengono riscontrate anche tra un'area geografica e un'altra^{1,3} (Tabella II).

Il vaccino

L'allestimento di un vaccino anti Rotavirus capace di indurre una risposta immunologica protettiva pone alcune

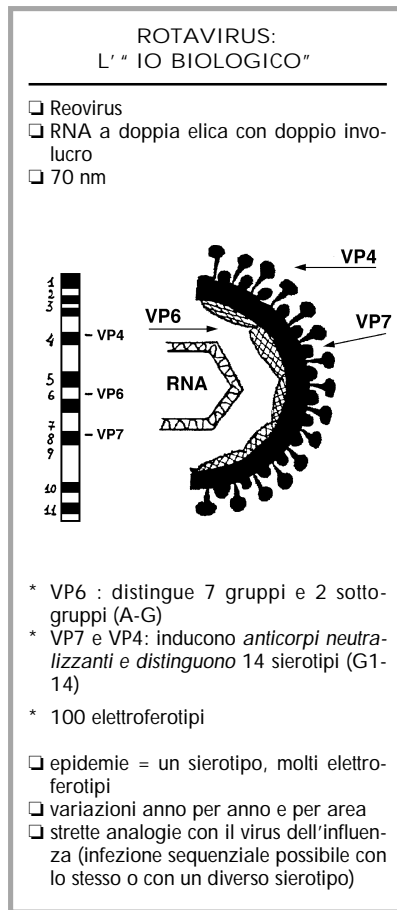


Tabella II

difficoltà legate a diversi fattori:

- la risposta immune è diretta prevalentemente verso antigeni stabili, gruppo specifici. Questo tipo di risposta non sembra conferire la protezione immunologica che è invece data dagli anticorpi neutralizzanti prodotti contro le proteine di superficie che variano da ceppo a ceppo (sierotipi).
- gli anticorpi neutralizzanti prodotti in risposta all'infezione o alla vaccinazione sono omosierotipici (la risposta eterotipica è scarsa e incostante³). Esistono variazioni sierotipiche ed elettroferotipiche del virus nel tempo da un'epidemia ad un'altra^{2,3} e ci sono differenze sierotipiche tra le diverse aree geografiche^{1,3}.
- l'immunità mucosale risulta particolarmente importante. Infatti la produzione di IgA secretorie appare strettamente correlata con la protezione dalla malattia^{1,2} mentre minore è la correlazione tra livello di anticorpi sierici ed efficacia protettiva.

La storia: i vaccini possibili

VACCINI ANTI-ROTAVIRUS

Prima generazione:

(modello jenneriano) da ceppi di Rotavirus da animali:
ceppi bovini (RIT 4237, WC3) sierotipo 6
ceppi Rhesus (MMU 18006) sierotipo 3

Seconda generazione:

vaccini ottenuti con riassortimento genetico da ceppi animali e umani (W 179-9 "tetravalenti")

Terza generazione:

vaccini ottenuti da ceppi umani poco patogeni (nursery) o attenuati (M37)

Vaccini inattivati:

virioni, capsidi vuoti, proteine ricombinanti

Tabella III

Vaccini di origine animale

I vaccini di prima generazione sono costituiti da ceppi virali modificati sia di origine bovina (WC3, RIT 4237) che da scimmia Rhesus (MMU 18006) (Tabella III). Il razionale di questo approccio jenneriano alla vaccinazione sta nel fatto che i Rotavirus animali, pur non essendo patogeni per l'uomo, presentano antigeni gruppo comuni capaci di indurre un'immunità crociata⁵. È stato osservato infatti che vitelli esposti al Rotavirus umano diventano immuni verso quello bovino e che bambini infettati dal Rotavirus umano sviluppano immunità anche verso ceppi bovini. Gli studi clinici effettuati utilizzando come vaccino il ceppo attenuato RIT4237 hanno dato risultati incoraggianti in Finlandia dove il tasso di protezione, nei bambini di 6-12 mesi, è risultato di circa l'80%⁶. Completamente diversi sono stati i risultati ottenuti nei paesi in via di sviluppo (Perù, Centro Africa, Indiani Apaches)⁶ dove lo stesso vaccino non ha indotto alcuna significativa protezione verso la malattia^{1,7}. Le ragioni di questa differente risposta sono probabilmente molteplici: maggiore circolazione di virus enterici nei paesi più poveri, diversità geografiche del ceppo di Rotavirus predominante e possibili interferenze legate al diverso tipo di alimentazione. Per la sua scarsa efficacia l'uso di tale vaccino è stato abbandonato⁵.

Il vaccino bovino WC3 deriva da un differente Rotavirus bovino ed è meno attenuato rispetto al precedente. Gli studi clinici effettuati negli USA (Filadelfia) hanno mostrato una protezione del 76% verso la diarrea e del 100% verso le forme cliniche gravi^{1,8}. Risultati diversi sono stati ottenuti sempre negli USA

(Cincinnati) dove il vaccino non ha offerto alcuna protezione eccetto che per una certa riduzione dello "score" clinico di gravità della malattia⁹. Una possibile spiegazione della discordanza dei risultati è da ricercare nella diversità dei sierotipi prevalenti nelle due aree geografiche. Anche studi effettuati nella Repubblica Centro Africana hanno evidenziato una scarsa capacità di questo tipo di vaccino nell'indurre una protezione clinica poiché un ugual numero di episodi diarroici è stato rilevato nei soggetti vaccinati e nei controlli, peraltro con minore incidenza di forme gravi¹⁰. Il vaccino WC3 è risultato invece capace di indurre una risposta eterotipica a tipo booster, di notevole entità, nei soggetti precedentemente esposti ad infezione naturale¹¹.

Il Rotavirus della scimmia Rhesus è più infettivo per l'uomo rispetto a quello bovino e pertanto può indurre una buona risposta anche a dosi più basse. Inoltre la più stretta "sommiglianza" esistente tra il Rotavirus Rhesus e alcuni Rotavirus umani può ragionevolmente far supporre una migliore protezione crociata. Studi preliminari con il vaccino Rhesus MMU 18006 hanno mostrato che esso è fortemente immunogeno e ben tollerato. Flores et al. in uno studio della durata di un anno condotto in 247 bambini venezuelani di basso livello socio-economico, hanno ottenuto una protezione del 100% verso le forme gravi di diarrea e del 68% in generale¹². Questi risultati non sono stati confermati in Finlandia e negli USA poiché la percentuale di protezione ottenuta è stata dello 0-38%^{5,13}. È da rilevare che in Scandinavia, dove la vaccinazione è risultata poco efficace, predomina il sierotipo 1 il cui antigene VP7 è diverso da quello del ceppo MMU 18006 mentre in Venezuela, dove i risultati sono stati incoraggianti, prevale il sierotipo 3 la cui proteina VP7 è antigenicamente simile a quella del ceppo vaccino⁵.

Da quanto esposto emerge che i vaccini anti-Rotavirus di prima generazione sono in grado di prevenire la malattia nel 30%-60% dei casi e circa il 50% delle forme gravi. Inoltre il vaccino risulta generalmente meno efficace nei paesi a più basso standard di vita proprio laddove sarebbe maggiore la sua utilità (Tabella IV).

Vaccini umani attenuati

Un approccio alternativo alla vaccinazione anti-Rotavirus è rappresentato dall'uso di vaccini costituiti da ceppi virali umani naturalmente attenuati, quali quelli presenti nelle nursery. Il razionale per l'uso di tali vaccini si basa sull'osservazione che l'infezione neonatale, sostanzialmente endemica nelle nursery, è asintomatica ed è associata con una protezione dalla malattia nelle successive infezioni tanto che in una data regione le epidemie sono sempre sostenute da ceppi virali di

VACCINI ANTI-ROTAVIRUS CON CEPPI ANIMALI
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Prevenzione della malattia 30-60% <input type="checkbox"/> Prevenzione dei casi gravi 50% <input type="checkbox"/> Sicuro <input type="checkbox"/> Studi con scarsa numerosità <input type="checkbox"/> Possibile che sia meno efficace dove serve di più
CHE COSA ABBIAMO IMPARATO:
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> il continuo modificarsi dei sierotipi che danno epidemie <input type="checkbox"/> la probabile esistenza di fattori di protezione diversi dagli anticorpi neutralizzanti <input type="checkbox"/> la comparsa di una risposta eterotipica nei "già esposti"

Tabella IV

versi da quelli delle nursery locali^{23,14}. Il vaccino umano attenuato M 37 è costituito da un ceppo virale isolato da un neonato venezuelano asintomatico e successivamente coltivato su cellule di rene di scimmia. Esso presenta analogie antigeniche con la proteina VP7 del sierotipo 1, che risulta prevalente in gran parte del mondo, e con la proteina VP4 di altri ceppi umani¹⁵. I pochi studi effettuati con questo tipo di vaccino hanno evidenziato la comparsa di anticorpi nel 30%-50% dei vaccinati con una scarsa risposta eterotipica. Resta ancora da valutare in modo adeguato la protezione clinica verso la malattia.

Che cosa abbiamo imparato da queste esperienze?

La vaccinazione naturale con ceppi umani attenuati esercita una forte pressione immunologica che favorisce l'emergere di ceppi virali diversi e non protegge da epidemie sostenute da ceppi eterotipici (Tabella V).

VACCINI UMANI ATTENUATI O DA CEPPI POCO VIRULENTI
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> M37 (Nursery) (cross-reazione con i sierotipi 1-4) <input type="checkbox"/> Comparsa di anticorpi neutralizzanti 30-50% <input type="checkbox"/> Mancano studi clinici <input type="checkbox"/> I ceppi delle epidemie sono sempre diversi da quelli delle nursery locali <input type="checkbox"/> È un modello che fa pensare che la vaccinazione possa far emergere ceppi silenti

Tabella V

Vaccini riassortiti

I risultati poco soddisfacenti ottenuti con i vaccini di origine animale e con quelli umani attenuati hanno stimolato un diverso approccio al problema che ha condotto alla realizzazione di vaccini "riassortiti". Questi esprimono l'antigene VP7 di uno o più sierotipi umani in un ceppo animale. Per esempio il vaccino riassortito tetravalente contiene l'antigene VP7 dei sierotipi umani 1,2,4 ed il sierotipo 3 Rhesus. Il ricorso a tale tipo di vaccino appare logico considerando le variazioni sierotipiche ed elettroferotipiche riscontrate in successive epidemie e nelle diverse aree geografiche. In uno studio effettuato in Venezuela in lattanti di 10-20 settimane tale vaccino ha indotto la produzione di anticorpi verso i sierotipi umani in una percentuale di casi variabile dal 23% al 58% e una più vivace risposta anticorpale verso il ceppo Rhesus probabilmente per la maggiore immunogenicità della proteina VP4 di tale ceppo¹⁶. Il vaccino tetravalente è risultato meno immunogeno se somministrato in epoca neonatale verisimilmente per la presenza di anticorpi passivi di origine materna¹⁷, mentre l'allattamento al seno¹⁸ e/o la contemporanea somministrazione di vaccino antipolio orale¹⁹ non interferiscono con la risposta. Altri tentativi sono stati fatti utilizzando un numero minore di antigeni umani. Il vaccino W 179-9 esprime la proteina VP7 del sierotipo umano 1, nel ceppo bovino WC3. La protezione clinica è risultata buona, sia pure con dei titoli anticorpali verso VP7 modesti²⁰. Gli anticorpi circolanti, dunque, rappresentano solo una misura parziale della protezione dovuta in larga parte a immunità cellulare o

VACCINI DA CEPPI UMANI E ANIMALI "RIASSORTITI"
<p>W179-9 (VP7 umano-sierotipo 1, più WC3 sierotipo 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> protezione clinica 100% <input type="checkbox"/> anticorpi neutralizzanti anti-G1 22%
<p>Rhesus tetravalente (VP7 sierotipo 1,2,4 umano e Rhesus 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> induce anticorpi neutralizzanti (30-70%) in lattanti di 10-20 settimane <input type="checkbox"/> efficacia (anticorpi neutralizzanti) vicina al 100% per 3 dosi <input type="checkbox"/> meno immunogeno nel neonato <input type="checkbox"/> mancano certezze sul campo <input type="checkbox"/> non interferisce con vaccino antipolio
<p>Rhesus bivalente (specificità VP7 1 o 2 umana, e 3 Rhesus)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> efficace più del MMU 18006 <input type="checkbox"/> protezione 60-77% dopo 2 o 3 epidemie

Tabella VI

mucosale^{3, 21}. È stato sperimentato anche un diverso tipo di vaccino monovalente che contiene la proteina VP7 dei sierotipi umani 1 o 2 e un ceppo Rhesus. Studi clinici effettuati in Finlandia hanno mostrato una risposta sierologica nell'81% dei casi ed un'efficacia protettiva verso la malattia del 60%-70% in un anno di follow-up²². Rari e tutti di lieve entità sono stati gli effetti collaterali (Tabella VI).

In sintesi possiamo dire che i vaccini riasortiti sono in genere ben tollerati, necessitano della somministrazione di dosi multiple, hanno una buona immunogenicità omosierotipica ma inducono una modesta risposta eterotipica. Gli anticorpi passivi di origine materna sembrano interferire negativamente con la risposta vaccinale mentre l'allattamento al seno non ne modificherebbe l'efficacia protettiva.

Da quanto detto emerge che nessun vaccino, tra quelli esaminati, risulta soddisfacente. Da un punto di vista immunologico rimangono aperti dei punti di insoddisfazione:

- una scarsa risposta eterotipica
- un'incompleta copertura della popolazione vaccinata.
- un'interferenza negativa con gli anticorpi passivi di origine materna.

Inoltre sono ancora da valutare la dose vaccinale ottimale e la durata della protezione nel tempo. Il vaccino ideale dovrebbe essere poco costoso, somministrabile in un'unica dose al 2°-3° mese di vita ed offrire una protezione polisierotipica duratura nel tempo.

Nuove prospettive

Nuove prospettive nella ricerca di un vaccino più valido sono state aperte da alcune recenti acquisizioni sulla patogenesi della diarrea da Rotavirus. È stato dimostrato che una glicoproteina, denominata NSP4, la cui produzione da parte degli enterociti è indotta dal Rotavirus, è in grado di produrre una diarrea secretiva agendo come un'enterotossina²³. Essa agisce provocando un aumento della concentrazione intracellulare di ioni calcio a cui segue un aumento della secrezione di acqua e di Cl attraverso i canali di membrana del Cl. L'NSP4 risulta quindi essere una vera e propria enterotossina di origine virale. A conferma del ruolo patogenetico della NSP4 sta l'osservazione che la somministrazione di anticorpi anti NSP4 previene, nell'animale da esperimento, la diarrea provocata dalla successiva somministrazione di tossina.

Studi compiuti su topi neonati di difforme età hanno evidenziato che l'NSP4 produce diarrea solo negli animali più giovani. È stato pertanto ipotizzato che esista uno specifico recettore intestinale per questa enterotossina e che il numero di tali recettori si riduca con l'età. Ciò renderebbe ragione del perché, sia negli animali da esperimento che nell'uomo, la diarrea (non l'infezione!) da Rotavirus sia appannaggio delle prime epoche di vita²³.

Da queste recenti acquisizioni emerge la possibilità che la NSP4 possa rappresentare il target per futuri vaccini anti-Rotavirus in grado di superare gli insuccessi legati alle differenze dei sierotipi circolanti.

Efficacia sul campo

Nei paesi industrializzati si può stimare che con la vaccinazione si prevenivano, in una coorte di 4 milioni di bambini seguiti per 5 anni, 1 milione di casi di diarrea, 400.000 visite mediche, 58.000 ospedalizzazioni e 80 morti con un risparmio valutato in circa 79 milioni di dollari per i costi sanitari della malattia e di 466 milioni di dollari se si considerano anche i costi sociali (assenza dal lavoro dei genitori) (Tabella VII).

Naturalmente il rapporto costo/beneficio della vaccinazione è influenzato non solo dall'efficacia immunologica e

PREVISIONE COSTI/BENEFICI DI UNA VACCINAZIONE DI MASSA ANTI-ROTA VIRUS NEGLI USA*(24)

- Coorte di 4 milioni di bambini seguiti per 5 a
- 75% ammalano prima dei 5 anni
- 28% forme gravi (medico/ospedaliere/morti)
- Efficacia della vaccinazione 50%
- Compliance alla vaccinazione come per DPT (79% una dose, 50% due o più dosi)

Guadagno di salute previsto in 5 anni

- Un milione di casi di diarrea
- 400.000 visite mediche
- 58.000 ospedalizzazioni
- 80 morti

Risparmio in denaro

- Costi sanitari
79 milioni di \$ (fino a 114)
- Costi sociali
466 milioni di \$ (fino a 575)

Tabella VII

dalla copertura vaccinale possibile ma anche dal costo reale del vaccino. La Figura 1 indica che per un'efficacia vaccinale del 50% (che è quella prevedibile sul campo) si osserva un risparmio di spesa solo se una singola dose vaccinale

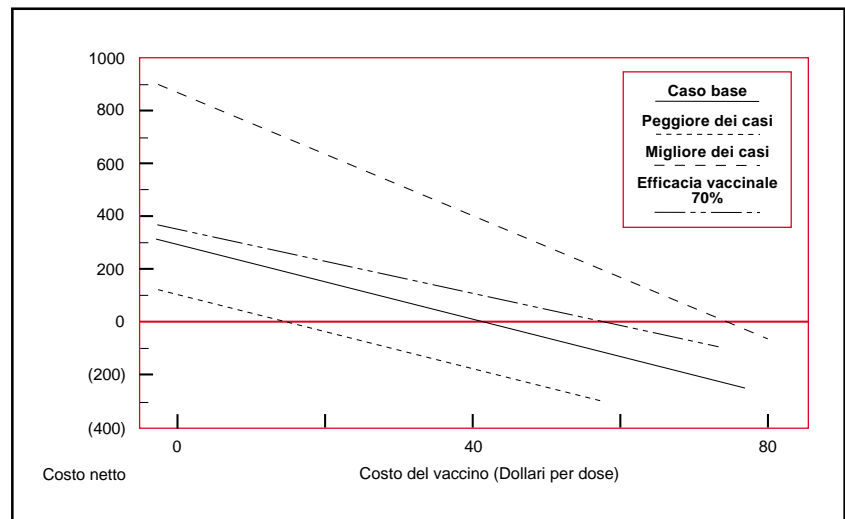


Figura 1. Risparmio (in dollari) previsto nella spesa sanitaria USA a seguito dell'introduzione di un programma vaccinale contro il Rotavirus in rapporto al costo di una singola dose di vaccino. Il calcolo viene riprodotto ipotizzando una efficacia vaccinale variante (diverse linee) dal 30% (linea a puntini) al 90% (linea tratteggiata). Per una efficacia del 50% (linea continua) il vantaggio economico comincia per un costo del vaccino per dose inferiore a 40 dollari, fatto in sé assolutamente possibile (da voce bibliografica 24, modificata).

ha un costo inferiore a 40 dollari²⁴.

Per i paesi in via di sviluppo non disponiamo di valutazioni sul campo e manca un calcolo che tenga conto dei costi del vaccino. Per quanto la previsione di efficacia in termini di mortalità specifica lasci prevedere un vantaggio assoluto considerevole, resta da provare la reale fattibilità di un progetto vaccinale, con ampia copertura, in assenza di risorse economiche sufficienti e di un'adeguata organizzazione sanitaria.

Priorità

Nei paesi ricchi l'infezione da Rotavirus, pur rappresentando una notevole causa di spesa sanitaria e una piccola causa di mortalità, non rappresenta con certezza una priorità in termini di intervento di spesa. Negli USA il vaccino anti Rotavirus non è considerato tra i "top ten" degli interventi urgenti in politica sanitaria. Non va dimenticato tra l'altro che, per quanto il rapporto costo/beneficio in termini di mortalità, morbosità e

costi sociali e sanitari possa considerarsi dimostrato, le risorse spese in questo campo vengono comunque sottratte ad altre aree in cui potrebbero essere più fruttuosamente impegnate.

Nei paesi in via di sviluppo il numero assoluto di morti per diarrea da Rotavirus fa della vaccinazione un obiettivo sanitario apparentemente prioritario ma nutriamo dubbi che, al di fuori di interventi capaci di modificare lo stato socio-economico di quei Paesi, la sola vaccinazione possa ridurre in modo significativo la mortalità infantile (Tabella VIII). Il dibattito resta, naturalmente, aperto.

Bibliografia

1. Conner ME, Matson DO, Estes MK: Rotavirus vaccine and vaccination potential. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 185, 286-317, 1994.
2. Haffeejee IE: The epidemiology of Rotavirus infection: a global perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 20, 275-283, 1995.
3. Blacklow NR, Greenberg HB: Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 325, 252-264, 1991.
4. Villirillo A, Palla G, Ughi C, Maggiore G, Ventura A: La diarrea acuta come causa di ricovero. *Medico e Bambino* 6, 302-307, 1995.
5. Haffeejee IE: The status of Rotavirus vaccines in 1990. *J Infect* 22, 119-128, 1991.
6. De Mol P, Zissis G, Butzler JP, Mutwewingabo A, André FE: Failure of live attenuated oral Rotavirus vaccine. *Lancet* ii, 108, 1986.
7. Hanlon P, Hanlon L, Marsch V, Byass P, Shenton F et al: Trial of an attenuated bovine Rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants. *Lancet* i, 1342-1345, 1987.
8. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvca V et al: Protective effect of WC3 vaccine against Rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 Rotavirus season. *J Infect Dis* 158, 570-586, 1988.
9. Bernstein DI, Smith VC, Sander DS et al: Evaluation of WC3 Rotavirus vaccine and correlation of protection in healthy infants. *J Infect Dis* 162, 1055-1062, 1990.
10. Georges-Courbot MC, Monges J, Siopathis MR, Rongou JB, Gresenguet G et al: Evaluation of the efficacy of a low-passage Rotavirus (strain WC3) vaccine in children in Central Africa. *Res Virol* 142, 405-411, 1991.
11. Ward RL, Sander DS, Schiff GM, Bernstein DI: Effect of vaccination on serotype-specific antibody in infants administered WC3 bovine Rotavirus vaccine before and after a natural Rotavirus infection. *J Infect Dis* 162, 1288-1303, 1990.
12. Flores J, Perez-Schael I, Gonzales M, Garcia D, Perez M et al: Protection against severe Rotavirus diarrhea by Rhesus Rotavirus vaccine in Venezuelan children. *Lancet* i, 882-884, 1987.
13. Vesikari T, Rautanen T, Varis T, Beardes

- GM, Kapikian AZ: Rhesus Rotavirus candidate vaccine. Clinical trial in children vaccinated between 2 and 5 months of age. *AJDC* 144, 285-289, 1990.
14. Vesikari T, Ruuska T, Koivu HP, Green KY, Flores J, Kapikian AZ: Evaluation of the M 37 human Rotavirus vaccine in 2 to 6 months old infants. *Pediatr Infect Dis J* 10, 912-917, 1991.
15. Flores J, Peres-Schael I, Blanc M, White L, Garcia D et al: Comparison of reactogenicity and antigenicity of M 37 Rotavirus vaccine and Rhesus Rotavirus based quadrivalent vaccine. *Lancet* 336, 330-333, 1990.
16. Perez-Schael I, Blanco M, Vilar M, Garcia D, White L et al: Clinical studies of a quadrivalent Rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *J Clin Microbiol* 28, 553-558, 1990.
17. Ceyhan M, Kanza G, Secumeer G, Midthun K et al: Take of rhesus-human reassortant tetravalent Rotavirus vaccine in breastfed infants. *Acta Paediatr* 82, 223-227, 1993.
18. Rennels MB, Wasserman SS, Glass RI, Keane VA: Comparison of immunogenicity and efficacy of Rhesus Rotavirus reassortant vaccines in breastfed and non breastfed children. *Pediatrics* 96, 1132-1136, 1995.
19. Rennels MB, Glass RI, Dennelly PH, Bernstein DI et al: Safety and efficacy of high dose Rhesus Human Reassortant vaccines. Report of the National multicenter trial. *Pediatrics* 97, 7-13, 1996.
20. Clark HF, Borian FE, Plotkin SA: Immune protection of infants against Rotavirus gastroenteritis by a serotype 1 reassortant of bovine Rotavirus WC3. *J Infect. Dis* 161, 1099-1104, 1990.
21. Glass RI, Gentsch JR, Ivanoff B: New lessons for Rotavirus vaccines. *Science* 272, 46-48, 1996.
22. Vesikari T, Ruoka T, Green KY, Flores J, Kapikian AZ: Protective efficacy against serotype 1 rotavirus diarrhea by live oral Rhesus-human reassortant Rotavirus vaccines with human Rotavirus VP7 serotype 1 or 2 specificity. *Pediatr Infect Dis J* 11, 535-542, 1992.
23. Ball JM, Tian P, Zeng CQY, Morris AP, Eastes MK: Age dependent diarrhea induced by a rotaviral non structural glycoprotein. *Science* 272, 101-104, 1996.
24. Smith JC, Haddix AC, Tentsch ST, Glass RI: Cost-effectiveness analysis of Rotavirus Immunization Program for the United States. *Pediatrics* 96, 609-615, 1995.

1. EFFICACIA IMMUNOLOGICA DEL VACCINO

- Disponiamo di vaccini con efficacia 50-60%

Note

- Possibili interferenze (anticorpi naturali, LM)
- Non certamente dimostrata nei paesi in via di sviluppo
- Necessita di più dosi

2. EFFICACIA DEL VACCINO SUI COSTI DELLA MALATTIA

- Probabile nei paesi industrializzati
- Ingannevole nei paesi poveri
- Possibile selezione di ceppi silenti

3. VACCINO ANTI-ROTAVIRUS COME PRIORITÀ DI SALUTE PUBBLICA

- Non è tra i "top ten" americani
- Solo apparente priorità specifica nei paesi in via di sviluppo

Note:

Il denaro per la ricerca e gli studi sul campo è stato di fatto speso a prescindere da una analisi delle priorità dei problemi di salute pubblica

Tabella VIII

