

## Linee guida per l'uso del vaccino pentavalente contro i rotavirus (RotaTec)

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini*

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Il 3 febbraio 2006, un vaccino pentavalente, basato su virus di origine bovina, contro i rotavirus (RotaTec, Merck & Co) è stato approvato dalla *Food and Drug* statunitense, per l'uso nei lattanti degli Stati Uniti.

L'Accademia Americana di Pediatria raccomanda l'immunizzazione routinaria dei lattanti, con 3 dosi di vaccino pentavalente, somministrato per bocca a 2, 4 e 6 mesi di età. La prima dose va somministrata in bambini in età fra le 6 e le 12 settimane di età; la vaccinazione non deve essere iniziata dopo la 12° settimana di età. Le due dosi successive vanno somministrate da 4 a 10 settimane d'intervallo, ma tutte le dosi vanno usate entro le 32 settimane di età, corrispondenti all'ottavo mese di vita.

Il vaccino pentavalente contro i rotavirus può essere co-somministrato con tutti gli altri vaccini, presenti in calendario. Esso è controindicato per i lattanti che abbiano gravi reazioni allergiche verso qualsiasi componente del vaccino o verso dosi precedentemente somministrate.

Nel fascicolo di gennaio 2007 del *Pediatrics* sono comparse le Linee Guida per l'uso di questo vaccino (AAP. Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2007, 119:171-81). Questo vaccino non è in commercio in Italia.

Per ora in Italia è in commercio un altro vaccino contro i rotavirus, quello della GlaxoSmithKline, dal nome Rotarix, costituito da rotavirus umano, ceppo RIX4414 (vivo attenuato), in quantità non meno di 106 CCID50 per dose da 1 mL., prodotto su cellule lineari Vero: questo vaccino viene somministrato in due dosi, di cui la prima a partire dalla 6° settimana di vita e la seconda dopo 4 settimane: comunque il ciclo va completato entro la 24° settimana di vita, cioè entro la fine del 6° mese. Il prezzo al pubblico è di euro 82,90. Entro la fine del 2007 dovrebbe essere in commercio anche il vaccino della Sanofi Pasteur MSD che mantiene il nome, con il quale viene indicato negli Stati Uniti, cioè RotaTec.

Nell'esposizione del contenuto di questa pubblicazione mi riferirò, d'ora innanzi, unicamente al RotaTec.

Le ragioni per le quali l'AAP raccomanda l'uso di questo vaccino sono molteplici:

- L'incidenza delle malattie da rotavirus nei Paesi industrializzati e in quelli meno industrializzati sono simili, indicando che la potabilizzazione delle acque e le correnti norme igieniche hanno scarso effetto sulla trasmissione del virus e quindi è difficile che prevengano la malattia;
- Negli Stati Uniti un elevato livello di morbilità da rotavirus continua, nonostante le terapie attualmente disponibili: per esempio la percentuale di ospedalizzazione per gastroenterite nei piccoli bambini si è ridotta solo del 16% dal 1979 al 1995, nonostante l'uso delle soluzioni per la reidratazione orale nel trattamento della disidratazione da gastroenterite;
- Gli studi sull'infezione naturale da rotavirus indicano che la prima infezione protegge il lattante dalle gastroenteriti gravi successive, anche se egli può ancora presentare infezioni asintomatiche e malattie lievi;
- Infine le prove con il vaccino pentavalente contro i rotavirus negli Stati Uniti e in 10 altri Paesi ha mostrato un'efficacia del 98% nel prevenire le malattie gravi e del 74% per prevenire gli episodi di diarrea di qualsiasi entità. Questi risultati sono sovrapponibili a quelli che si riscontrano nel corso della malattia naturale. Per cui la vaccinazione nei primi mesi di vita, che mima l'infezione naturale, non previene tutte le malattie susseguenti, ma previene la maggior parte delle malattie gravi da rotavirus e le loro sequele (come disidratazione, visite mediche e ospedalizzazioni).

Sono in circolazione molti sierotipi di rotavirus, che causano epidemie di diarrea dalla fine dell'autunno all'inizio della primavera, al contrario delle malattie da salmonella, che preferiscono la stagione calda. I sierotipi sono identificati in base a due proteine di superficie:

- La glicoproteina VP7 (proteina G), della quale si conoscono 10 sierotipi (da G1 a G10);
- E la proteina VP4 scissa dalle proteasi (proteina P), che induce la formazione di anticorpi neutralizzanti e della quale si conoscono 11 sierotipi (da P1 a P11).

4 Ceppi di rotavirus (G1, G3 e G4, combinati con P1A, e G2, combinato con P1B) sono responsabili del 96% di tutti i ceppi, identificati nel mondo. Di recente sono emersi altri ceppi, come il G9, in precedenza molto rari. In una determinata regione i sierotipi predominanti variano da un anno all'altro.

Il vaccino RotaTec contiene, in una preparazione orale, 5 rotavirus riassortiti (riarrangiati) (vedi Figura):

- 4 di loro esprimono una o un'altra delle proteine dell'involucro esterno (G1, G2, G3 e G4), originate da un ceppo di rotavirus umano, riassortiti con la proteina dell'aggancio (P7) originata da un ceppo bovino;
- Il quinto tipo di virus deriva dal riassortimento della proteina (P1A), necessaria per l'aggancio alle cellule, derivata da un ceppo umano, riassortita con una proteina del capsido (G6) derivata da un ceppo bovino di rotavirus

I virus sono stati coltivati in un terreno costituito da cellule Vero.

Ogni vaccino contiene: saccarosio, citrato di sodio, fosfato di sodio monobasico monoidrato, idrossido di sodio, polisorbitato 80, terreno per colture cellulari e tracce di siero di feto bovino.

Il vaccino non contiene timerosal (tiomersal).

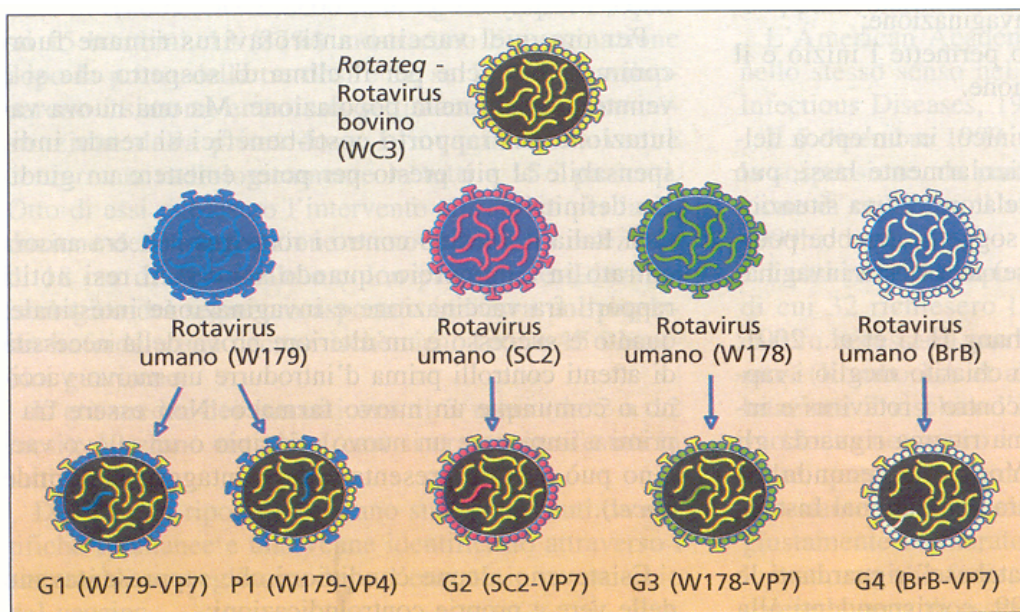
Una percentuale di sieroconversione per anticorpi IgA verso i rotavirus fu presente nel 95% di 189 soggetti vaccinati, contro il 14% di 161 soggetti ricevanti il placebo (Vesikari T et

al, 2006).

## EFFICACIA DEL VACCINO

L'efficacia del regime a tre dosi, come abbiamo già visto, è del 74% verso le forme di qualsiasi tipo (gravi e meno gravi) e del 98% per la gastroenteriti gravi da rotavirus (vedi Tabella 1).

**Figura.** Riassortimento virale umano-bovino (Shaw A, 2005).



G6 (W179-VP1A)

**TABLE 1** Efficacy of Pentavalent Rotavirus Vaccine Against G1 Through G4 Rotavirus Gastroenteritis According to Disease Severity

|                     | No. of Cases <sup>a</sup> |                    | Efficacy, % | 95% Confidence Interval |
|---------------------|---------------------------|--------------------|-------------|-------------------------|
|                     | Vaccine (N = 3484)        | Placebo (N = 3499) |             |                         |
| Disease severity    |                           |                    |             |                         |
| Any                 | 97                        | 369                | 73.8        | 67.2–79.3               |
| Severe <sup>b</sup> | 1                         | 57                 | 98.2        | 89.6–100.0              |

<sup>a</sup> Per protocol population (includes only cases that occurred at least 14 days after dose 3).

<sup>b</sup> Severity score >16, as determined by the scoring system of Clark et al.<sup>28</sup>

**Tabella 1.** Efficacia del vaccino pentavalente contro la gastroenterite da rotavirus G1-G4 a seconda della gravità della malattia (Vesikari T et al, 2006)

L'efficacia maggiore è stata dimostrata verso le gastroenteriti da rotavirus G1 (vedi Tabella 2), ma va ricordato che le

gastroenteriti da G1 sono quelle maggiormente frequenti.

**TABLE 2 G Serotype-Specific Efficacy of Pentavalent Rotavirus Vaccine Against Rotavirus Gastroenteritis of Any Severity**

| Serotype | No. of Cases          |                       | Efficacy, % | 95% Confidence Interval |
|----------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------------------|
|          | Vaccine<br>(N = 3484) | Placebo<br>(N = 3499) |             |                         |
| G1       | 85                    | 339                   | 75.0        | 68.2–80.5               |
| G2       | 6                     | 17                    | 63.4        | 2.7–88.2                |
| G3       | 3                     | 7                     | 55.6        | <0–92.6                 |
| G4       | 3                     | 6                     | 48.1        | <0–91.6                 |
| G9       | 1                     | 4                     | 74.1        | <0–99.5                 |

**Tabella 2.** Efficacia del vaccino pentavalente contro i rotavirus nei confronti di diversi sierotipi di rotavirus e per tutte le gravità (Vesikari T e tal, 2006)

In un grande studio è stato visto che la vaccinazione contro i rotavirus riduce dell'86% il numero delle visite in ambulatorio e del 94% le visite al dipartimento di emergenza. Le

ospedalizzazioni per gastroenterite da rotavirus calarono del 95,8%, mentre le ospedalizzazioni per ogni tipo di diarrea diminuirono del 59% (vedi Tabella 3).

**TABLE 3 Efficacy of Pentavalent Rotavirus Vaccine in Reducing Health Care Utilization for G1 through G4 Rotavirus Gastroenteritis**

| Type of Contact               | No. of Cases <sup>a</sup> |         | Rate Reduction, % | 95% Confidence Interval |
|-------------------------------|---------------------------|---------|-------------------|-------------------------|
|                               | Vaccine                   | Placebo |                   |                         |
| Hospitalizations <sup>b</sup> | 6                         | 144     | 95.8              | 90.5–98.2               |
| ED visits <sup>b</sup>        | 14                        | 225     | 93.7              | 88.8–96.5               |
| Office visits <sup>c</sup>    | 13                        | 98      | 86.0              | 73.9–92.5               |

<sup>a</sup> Per-protocol population (includes only cases that occurred at least 14 days after dose 3).

<sup>b</sup> N = 34 035 vaccine recipients and 34 003 placebo recipients.

<sup>c</sup> N = 2834 vaccine recipients and 2839 placebo recipients.

**Tabella 3.** Efficacia del vaccino pentavalente contro i rotavirus nel ridurre il ricorso all'ospedale per gastroenterite G1-G4 (Vesikari T e tal, 2006).

Office visits = visite all'ambulatorio del pediatra

ED = visite al dipartimento di emergenza dell'ospedale

L'efficacia del vaccino pentavalente contro i rotavirus nell'anno successivo alla vaccinazione fu del 63% contro tutte le gastroenteriti da rotavirus e dell'88% contro quelle gravi (Vesikari T. et al, 2006).

Dati sull'efficacia della somministrazione di meno di 3 dosi di vaccino sono molto limitate: la riduzione della ospedalizzazione dopo 1, 2 e 3 dosi fu rispettivamente dell'83%,

dell'81% e del 95%.

Né la somministrazione di latte materno né la co-somministrazione di altri vaccini sembrò diminuire l'efficacia delle 3 dosi di vaccino pentavalente. L'efficacia in neonati pretermine (<37 settimane di gestazione) è risultata sovrapponibile, per la gastroenterite da rotavirus (da G1 a G4) di ogni gravità, a quella dei lattanti non pretermine (70%), anche se l'intervallo di confidenza 95% partiva da 0 per il piccolo numero di soggetti presi in esame.

## SICUREZZA DEL VACCINO

Il primo evento avverso preso in considerazione è stato ovviamente quello dell'invaginazione, dopo la triste esperienza di qualche anno fa con il vaccino RRV-TV; per questo il numero dei casi studiati (> 70.000) è stato così alto nelle due grandi prove cliniche.

Fra i soggetti riceventi il vaccino pentavalente non ci furono casi d'invaginazione confermata nel periodo di 42 giorni dopo la prima dose, periodo risultato ad alto rischio con il precedente vaccino da riassortimento umano-scimmia rhesus della Wyeth. Per un periodo di un anno dopo la prima dose sono stati osservati 13 casi nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino pentavalente della Merck contro 15 caso d'invaginazione nel gruppo placebo.

L'incidenza di altri eventi avversi fu simile nel gruppo di vaccinati e nel gruppo ricevente il placebo. D'altra parte nessun caso di morte, attribuibile alla vaccinazione, si verificò nel gruppo dei lattanti vaccinati. La più comune causa di morte (17 morti su un totale di 52) fu la morte improvvisa in culla (SIDS), che fu ugualmente distribuita fra i soggetti che avevano ricevuto il vaccino e quelli che avevano ricevuto il placebo (8 e 9 casi rispettivamente).

Il gruppo che aveva ricevuto il vaccino presentò nei 42 giorni successivi alla vaccinazione, un piccolo ma significativo aumento ( $p < 0,05$ ) di alcuni sintomi in confronto al placebo: vomito (15% contro 14%), diarrea (24% contro 21%), rinfaringite (7% contro 6%), otite media (15% contro 13%) e broncospasmo (1,1% contro 0,7%). La febbre e l'ematochezia furono presenti con la stessa incidenza, rispettivamente 43% e 0,5%.

Anche nei soggetti nati pretermine, la vaccinazione con vaccino pentavalente si è dimostrata sicura.

## DIFFUSIONE E TRASMISSIONE DEL CEPPI DI ROTAVIRUS CONTENUTI NEL VACCINO

I rotavirus presenti nel vaccino sono stati ritrovati nelle feci dei bambini vaccinati, da 4 a 6 giorni dopo la vaccinazione, nella percentuale dell'8,9 dopo la prima dose, ma non furono ritrovati dopo la seconda dose in 249 bambini vaccinati e vennero ritrovati una sola volta in 385 bambini dopo la terza dose.

## VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA

La vaccinazione con 3 dosi del vaccino pentavalente a 2, 4 e 6 mesi, riduce per un anno, in bambini in età inferiore ai 5 anni:

- di 225.000 le visite da parte del pediatra di famiglia,
- di 137.000 afferenze al dipartimento di emergenza dell'ospedale,
- di 44.000 le ospedalizzazioni e
- di 13 le morti.

Da un punto di vista unicamente sanitario, la vaccinazione con 3 dosi (compreso il costo della somministrazione) è utile come costo-efficacia se la spesa complessiva per bambino è inferiore ai 66\$. Se il costo del vaccino è superiore è difficile che la vaccinazione sia economicamente vantaggiosa. Con un prezzo per bambino superiore ai 268 \$ un programma d'immunizzazione contro i rotavirus è facile che rappresenti un costo aggiuntivo per la società.

## SOMMINISTRAZIONE E CONSERVAZIONE DEL VACCINO

Il vaccino pentavalente contro i rotavirus è contenuto in un tubo di plastica, facilmente comprimibile, per cui la somministrazione può essere direttamente praticata nella bocca del bambino. Ogni confezione contiene una dose da 2 mL di vaccino, in una soluzione liquida tamponata e stabilizzata, di colore giallo pallido, che può assumere anche una colorazione rosata. Questa formulazione protegge il virus del vaccino dall'acidità gastrica e lo stabilizza; il vaccino va mantenuto a temperatura di frigorifero (+ 2-8°C); si conserva per 24 mesi. Il vaccino va usato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero.

## CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

Il vaccino pentavalente non va somministrato a lattanti che abbiano una grave ipersensibilità a un qualsiasi componente del vaccino o che abbiano presentato una grave reazione allergica a una dose precedente di vaccino pentavalente contro i rotavirus.

Vanno considerati i potenziali rischi/benefici di somministrare il vaccino contro i rotavirus a bambini con alterazioni dell'immunocompetenza dimostrate o sospette. I bambini e gli adulti con immunodeficienza congenita o acquisita, trapianto di midollo o di organi solidi, a volte possono presentare, se vaccinati, gastroenteriti gravi, prolungate e a volte fatali.

In generale il vaccino contro i rotavirus deve essere differito di oltre 42 giorni (6 settimane) quando il lattante abbia ricevuto un prodotto contenente anticorpi: se il differimento di 42 giorni fa sì che la prima dose del vaccino contro i rotavirus sia data  $\geq 13$  settimane di età, è necessario ricorrere a un più breve periodo di tempo per essere sicuri che la prima dose sia data prima delle 13 settimane di età.

In situazioni normali, il vaccino pentavalente contro i rotavirus non deve essere somministrato a bambini con gastroenterite acuta, da moderata a grave, finché le condizioni generali non migliorino. I bambini con gastroenterite lieve possono essere immunizzati, soprattutto quando il ritardo nella vaccinazione impedisca di vaccinare il lattante prima delle 13 settimane di età. I pediatri debbono considerare i potenziali rischi e i benefici di somministrare il vaccino pentavalente contro i rotavirus a lattanti con preesistenti malattie gastrointestinali: sindromi da malassorbimento congenito, malattia di Hirschprung, sindrome dell'intestino corto, vomito persistente di origine sconosciuta. Lattanti con una storia d'invaginazione possono essere a maggior rischio di ripetizione dell'episodio, in confronto agli altri lattanti.

Lattanti con malattie da moderate a gravi vanno immunizzati non appena siano guariti dalla fase acuta della malattia.

Per quanto riguarda i pretermine l'AAP ne consiglia la vaccinazione, quando siano presenti le seguenti condizioni:

- il lattante abbia almeno 6 settimane di età;
- sia clinicamente stabile;
- il vaccino sia dato alla dimissione o successivamente.

I lattanti che convivano con persone che abbiano malattie con immunodeficienza o che presentino alterazioni dello stato immunitario possono essere vaccinati: viene consigliato che le persone che abbiano contatto con le feci di un bambino vaccinato si lavino le mani accuratamente per almeno una settimana dopo la prima dose del vaccino contro i rotavirus. Ugualmente il lattante può essere vaccinato quando conviva con una donna in stato di gravidanza.

Il pediatra non deve somministrare di nuovo la dose se il lattante abbia avuto dei rigurgiti o abbia sputato o abbia vomitato durante o dopo la somministrazione del vaccino. Egli può ricevere le successive dosi di vaccino agli intervalli raccomandati.

Se il lattante venisse ospedalizzato per una qualsiasi ragione, dopo la somministrazione del vaccino, non va presa alcuna precauzione.