

# Efficacia del vaccino antirotavirus sul territorio

## Esperienza di un Pediatra di Famiglia

**Gaetano Bottaro**

Gravina di Catania (CT)

Il rotavirus è la più comune causa di gastroenterite in tutti i bambini di qualunque età e in tutte le parti del mondo. È causa di circa mezzo milione di morti all'anno, nei bambini di età inferiore ai 5 anni nei paesi in via di sviluppo <sup>1</sup>. Ma anche nei paesi sviluppati, USA in particolare, il rotavirus è causa di mortalità <sup>2</sup>, anche se il problema maggiore è legato essenzialmente agli elevati costi sociali ed economici, essendo la gastroenterite la seconda più comune causa di ospedalizzazione e di richiesta di visita medica <sup>3</sup>.

Tutti i bambini entro i 5 anni di età, hanno avuto almeno una infezione da rotavirus, che manifesta il suo picco di frequenza tra 4-23 mesi <sup>4</sup>. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di un'infezione severa o grave, con febbre alta vomito, disidratazione e spesso necessita il ricovero <sup>5</sup>.

Per questo motivo, lo sforzo dei ricercatori si è rivolto alla preparazione di un vaccino che potesse contenere l'infezione. Purtroppo il primo vaccino approntato nel 1998, Rotashield<sup>®</sup>, un rhesus-based rotavirus tetravalent vaccine (RRV-TV), della (Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Marietta, Pennsylvania <sup>6</sup>, fu ritirato dopo circa 1 anno, perché gravato di un eccesso di invaginazioni intestinali <sup>7</sup>.

Bisogna aspettare il 2006 <sup>8,9</sup> per vedere registrati i due vaccini che sono attualmente i più diffusi: RotaTeq<sup>®</sup> (RV5), vaccino orale ottenuto dal riassortimento genetico di ceppi virali umani (G1, G2, G3, G4, P1) con il ceppo bovino WC3 <sup>10</sup>; Rotarix<sup>®</sup> (RV1), ottenuto da

un ceppo umano attenuato (G1P8) che ha mostrato una cross-protezione anche verso altri sierotipi umani, incluso il G9 <sup>11</sup>.

Entrambi questi vaccini, prevedono la somministrazione orale. Per il RotaRix<sup>®</sup> sono previste 2 dosi a 6-10 e 10-14 settimane mentre il RotaTeq<sup>®</sup> prevede 3 dosi, iniziando a 2 mesi di età con intervalli di 1-2 mesi. Per entrambi i vaccini gli studi di sicurezza hanno evidenziato una buona tollerabilità. Diarrea, vomito e irritabilità sono i più frequenti effetti collaterali, con un'incidenza comunque sovrapponibile a quella osservata con placebo.

Nonostante il vaccino abbia dimostrato, dove è stato usato, di essere efficace e di ridurre in modo consistente la gastroenterite da rotavirus e di conseguenza, mortalità, complicanze e costi <sup>12-14</sup>, la sua diffusione non è stata così capillare come si poteva ipotizzare. Questo a causa di una cattiva interpretazione di alcune indicazioni, che raccomandavano l'utilizzo solo se necessario. Quindi nei paesi, dove il problema gastroenterite è meno sentito, ne è stata ritardata l'introduzione. In aggiunta a questo il ricordo del primo vaccino e del suo legame con le invaginazioni intestinali, ha bloccato molti pediatri e tanti vaccinatori. In Europa la situazione è variegata da paesi quali Belgio, Lussemburgo e Austria, che da anni hanno inserito nel loro calendario vaccinale, questo vaccino, ottenendo con successo una copertura che ha superato il 90% <sup>15</sup>; seguiti dalla Gran Bretagna, che ha raggiunto ottimi risultati in poco tempo <sup>16</sup>. Questa

scelta ha prodotto un impatto positivo sulla salute infantile: soprattutto nei bambini dai zero ai cinque anni, quelli maggiormente colpiti. In questa fascia d'età si è osservata una repentina riduzione dei ricoveri per disidratazione da rotavirus, degli accessi al pronto soccorso e agli ambulatori pediatrici.

In Italia, per effetto del vigente titolo V della Costituzione, le Regioni possono decidere se introdurre nel calendario vaccinale un vaccino o meno, offrendolo gratuitamente ai nuovi nati. In Italia solo la Regione Sicilia, offre il vaccino antirotavirus gratuitamente a tutti i nuovi nati; mentre altre (Piemonte, Toscana, Lazio, Basilicata, Calabria e Puglia) prevedono una compartecipazione della spesa, in altre non viene offerto.

L'offerta attiva, gratuita, del vaccino antirotavirus da parte della Regione Sicilia parte dal 1° gennaio 2013<sup>17</sup>, ma già dal 2006, data di rilascio delle licenze dei due vaccini disponibili, la Regione Sicilia li aveva resi disponibili con una compartecipazione alla spesa.

Poiché non esistono dati completi della copertura vaccinale per il Rotavirus in Sicilia e della sua efficacia, ho voluto raccogliere questi dati presso il mio ambulatorio di Pediatria di Famiglia, avendo inserito questa vaccinazione nelle proprie indicazioni, fin dal 2006. La valutazione ha riguardato il decennio 2007-2016.

I dati raccolti sono stati:

- copertura vaccinale annuale per coorte di nascita a partire dal 2007;
- numero di eventi di gastroenterite acuta nel I anno di vita, per coorte di nascita, a partire dal 2006;
- numero totale di gastroenteriti osservate, per anno solare, nella coorte totale di bambini assistiti;

Dal 2006 al 2012, i vaccini utilizzati sono stati alternativamente sia il RotaRix® che il RotaTeq®, in base a quanto offerto dai servizi vaccinali dell'ASP 3 di Catania, dove venivano somministrati i vaccini. Si è considerato vaccinato quel bambino che aveva avuto somministrata almeno 1 dose di RotaRix®, o almeno 2 dosi di RotaTeq®.

Si considerava affetto da gastroenterite acuta, quel bambino che presentava più di 3 evacuazioni di feci di consistenza molle o semiliquida, con l'emissione di circa 10 ml/kg/die di volume fecale.

Registrazione degli eventi avversi.

Come si può vedere dalla Tabella I, la copertura vaccinale è andata crescendo, anno per anno, col solo break nel 2010, a causa della sospensione, dovuta al riscontro di DNA porcino (PCV1 e PCV2)<sup>18</sup>, durata pochi mesi e subito rientrata, ma che ha inciso negativamente su tutto l'anno.

Ovviamente l'inizio dell'offerta attiva e della somministrazione gratuita, hanno determinato un'immedia-

## TABELLA I.

Dati generali raccolti.

Anno	Coorte di nascita	Copertura vaccinale (%)	Episodi di GAE per bambino nel 1° anno di vita (biennio)	Totale episodi di GAE
2007	87	36	0,08	252
2008	87	41	0,08	215
2009	90	48	0,07	197
2010	71	12	0,11	179
2011	87	31	0,08	164
2012	89	59	0,04	142
2013	70	93	0,04	129
2014	63	92	0,04	118
2015	66	88	0,03	123
2016	71	90	0,03	102

ta impennata dei tassi di copertura vaccinale, avendo tolto, nelle famiglie, il vincolo psicologico del pagamento. Questo dimostra la bontà dei progetti vaccinali gratuiti che incontrano sempre il consenso della gente.

Con l'aumentare delle coperture vaccinali, presso i pazienti in carico al pediatra, sono diminuiti gli episodi di GAE nel 1° anno di vita, periodo ritenuto tipico della GAE da rotavirus, passando da 0,08 a 0,03 eventi per bambino. Allo stesso modo si sono più che dimezzati gli episodi totali di GAE osservati per anno.

Questo quanto osservato tra i bambini portati in visita presso lo studio del pediatra, non sono stati conteggiati e inseriti, quei bambini per cui è stato sufficiente il contatto e consiglio telefonico da parte del pediatra. Non è stato possibile quantizzare gli accessi ai Pronto Soccorso della zona.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali osservati:

- 2 bambini hanno riferito sanguinamento intestinale nelle 24 ore successive al vaccino, risolti in entrambi i casi spontaneamente;
- 5 bambini hanno riferito dolore addominale nelle 48 ore successive al vaccino, risolti spontaneamente;
- 4 bambini hanno riferito diarrea (più di 3 scariche di feci liquide) nelle 48 ore successive al vaccino, risolti spontaneamente.

Un bambino dopo 20 giorni aver assunto la 1ª dose di RotaTeq® (19/03/2012, 08/04/2012), è stato ricoverato presso un reparto di pediatria della città dove gli è stata posta diagnosi di sindrome di Kawasaki.

Non è stato osservato alcun caso di invaginazione intestinale.

Da tutto questo è possibile tracciare delle conclusioni:

- l'introduzione della vaccinazione antirotavirus ha ridotto notevolmente, non solo il numero totale di GAE, ma anche l'intensità dei sintomi;
- la diarrea acuta non è più percepita dalle famiglie come un'emergenza di salute del bambino e spesso è sufficiente il consiglio telefonico per tranquillizzare;

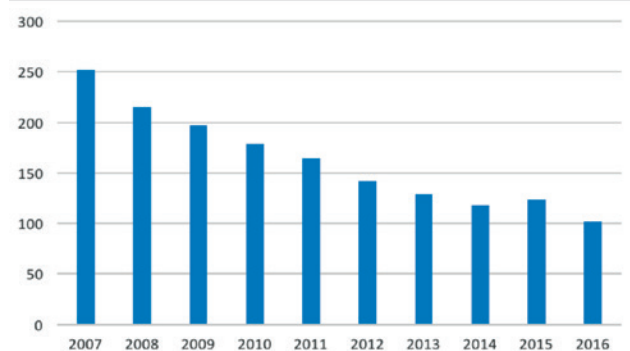
**Figura 1.**

Copertura vaccinale per anno.



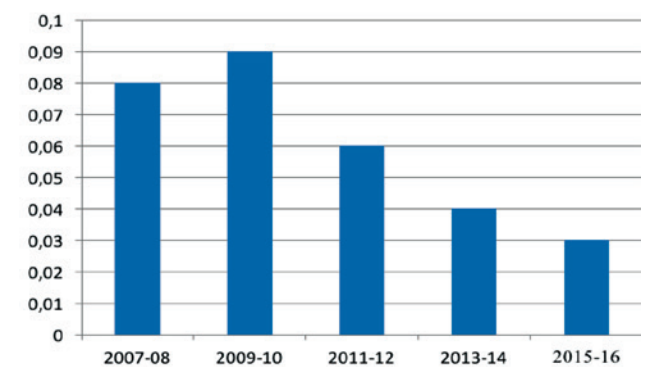
**Figura 2.**

Incidenza totale di GAE per anno.



**Figura 3.**

Incidenza di GAE nel 1° anno di vita per biennio.



- l'effetto gregge (*herd immunity*) è anche presente per la vaccinazione antirotavirus, che pur essendo praticata nei bambini di età < 6 mesi, fa sentire i

suoi benefici anche nelle altre età, essendosi nota una marcata riduzione delle diarree in totale;

- l'accettazione della vaccinazione è anche conseguenza della gratuità della somministrazione;
- quando il pediatra, fa un buon counselling, informa correttamente e rilascia una prescrizione scritta della vaccinazione, i genitori sono più orientati a vaccinare il proprio figlio;
- pur essendo questa una casistica molto ridotta, avendo guardato, negli anni, intorno a 2000 dosi vaccinali, l'incidenza di effetti collaterali degni di nota è stato irrisorio, riguardando poco più di una decina di bambini; il caso più importante è stato il bambino con sindrome di Kawasaki, ma non correlabile al vaccino, perché insorta dopo 20 giorni dalla vaccinazione.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Cortese MM, Parashar UD. *Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2009;58:1-25.
- <sup>2</sup> Fischer TK, Viboud C, Parashar U, et al. *Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children < 5 years of age in the United States, 1993-2003*. J Infect Dis 2007;195:1117-25.
- <sup>3</sup> Charles MD, Holman RC, Curns AT, et al. *Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002*. Pediatr Infect Dis J 2006;25:489-93.
- <sup>4</sup> Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. *Active population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States*. Pediatrics 2008;122:1235-43.
- <sup>5</sup> Carlson JAK, Middleton PJ, Szymanski MT, et al. *Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases*. Am J Dis Child 1978;132:477-9.
- <sup>6</sup> Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, et al. *Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children*. J Infect Dis 1996;174(Suppl 1):S65-72.
- <sup>7</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:1007.
- <sup>8</sup> Food and Drug Administration. *Product approval information-licensing action, package insert: RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalant)*, Merck. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research 2006.
- <sup>9</sup> Food and Drug Administration. *Product approval information-licensing action, package insert: Rotarix (Rotavirus Vaccine, Live, Oral)*, GSK. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research 2008.
- <sup>10</sup> Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, et al. *Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis*. J Infect Dis 2005;192(Suppl 1):S17-21.
- <sup>11</sup> De Vos B, Vesikari T, Linhares AC, et al. *A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis*. Pediatr Infect Dis J 2004;23(Suppl 10):S179-82.
- <sup>12</sup> Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis*. N Engl J Med 2006;354:11-22.
- <sup>13</sup> Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. N Engl J Med 2006;354:23-33.
- <sup>14</sup> Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. *Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study*. Lancet 2007;370:1757-63.
- <sup>15</sup> Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. *Status of rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers*. Lancet Infect Dis 2014;14:416-25.
- <sup>16</sup> Public Health England. *National rotavirus immunisation programme: preliminary data for England, August 2015 to January 2016*. HPR 2016;10(8). <https://www.gov.uk/government/publications/rotavirus-immunisation-programme-vaccine-coverage-estimates>.
- <sup>17</sup> Assessorato per la salute Regione Sicilia, decreto 7 maggio 2012. *Calendario vaccinale per la vita. modifica ed integrazione del calendario vaccinale regionale*. GURS n. 23 del 08/06/2102, p. 40. <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazette/g12-23/g12-23.pdf>.
- <sup>18</sup> Vesikari T, Damme PV, Giaquinto C, et al. *European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus. Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. Update 2014*. Pediatr Infect Dis J 2015;34:635-43.