

**Recenti acquisizioni in merito alla vaccinazione antirotavirus per la pratica clinica del  
pediatra di famiglia**  
Giovanni Vitali Rosati

Il Rotavirus (RV), è l'agente eziologico più comune della gastroenterite di media o elevata gravità del bambino. Si stima che ogni anno, in Italia<sup>1</sup>, si verifichino oltre 400.000 casi di infezioni da RV specialmente nel periodo invernale, determinando forti disagi per le famiglie e per le strutture ospedaliere. La gran parte della gestione clinica di tali infezioni è di pertinenza del Pediatra di famiglia poiché la malattia da RV è prevalente nella fascia di età del bambino compresa tra 6-24 mesi (ma di fatto si possono rilevare casi fino all'età di 5 anni).

Oggi in Italia sono disponibili due vaccini orali, che ci mettono in condizione di ridurre drasticamente la morbosità (seppure in pochi casi anche la mortalità) e la spesa sanitaria. Al pediatra di famiglia, la vaccinazione permette di proteggere efficacemente i propri assistiti riducendo il disagio e la spesa per le famiglie che la malattia comunque determina anche nei casi più lievi.

Ad oggi, le acquisizioni più recenti in tema di RV riguardano l'epidemiologia dei RV, la documentazione clinica a corredo dei vaccini e l'economia sanitaria (oltre alle raccomandazioni europee che verranno trattate da altri relatori).

Uno studio epidemiologico recentemente condotto<sup>2</sup> ha contribuito a stimare la dimensione epidemiologica della patologia da RV in Italia mediante le schede di dimissione ospedaliera (SDO). In particolare, lo studio ha documentato il valore dei database regionali delle SDO che permettono di generare una stima migliore rispetto al database nazionale, ha confermato anche in Italia la stagionalità della malattia da RV e le fasce di età interessate. Inoltre, lo studio ha evidenziato due decessi per RV, confermando quanto già ipotizzato da alcuni Autori, ovvero che anche in Italia si verificano decessi (seppure in un numero contenuto) per infezioni da RV. Se da un lato può essere credibile l'ipotesi che nei Paesi industrializzati l'accesso rapido alle cure primarie possa evitare l'esito infausto delle GARV, è anche vero che i sistemi di codifica dei ricoveri ospedalieri e dei decessi attualmente in uso potrebbero non permettere una facile e certa identificazione dei decessi associati a RV.

In merito alla documentazione clinica dei nuovi vaccini anti-RV, sono in corso di pubblicazione i risultati dello studio europeo condotto con il vaccino Rix4414 (Rotarix)<sup>3</sup>. Lo studio ha previsto la partecipazione di alcuni Paesi europei tra cui l'Italia. Complessivamente sono stati arruolati circa 3000 bambini che venivano vaccinati o meno (braccio di controllo) con Rix4414 in somministrazione con i vaccini dell'infanzia secondo i calendari ufficiali dei singoli Paesi. I risultati ottenuti sono più che rassicuranti. L'efficacia clinica nel prevenire le infezioni da RV è risultata pari all' 79%(95%CI:73;84) contro la gastroenterite di qualsiasi gravità e dell'90%(95%CI:85;94) verso le forme gravi e del 96%(95%CI:84;99) nel prevenire le ospedalizzazioni e mostra 72% (95%CI:53;83) efficacia verso le ospedalizzazioni da gastroenterite da qualsiasi causa. Inoltre, l'efficacia del vaccino Rix4414 è stata valutata per singolo sierotipo di RV e i risultati sono i seguenti:

| Tipo   | Gastroenterite da rotavirus di qualsiasi gravità |           | Gastroenterite grave da rotavirus |            |
|--------|--|-----------|-----------------------------------|------------|
|        | Rix4414 N = 2572                                 |           | Placebo N = 1302§                 |            |
|        | Efficacia (%)                                    | 95% IC    | Efficacia (%)                     | 95% IC     |
| G1P[8] | 95,6*  | 87,9;98,8 | 94,6*                             | 85,7;99,6  |
| G3P[8] | 89,9*  | 95;99,8   | 100,0*                            | 44,8;100,0 |
| G4P[8] | 88,3*  | 57,5;97,9 | 100,0*                            | 64,9;100,0 |

|                         |       |           |       |           |
|-------------------------|-------|-----------|-------|-----------|
| G9P[8]                  | 75,6* | 51,1;88,5 | 94,7* | 77,9;99,4 |
| Ceppi con genotipo P[8] | 88,2* | 80,8;93,0 | 96,5* | 90,6;99,1 |

§ Coorte “per protocol” per efficacia

\* statisticamente significativo

Infine, lo studio ha confermato la possibilità di co-somministrazione del vaccino con il vaccino esavalente, l’anti-pneumococcico e l’anti-meningococcico (anche in somministrazione concomitante di 3 vaccini). Tale possibilità consente di impiegare il vaccino Rix4414 anche nelle sedute vaccinali routinarie (terzo e quinto mese presso i Dipartimenti di Prevenzione).

Nell’ agosto 2007 ad Atene durante il Congresso Internazionale di Pediatria (ICP) sono stati resi noti anche i dati relativi allo studio europeo dello studio REST del vaccino pentavalente (Rotateq)<sup>4</sup>, si dimostra che l’ efficacia clinica è del 72% (63.2-78.9) per le forme di gastroenterite di qualsiasi gravità, del 100% (90.7-100) per le forme gravi e del 96% (90.3-98.4) per i ricoveri ospedalieri.

Una recente acquisizione in ambito di RV è costituita dai primi dati di sorveglianza dopo l’introduzione della vaccinazione universale anti-RV negli USA. E’ noto che negli Usa alla fine degli anni ’90 fu sospesa la vaccinazione con un vaccino anti-RV che venne (a torto o ragione) considerato associato ad un aumento di casi di intussuscezione (invaginazione intestinale). A partire dall’anno scorso il vaccino Rotateq è stato raccomandato negli USA per la prevenzione delle malattie da RV. Dall’inizio della vaccinazione ad oggi sono stati segnalati alcuni casi di invaginazione in bambini vaccinati. Tale segnalazione ha inizialmente preoccupato gli operatori sanitari, ma esaminando i dati si può notare come in realtà nei soggetti vaccinati il numero di invaginazione sia addirittura inferiore all’atteso (per classi di età) tanto che si potrebbe addirittura sostenere un effetto protettivo della vaccinazione (non esistono prove cliniche al riguardo). Fonti americane riportano che dal marzo 2006 sono state somministrate 6.2 milioni di dosi di Rotateq a fronte di 573 segnalazioni al VAERS (sistema di farmaco-sorveglianza americano) di reazioni avverse e 609 dopo la prima dose. I dati in merito presentati ad Atlanta<sup>5</sup> sono relativi al periodo marzo 2006 al giugno 2007; in questo periodo si sono avute 38 invaginazioni in bambini vaccinati nei 21 giorni seguenti la vaccinazione:

| età           | Casi attesi | Casi registrati |
|---------------|-------------|-----------------|
| 6-14 sett     | 30          | 14              |
| 15-23 mesi    | 36          | 14              |
| 24-35 mesi    | 33          | 10              |
| <b>totale</b> | <b>99</b>   | <b>38</b>       |

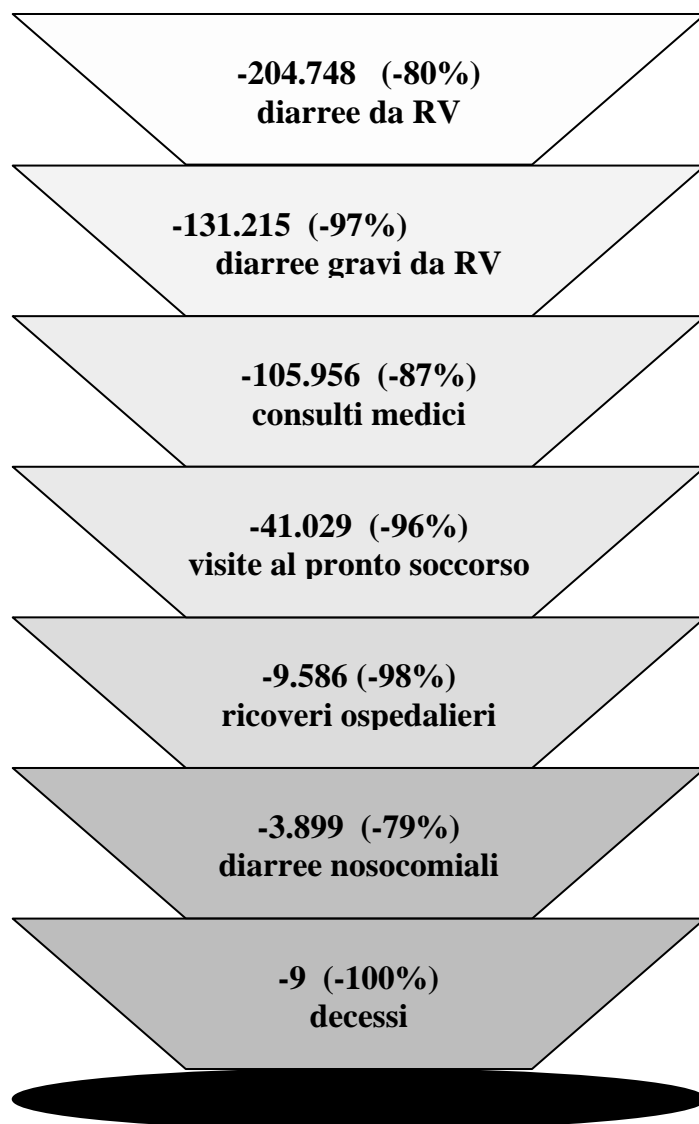
In definitiva, i dati di sorveglianza confermano i dati di due autorevoli studi clinici pubblicati su NEJM nel 2006<sup>6,7</sup> e condotti complessivamente su oltre 130.000 bambini (!) che confermano la mancanza di aumento di rischio di intussuscezione nei bambini vaccinati contro i RV rispetto al placebo.

Oltre agli aspetti puramente clinici e farmacologici, sono stati recentemente resi disponibili dati sulla convenienza economica della vaccinazione anti-RV in Italia.

Oltre ai risultati generati dallo studio REVEAL, recentemente pubblicato sulla rivista JID, che hanno confermato l’ingente costo generato dalla patologia da RV in Italia, sono disponibili i risultati di una analisi di costo-efficacia della vaccinazione con Rix4414 in Italia<sup>8</sup>. Lo studio, realizzato mediante un modello farmacoeconomico, ha permesso di valutare sia i costi che i risparmi generati dalla eventuale vaccinazione universale con Rix4414 in Italia. Il modello, calibrato in base alla realtà epidemiologica italiana ha stimato in oltre 140 milioni di euro all’anno i costi associati alla patologia da RV in Italia. Analogamente a quanto riportato da altri Autori, anche in questo studio la maggior parte del costo societario deriva dall’assenza dal lavoro di uno o

entrambi i genitori. Alla luce di tutte queste considerazioni, si può affermare che la patologia sostenuta dai RV generi una consistente spesa sanitaria in Italia come in altri Paesi europei. Impiegando i dati di efficacia clinica del vaccino Rix4414 precedentemente esposti, si calcola per ciascuna coorte di nascita una considerevole riduzione della morbosità della patologia da RV come sintetizzato in Figura 1.

**Figura 1 Risultati clinici della simulazione della vaccinazione universale di massa in Italia con il vaccino Rix4414 nei bambini di età < 5 anni (coorte di nascita: 550.000 soggetti).**



Nell'analisi si è considerata sia la prospettiva del SSN, ovvero la somma dei costi medici diretti generati dalla malattia da RV (inclusi i costi delle infezioni nosocomiali) che la prospettiva societaria, ovvero la somma dei costi diretti e di quelli indiretti (assenza dal lavoro dei genitori). Lo studio ha documentato che la vaccinazione con Rix4414 in Italia risulta costo-efficace. Il

significativo costo della malattia da RV e le elevate percentuali di successo clinico rendono ragione del fatto che il vaccino Rix4414 risulti costo-efficace nella prospettiva del SSN.

Un recente studio effettuato negli Usa<sup>9</sup> che ha coinvolto 431 pediatri ha dimostrato che i pediatri statunitensi sono nel 50% propensi ad una forte raccomandazione nei confronti del vaccino anti Rv; il 34,5% è sempre orientata a raccomandare la vaccinazione non fortemente. Le principali barriere alla vaccinazione sono costituite dalla scarsa o assente possibilità di rimborso e dalla accettabilità delle famiglie. Quindi emerge fortemente che le strade da percorrere per garantire anche nelle nostre regioni un'effettuazione capillare della vaccinazione sono la gratuità del vaccino o almeno la possibilità del copagamento e l'opera di counseling dei pediatri nei confronti delle famiglie. In Italia al momento solo alcune ASL hanno messo in atto la possibilità di avere il vaccino pagando un ticket ma è auspicabile che tale modalità venga adottata da tutti consentendo così in modo democratico l'accesso alla vaccinazione anche a coloro che non possono permettersi la spesa attuale, nell'attesa che il vaccino passi ad offerta gratuita.




### **Il Ruolo del Pdf**

In Italia i Pediatri di famiglia hanno un ruolo centrale nella promozione delle vaccinazioni. L'immissione in commercio di un vaccino contro la diarrea da RV, somministrabile per os, per la facilità di somministrazione e per la mancanza di effetti collaterali importanti, mette i pediatri di famiglia in condizione non solo di promuovere la vaccinazione, ma di effettuarla in prima persona. Per questa patologia è dimostrato che la vaccinazione del singolo, consigliata dal pediatra per la protezione individuale, non ha impatto negativo sull'epidemiologia dell'infezione da RV. Quindi nell'attesa di avere a disposizione linee guida e raccomandazioni ufficiali è auspicabile che i pediatri di famiglia effettuino una precoce opera di educazione vaccinale ed effettuino personalmente la vaccinazione.

Abbiamo visto che la malattia da RV è molto frequente e clinicamente impegnativa (a volte grave) anche in Italia, che i costi ad essa associati sono elevati e che i vaccino ad oggi disponibili, sono efficaci e sicuri. Dunque, nell'attesa che la Sanità Pubblica metta in atto strategie mirate alla prevenzione della patologia da RV, si può concludere che la vaccinazione costituisce un valido presidio per la riduzione delle visite e dei ricoveri per diarrea da RV, abbattendo in modo significativo l'impatto che questa patologia determina nei confronti dei nostri assistiti e delle loro famiglie.

Dal punto di vista pratico, potremo utilizzare le visite effettuate per il bilanci di salute per effettuare questa vaccinazione, che potrà essere iniziata già durante il bilancio di salute del primo mese in quanto il range concesso è di 15 giorni prima e dopo e consente di rispettare la tempistica delle schedule e di completare la vaccinazione entro i tempi previsti, sia che si utilizzi il vaccino a due che a tre dosi (tab 4).

**Tabella 4 – esempio di Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva.  
le frecce gialle e verdi indicano i tempi per la vaccinazione RV**

| Vaccino   | Nascita | 3° mese   | 5° mese   | 6° mese   | 11° mese | 13° mese | 15° mese | 5-6 anni               | 11-14 anni |
|-----------|---------|---|---|---|----------|----------|----------|------------------------|------------|
| DTPa      |         | DTPa  | DTPa  |   |          | DTPa     |          | DTPa                   | dTpa       |
| IPV       |         | IPV   | IPV   |   |          | IPV      |          | IPV                    |            |
| Epatite B | Ep B    | Ep B  | Ep B  |   |          | Ep B     |          |                        |            |
| Hib       |         | Hib   | Hib   |   |          | Hib      |          |                        |            |
| MPRV      |         |   |   |   |          | MPRV 1   |          | MPRV 2 #               |            |
| PCV       |         | PCV   | PCV   |   |          | PCV      |          |                        |            |
| Men C     |         |   |   |   |          | Men C °  |          |                        | Men C      |
| Varicella |         |  |  |  |          |          |          |                        | Varicella* |
| Influenza |         |   |   |   |          |          |          | Influenza <sup>1</sup> |            |
| Epatite A |         |   |   |   |          |          |          | Epatite A <sup>2</sup> |            |

**Le vaccinazioni contro l'influenza e l'epatite A (colore viola) riguardano i soggetti a rischio.**

Legenda:

DTPa: vaccino difto-tetanico-pertussico acellulare;

IPV: vaccine antipolio inattivato;

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b;

PCV: vaccino pneumococcico coniugato eptavalente;

Men C: vaccino meningococcico C coniugato;

Ep B: vaccino antiepatite B;

dTpa: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare per adolescenti e adulti

1 P.Van damme, C Giaquinto, F.Huet et al on behalf of the REVEAL Study Group. Multicenter Prospective study of the Burden of Rotavirus Acute Gastroenteritis in Europe. JIP 2007;195 Suppl 1

2 Marchetti F, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, Marocco A, Ruggeri F, Titone L, Tozzi A, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. I database regionali ICD9-CM costituiscono uno strumento utile ed efficace per stimare i ricoveri ospedalieri prima e dopo l'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus in Italia. X Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica. Pisa, 14-16 ottobre 2007

3 T. VESIKARI, A. Karvonen, R. Prymula<sup>2</sup>, V. Schuster, J.C. Tejedor, R. Cohen, S. Damaso, F. Meurice, H.H. Han. Human rotavirus vaccine rotarix™ is highly efficacious in Europe during the first two years of life. Espid Oporto, may 2007

Finland; Czech Republic; Germany; Spain; France; Belgium .....

4 Vesikari T., Van Damme P., Gothefors L., Goveia M., Dallas M., Itzler R., Heaton P., Efficacy of Rotateq to reduce any severity and severe rotavirus disease in Europe. Poster ICP Athens aug 2007.

5 P, Baggs J, Patel M, et al.: "Intussusception rates not greater among rotavirus vaccine recipients" Presented at: Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices; June 27-28, 2007; Atlanta.

<http://www.idinchildren.com/200708/rotavirus.asp>

6 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. NEJM 2006; 354: 23-33

7 Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. NEJM 2006; 354: 11-22

8 Standaert B, Marocco A, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, Marchetti F, Ruggeri F, Titone L, Tozzi A, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino Rix4414 contro i Rotavirus.

9 Allison Kempe, MD, MPH<sup>a,b,c</sup>, Matthew F. Daley, MD<sup>a,b,c</sup>, Umesh D. Parashar, MBBS, MPH<sup>d</sup>, et al. Will Pediatricians Adopt the New Rotavirus Vaccine? PEDIATRICS Vol. 119 No. 1 January 2007, pp. 1-10

(doi:10.1542/peds.2006-1874)