

# Vaccini anti-Rotavirus

## Quale? quando? perché? per chi?

MASSIMO FONTANA

Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

*Il vaccino anti-Rotavirus, sperimentato e commercializzato nel 1998, è stato ritirato dal commercio perché la sua somministrazione risultava associata a un maggior rischio a breve termine di invaginazione intestinale. Sebbene questo effetto sia stato in seguito ridimensionato, quel vaccino non è stato più riammesso. Peraltro, all'inizio dello scorso anno, due nuovi vaccini (ingegnerizzati), efficaci e sicuri, sono stati messi in commercio negli Stati Uniti e nell'America Latina, dopo larghissima e accurata sperimentazione. L'argomento merita un'approfondita farmacoriflessione.*

**D**ue vaccini entrati in commercio a una manciata di mesi uno dall'altro. Due vaccini che saranno proposti in modo pressante ai pediatri e soprattutto alle ASL.

Due vaccini diretti contro lo stesso patogeno ma di concezione completamente diversa: da un lato il vaccino "americano" (*RotaTeq*, MerckSharp&Dome, già in commercio negli USA dovrebbe essere distribuito a brevissimo termine in Italia da Sanofi-Pasteur MSD), ottenuto ricombinando un virus bovino (WC3) con i cinque determinanti antigenici dei sierotipi umani più comuni (G1, 2, 3, 4 e P8), da somministrarsi in tre dosi; dall'altro il vaccino "europeo" (*RotaRix*, Glaxo-SmithKline, in realtà registrato all'E-MEA nel febbraio 2006, ma già largamente commercializzato in America Latina), ottenuto attenuando in vitro un virus umano appartenente al sierotipo più comune (G4P8), per il quale sono previste due somministrazioni.

Nel gennaio 2006 il *New England* ha pubblicato (con grande "senso editoriale" nello stesso fascicolo) due trial randomizzati in doppio cieco, ognuno dedicato a efficacia e sicurezza di uno dei due vaccini<sup>1,2</sup>. Questi due lavori, già

### ROTAVIRUS VACCINES

(*Medico e Bambino* 2007;26:173-175)

#### Key words

Rotavirus vaccines, Efficacy, Safety

#### Summary

*Two new Rotavirus vaccines are being dispensed soon in Italy. They differ strongly in composition and suggested schedule. Available studies do not allow direct comparisons (severity scales for gastroenteritis are different, as are the cut-off points). Safety for the first dose to be administered beyond the age of three months has not yet proved, so "catch-up" vaccination should be discouraged. Other relevant points which still need definite answers are the possible interaction with oral poliovirus vaccine (especially relevant in developing countries) and the recently suggested role of Rotavirus in the pathogenesis of celiac disease. Moreover, when performing cost-efficacy analysis about Rotavirus vaccination, one should bore in mind the still high number of inappropriate hospital admission for acute gastroenteritis in Italy.*

definiti "giganteschi" (circa 120.000 latitanti in 21 Paesi diversi; entrambi gli studi sono coordinati centralmente dai produttori), contengono numerose informazioni e dovrebbero essere letti a fondo (non limitandosi all'abstract!) prima di considerare il loro impiego.

Di questi due trial era già stata data notizia su *Medico e Bambino*, con un breve commento che invitiamo comunque il lettore a rileggere<sup>3</sup>. In questo articolo abbiamo riassunto alcuni elementi principali, ricavabili da una lettura attenta di questi lavori, con

qualche commento riguardante soprattutto i problemi connessi all'impiego "sul campo" dei vaccini.

Anzitutto l'**efficacia**. Che in realtà non è l'end-point principale dei trial. Infatti, "scottati" dall'esperienza di *RotaShield* (vedi oltre), entrambi i produttori si sono concentrati soprattutto sull'aspetto sicurezza. L'efficacia è stata perciò valutata solo su un sottogruppo di lattanti (circa 5000 per *RotaTeq* e circa 20.000 per *RotaRix*). Tra questi, è risultata altissima l'efficacia nel prevenire la cosiddetta gastroenterite "severa"

## Farmacoriflessioni

(rispettivamente del 98% e dell'85% per i due vaccini). Meno chiara è l'efficacia su "tutte" le gastroenteriti, che sembra comunque essere minore rispetto a quella per la forma "severa": per *RotaTeq* è riportata un'efficacia del 63% verso tutte le gastroenteriti, mentre *RotaRix*, il cui lavoro riporta solo le forme "severe", sembra comunque meno efficace, all'interno di queste, per quelle meno gravi rispetto a quelle con massima gravità (85% vs 100%), forse suggerendo un'efficacia ancora minore per le forme "non severe". In realtà, uno studio precedente<sup>4</sup>, impiegando una dose minore dello stesso virus presente in *RotaRix* (da 10<sup>4.7</sup> a 10<sup>5.8</sup> ffu anziché 10<sup>6.5</sup>), aveva dimostrato un'efficacia media del 61% contro tutte le gastroenteriti da Rotavirus.

Ma che cos'è la gastroenterite "severa"? Innanzitutto è rara: tra i lattanti che hanno ricevuto il placebo se ne sono verificati 58 casi su 2305 bambini (2,5%) nello studio *RotaTeq*, mentre nello studio *RotaRix* se ne verificano 13 casi per 1000 bambini/anno. La severità è definita su una scala di sintomi, ciascuno "pesato" per la sua intensità. Ma le scale sono diverse nei due lavori: per *RotaTeq* è stata usata la scala di Clark<sup>5</sup>, mentre per *RotaRix* quella di Ruuska-Vesikari<sup>6</sup>. Entrambe prendono in considerazione diarrea (numero di scariche, durata), vomito e febbre, ma solo la prima considera quale elemento di gravità alcuni sintomi neurologici (irritabilità, letargia, convulsioni), mentre solo la seconda considera la percentuale di disidratazione, o il fatto che sia stata necessaria una reidratazione per via endovenosa o un ricovero. Anche il cut-off per la definizione di "severità" è diverso: nello studio *RotaTeq* sono stati così definiti i casi con un punteggio superiore a 16 (su un massimo di 24, quindi al 75% della scala), mentre per *RotaRix* il cut-off è stato posto a 11 su 20 (55%).

Al di là di queste osservazioni, sembra emergere in generale una buona efficacia di entrambi i vaccini. Da esse ne consegue però che i due studi non sono confrontabili, né risulta che vi siano studi comparativi dei due vaccini (difficilmente immaginabili). Quindi, se dovessimo decidere quale vaccino

utilizzare, non potremo farlo sulla base della loro efficacia relativa.

Il che è un po' frustrante.

**Quando somministrare il vaccino?** Entrambi i trial reclutano solo lattanti dopo la sesta settimana di vita, forse per consentire un'eliminazione almeno parziale degli anticorpi passivamente ricevuti dalla madre, ma entrambi limitano rigorosamente la somministrazione della prima dose entro il terzo mese di vita. Come detto, infatti, l'end-point principale di entrambi i trial era la sicurezza, in particolare verso il rischio di invaginazione intestinale. Come si ricorderà, infatti, il precedente vaccino (*RotaShield*), commercializzato negli USA nell'ottobre 1998, è stato ritirato dopo meno di un anno perché dimostrato causa di un lieve ma significativo aumento del rischio di invaginazione, soprattutto nei 14 giorni successivi alla prima dose<sup>7</sup>. In realtà, questo aumento del rischio è dipendente dall'età (come peraltro lo è il rischio dell'invaginazione "spontanea", non correlata al vaccino). La revisione degli stessi dati che avevano portato al ritiro del vaccino<sup>8</sup> non identificava però nessun caso di invaginazione tra i 71.058 bambini che avevano ricevuto la prima dose entro il 60° giorno di vita, mentre vi erano solo 9 casi tra i 197.144 vaccinati tra 60 e 90 giorni (circa 1 su 22.000), ma ben 36 casi di invaginazione tra i 165.019 lattanti in cui la prima dose era stata somministrata dopo i 90 giorni (circa 1 su 4600). Sulla base di queste osservazioni, nessuno dei 120.000 bambini entrati negli studi dei due nuovi vaccini ha ricevuto la prima dose dopo il terzo mese di vita.

Ne consegue che, quale che sia il vaccino prescelto, la "finestra temporale" per iniziare la vaccinazione è estremamente ristretta (in pratica di sole 6-7 settimane), superata la quale non vi è nessuna documentazione di sicurezza (che è stata invece ottimamente dimostrata se si rimane all'interno della "finestra") e si rischia quindi di trovarsi esposti a gravi contestazioni medico-legali in caso di complicanze. Allo stato attuale, non può quindi ritenersi in alcun modo autorizzata la pratica del cosiddetto "catch-up", cioè ad esempio la vaccinazione estempo-

ranea del lattante più grandicello al momento dell'epidemia.

**Chi sono (o dovrebbero essere) i destinatari di questi vaccini?** Con oltre 600.000 bambini che si stima muoiano ogni anno per gastroenterite da Rotavirus, i Paesi poveri dovrebbero essere la loro naturale area di destinazione. In realtà, anche prescindendo dal costo (il ciclo di due dosi di *RotaRix* costa, in Italia, circa 160 euro al pubblico; quello di *RotaTeq* non è noto al momento), vi sono ancora alcune domande in attesa di risposta.

La prima riguarda l'efficacia verso i sierotipi non presenti nei vaccini; infatti, questi ultimi sono quelli di gran lunga prevalenti nei Paesi occidentali, ma nei Paesi tropicali, pur rappresentando comunque la maggioranza dei casi, sono affiancati da una varietà di altri sierotipi, ben più ampia di quella presente nei nostri climi. A ciò si aggiunga che gli studi di efficacia sono stati condotti prevalentemente nei Paesi occidentali (nel trial del *New England* l'efficacia di *RotaTeq* è stata testata solo in Finlandia e in USA).

La seconda, più importante, riguarda l'interazione tra Rotavirus vaccinico e vaccino orale anti-poliomielite (OPV); trattandosi in entrambi i casi di virus vivi che si replicano all'interno dell'epitelio intestinale, la possibilità di una tale interazione non è affatto peregrina. Entrambi i trial hanno "aggirato" il problema: *RotaRix* è stato somministrato ad almeno 14 giorni di distanza (prima o dopo) da OPV, mentre il trial *RotaTeq* ha addirittura escluso i lattanti che avevano ricevuto OPV o per i quali si prevedeva di praticare questa vaccinazione durante il trial. Se nei Paesi ricchi questo è un problema superato da tempo dalla sostituzione di OPV con il vaccino iniettivo inattivato (IPV), nei Paesi poveri potrebbe significare il dover programmare una sessione vaccinale aggiuntiva, con i devastanti effetti sulla copertura vaccinale che sono facilmente prevedibili.

Nei Paesi ricchi l'indicazione alla vaccinazione anti-Rotavirus potrà venire soprattutto da considerazioni economico-finanziarie dopo un'attenta analisi del rapporto tra costi-rischi e possibili benefici, preferibilmente ba-

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Un vaccino anti-Rotavirus è stato commercializzato negli Stati Uniti alla fine degli anni '90, e poi ritirato dal commercio perché associato a una maggiore incidenza di invaginazione intestinale, nelle due settimane dopo la prima dose.

□ Due nuovi vaccini ingegnerizzati, largamente sperimentati, esenti dal rischio di invaginazione e molto efficaci, specie contro le forme più gravi di enterite, sono stati commercializzati l'anno scorso e lo saranno quanto prima in Italia. Alcune farmacoflessioni sembrano inevitabili.

□ In entrambe le sperimentazioni la prima dose del vaccino è stata somministrata tra la sesta e la dodicesima settimana di vita; la loro sicurezza (nei riguardi dell'invaginazione), e forse l'efficacia dei vaccini, dipendono probabilmente anche dai tempi della somministrazione.

□ I due vaccini (orali) sono stati somministrati separatamente rispetto ai vaccini anti-poliomielite (OPV). Questo problema rappresenta una complicazione, non per i Paesi avanzati, dove si usa il vaccino ucciso, ma per i Paesi poveri, dove questa scelta potrebbe rappresentare una complicazione all'organizzazione di una campagna vaccinale.

□ Nei Paesi ricchi la bassissima mortalità e, assieme, l'alta incidenza dei ricoveri (impropri?) per diarrea acuta (quasi mai severa) potrebbero giustificare l'uso di questi vaccini, ma forse solo per motivi di economia sanitaria. Il possibile ruolo del Rotavirus come co-fattore nell'indurre la sensibilizzazione al glutine e la celiachia, potrebbe rappresentare un secondo buon motivo d'uso, ma prima sarebbe necessaria una sperimentazione a livello semi-popolazionistico.

□ Viceversa, nei Paesi poveri, un effetto quasi sicuro del vaccino sarebbe una riduzione della mortalità acuta e probabilmente anche della malnutrizione per diarrea ricorrente e cronica. Tuttavia, in quei Paesi la gamma dei sierotipi di Rotavirus è più ampia di quella contro i quali l'efficacia dei vaccini è stata sperimentata. Inoltre, almeno per ora, l'alto costo dei vaccini li rende imprescrivibili in quelle realtà.

sata su dati direttamente rilevati e non su stime indirette. La bassissima, se

non nulla, mortalità associata a Rotavirus nella maggior parte dei Paesi dovrà far considerare prioritario il problema della sicurezza (in condizioni di virtuale assenza di mortalità, qualsiasi aumento del rischio di invaginazione diventa inaccettabile). Poiché tra i costi economici della malattia naturale è prioritario quello legato al ricovero, non si potrà ignorare che oggi in Italia il ricovero pediatrico (che ha un tasso quasi doppio rispetto a quello di altri Paesi occidentali) mostra aspetti particolarmente suggestivi di inappropriatazza proprio nel campo della gastroenterite: nel 2003 sono stati ricoverati in Lombardia 4821 bambini per diarrea acuta (pari al 7,7% di tutti i ricoveri; prima causa di ricovero in Regione!). Di questi, il 40% aveva più di 3 anni e il 5% (227 pazienti) più di 12 anni. Vi sono Reparti in cui la diarrea acuta rappresenta il 15-20% di tutti i dimessi (*Regione Lombardia, Assessorato alla Sanità, Analisi SDO 2003*).

Peraltro, anche tra coloro "che tutti i giorni mangiano mezzo pollo a testa" c'è chi ne mangia uno intero e chi niente; così, ad esempio, la stima della mortalità associata a Rotavirus è quasi 7 volte superiore per la Polonia rispetto alla Germania<sup>9</sup>, e negli USA la mortalità per diarrea è quattro volte maggiore tra i neri rispetto ai bianchi (10 volte in Mississippi)<sup>10</sup>. E forse anche in Italia, guardando bene, si potrebbero trovare delle categorie (nomadi, immigrati più o meno clandestini, senz'altro ecc.) in cui la gastroenterite da Rotavirus può avere un rischio aumentato; questi soggetti potrebbero ragionevolmente essere candidati alla vaccinazione. Purtroppo vi è l'impressione che troppo spesso essi siano "invisibili" agli occhi del Servizio Sanitario.

Da ultimo, non si può ignorare (non fosse altro che per il clamore giornalistico suscitato dal comunicato stampa dell'Istituto Gaslini di Genova del 12 ottobre 2006: "*Scoperta la possibile causa della celiachia*") il lavoro di un gruppo italiano<sup>11</sup> che ha identificato nel sangue dei celiaci un anticorpo diretto contro un peptide presente nella proteina di superficie del Rotavirus (VP7). Questo studio ha aperto nuovi possibili elementi di riflessione sui vaccini anti-Ro-

tavirus (oltre alla diarrea, potranno prevenire anche la celiachia? oppure la vaccinazione di massa provocherà una "epidemia" di celiachia? oppure, forse più probabilmente, non c'è nessun rapporto causale tra Rotavirus e celiachia?).

In conclusione, un argomento, quello del vaccino anti-Rotavirus, che "dormiva" da quasi dieci anni e che improvvisamente ci offre molto su cui riflettere. L'importante, come sempre, è farlo partendo dai dati "di qualità" disponibili. E non (solo) dalle opinioni.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Massimo Fontana

e-mail: [massimo.fontana@unimi.it](mailto:massimo.fontana@unimi.it)

**Bibliografia**

1. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe Rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
2. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine reassortant Rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
3. Digest. Vaccini anti-Rotavirus. *Medico e Bambino* 2006;25(1):49-50.
4. Salins B, Pérez-Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated Rotavirus vaccine, RIX4414. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:807-16.
5. 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.
6. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-67.
7. Murphy T, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral Rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
8. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZI. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:S36-43.
9. Soriano-Gabarró M, Mrikowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-11.
10. Kilgore PE, Holman RC, Clarke MJ, Glass RI. Trends of diarrhoeal disease-associated mortality in US children, 1968 through 1991. *JAMA* 1995;274:1143-8.
11. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, et al. In celiac disease a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *Plos Med* 2006;3:1637-53.