

HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT DELLA
VACCINAZIONE
ANTI-ROTAVIRUS
CON IL VACCINO ROTARIX

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Carlo Favaretti, Maria Luisa Di Pietro, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Maria Lucia Specchia,
Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato, Francesco Di Nardo, Anna Maria Ferriero, Agostino Mancuso, Silvio Capizzi**
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica - Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Emanuele Amodio, Claudio Costantino, Manuela Cracchiolo, Valentina Sciuto, Francesco Vitale
Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-infantile "G. D'Alessandro" - Università degli Studi di Palermo

Federico Marchetti, Rosaria Silvestri
GlaxoSmithKline S.p.A

EXTERNAL ADVISOR

Elisabetta Franco
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Università degli Studi di Roma Tor Vergata

ADVISORY BOARD

Franco Ruggeri
Dirigente di ricerca - Istituto Superiore di Sanità

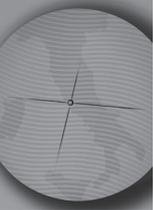
Rosa Prato
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università degli Studi di Foggia

Giorgio Conforti
Pediatra di Libera Scelta - Genova

Lorenzo Pradelli
Farmacoeconomista - AdRes HE&OR, Torino

Mario Cuccia
Servizio di Epidemiologia - ASP Catania

Paolo Castiglia
Dipartimento di Scienze Biomediche, Igiene e Medicina Preventiva - Università di Sassari



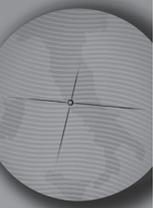
QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1 ASPETTI FONDAMENTALI DELLA GASTROENTERITE DA RV	
	<i>Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui</i>	3
2	CAPITOLO 2 DIMENSIONE EPIDEMIOLOGICA E BURDEN DELLA GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS IN ITALIA	
	<i>Anna Maria Ferriero, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu</i>	7
3	CAPITOLO 3 PROFILO CLINICO DEL VACCINO RIX4414	
	<i>Federico Marchetti</i>	17
4	CAPITOLO 4 ESPERIENZE ITALIANE ED EUROPEE SULLA VACCINAZIONE ANTI-ROTAVIRUS	28
	CAPITOLO 4-A L'ESPERIENZA DELLA SICILIA QUALE REGIONE CAPOFILA NELLA INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE UNIVERSALE CONTRO I ROTAVIRUS	
	<i>Emanuele Amodio, Claudio Costantino, Manuela Cracchiolo, Valentina Sciuto, Francesco Vitale</i>	28
	CAPITOLO 4-B POLITICHE DI PREVENZIONE VACCINALE ANTI-ROTAVIRUS E RELATIVO IMPATTO IN EUROPA	
	<i>Rosaria Silvestri</i>	38
5	CAPITOLO 5 IL VACCINO ANTI-ROTAVIRUS: RACCOMANDAZIONI, MODALITÀ DI GESTIONE E PROPOSTE PER L'OFFERTA VACCINALE	
	<i>Emanuela Lovato, Silvio Capizzi, Agostino Mancuso, Maria Lucia Specchia</i>	44
6	CAPITOLO 6 LA VACCINAZIONE ANTI-ROTAVIRUS IN ITALIA: VALUTAZIONE ECONOMICA	
	<i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano</i>	55
7	CAPITOLO 7 ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTI-ROTAVIRUS	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	68
8	CAPITOLO 8 ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i>	74



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INTRODUZIONE

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

I Rotavirus (RV) rappresentano la principale causa di gastroenterite acuta severa in età pediatrica in tutto il mondo. Diversi studi hanno evidenziato che in Italia sono responsabili in una percentuale variabile dal 17% al 69% circa delle ospedalizzazioni per gastroenterite acuta, dell'84% delle ospedalizzazioni per gastroenterite di origine virale così come del 61% delle ammissioni in pronto soccorso e del 33% delle visite dal pediatra di libera scelta o dal medico di medicina generale.

A causa della dimensione epidemiologica, le gastroenteriti acute da RV determinano un considerevole impatto economico per la collettività, in gran parte imputabile ai costi delle ospedalizzazioni e alle infezioni nosocomiali. Dal punto di vista societario, un peso importante nell'impatto economico della malattia è costituito anche dalle giornate lavorative perse dai genitori dei bambini affetti [1-6].

La vaccinazione rappresenta l'unica tecnologia di prevenzione della malattia sostenuta da RV oggi disponibile: l'efficacia delle comuni norme igieniche e delle precauzioni o di strumenti barriera non è stata infatti dimostrata, rimanendo tuttavia buona norma il lavaggio delle mani e la disinfezione delle superfici contaminate [7]. Per queste ragioni, lo sviluppo di un vaccino anti-Rotavirus è stato considerato già a partire dagli anni '70 una priorità della comunità scientifica [8].

Secondo le recenti raccomandazioni della World Health Organization (WHO), i vaccini anti-rotavirus dovrebbero essere inclusi in tutti i programmi di immunizzazione e l'introduzione della vaccinazione dovrebbe essere accompagnata da misure messe in atto per garantire un'alta copertura vaccinale e la somministrazione tempestiva di ogni dose in base all'età consigliata.

Nel 2006, sono stati approvati dalla European Medicine Agency (EMA) due vaccini anti-Rotavirus di nuova generazione, somministrabili per via orale.

Rotarix, oggetto di questa valutazione di

Health Technology Assessment (HTA), contiene un ceppo vivo attenuato di Rotavirus umano (Rix4414). Il vaccino, somministrato in due dosi, trova indicazione nell'immunizzazione attiva dei neonati e dei lattanti dalla sesta alla ventiquattresima settimana di età [9].

OBBIETTIVO DEL PROGETTO

Il principale obiettivo di questo progetto di ricerca è stato la produzione di un Report di Health Technology Assessment (HTA) sulla vaccinazione contro RV con Rotarix. Il Report contiene:

1. Introduzione
2. Aspetti fondamentali della gastroenterite da RV
3. Dimensione epidemiologica e burden della gastroenterite da Rotavirus in Italia
4. Profilo clinico del vaccino Rix4414
5. Esperienze italiane ed europee sulla vaccinazione anti-rotavirus
6. Il vaccino anti-rotavirus: raccomandazioni, modalità di gestione e proposte per l'offerta vaccinale
7. La vaccinazione anti-rotavirus in Italia: la valutazione economica
8. Analisi etica vaccino anti-rotavirus
9. Elementi chiave per i decisori

METODOLOGIA DI LAVORO

L'HTA è la valutazione multidisciplinare e multidimensionale delle implicazioni cliniche, di sanità pubblica, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia, che trova grande impiego nel campo delle vaccinazioni nell'ottica del miglioramento dello stato di salute della popolazione, rappresentando uno degli interventi più efficaci a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria, e di una ottimizzazione

degli investimenti necessari.

L'approccio innovativo dell'HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multidisciplinari, in linea con quanto riportato nella Carta di Trento [10], che consentono l'analisi e la valutazione critica di tutte le aree sulle quali l'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria potrebbe impattare [11].

L'HTA, analizzando gli aspetti legati all'introduzione, alla diffusione o alla dismissione delle tecnologie [12-14], consente ai decisori politici, ai manager della sanità, ai clinici e ai cittadini di conoscere potenzialità, vantaggi e svantaggi delle diverse tecnologie sanitarie, rappresentando un processo sistematico di valutazione, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale.

L'elaborazione di questo Report è avvenuta attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Il gruppo di lavoro è stato costituito dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma con il supporto della Prof.ssa Elisabetta Franco, esperto di Sanità Pubblica, includendo la collaborazione con il Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-infantile "G. D'Alessandro" - dell'Università degli Studi di Palermo.

I risultati della valutazione sono stati condivisi in via preliminare con esperti di Sanità Pubblica per un'analisi critica.

Bibliografia

- [1] Saia M, Giliberti A, Callegaro G, Baldovin T, Busana MC, Pietrobon F, Bertonecello C, Baldo V. Hospitalisation for rotavirus gastroenteritis in the paediatric population in the Veneto Region, Italy. *BMC Public Health*. 2010 Oct 22;10:636;
- [2] Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:461-9;
- [3] Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005;22:476-87-- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus diseases in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S7-S11;
- [4] Marchetti F, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lo Palco PL, Marocco A, Ruggeri F, Titone L, Tozzi A, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. Monitoring the rate of hospitalization before rotavirus immunization in Italy utilizing ICD9-CM regional databases. *Human Vaccines* 2009; 5:3, 172-176;
- [5] Soriano-Gabarrò M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:7-11;
- [6] Giambi C, Tozzi A, Ciofi degli Atti M. Approfondimento sui rotavirus. *EpiCentro* 2007, Numero 15 Marzo. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/rotavirus/pdf/rotavirus_gastroenteriti.pdf (Ultimo accesso: 13.01.2014);
- [7] Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:26-31;
- [8] Marwick, C. Rotavirus Vaccine a Boon to Children. *JAMA* 1998; 279(7):489-490;
- [9] Committee for Medical Products in Human Use (CHMP) (2013) Summary of product characteristics, Rotarix rotavirus vaccine, live, attenuated. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf. Accessed 8 Oct 2013;
- [10] Carta di Trento. Disponibile on-line: <http://www.sihita.it/carta-di-trento>;
- [11] Ham C, Hunter Dj, Robinson R. Evidence Based policymaking. *BMJ*. 1995;310(6972):71-2;
- [12] Jonsson E, Banta D. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319(7220):1293-1295;
- [13] Banta HD, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment; 1978;
- [14] Halley D. Health Technology Assessment. *Singapore Med J* 2006;47(3):187-193;



ASPETTI FONDAMENTALI DELLA GASTROENTERITE DA RV

Chiara Cadeddu, Flavia Kheiraoui

SUMMARY

Le infezioni da rotavirus si manifestano sotto forma di gastroenteriti acute, caratterizzate da diarree gravi con conseguente disidratazione.

Il responsabile è il rotavirus (RV), un virus resistente al calore e ai comuni detergenti.

Il RV al suo interno contiene un genoma costituito da 11 doppie eliche di RNA che codificano per 6 proteine virali (VP) formanti la particella virale (virione) e 6 proteine non strutturali (NP).

Esistono 5 sierogruppi principali di RV (A, B, C, D, E), di cui l'A è quello più frequentemente responsabile di infezioni nell'uomo.

La fisiopatologia della diarrea da RV è multifattoriale ed è determinata da effetti diretti dell'infezione virale e da effetti indiretti dell'infezione stessa e della risposta dell'ospite.

L'infezione da RV si realizza attraverso il circuito oro-fecale.

Dopo 1-3 giorni di incubazione, la gastroenterite da RV esordisce con febbre e vomito, seguiti dopo 24-48 ore da diarrea acquosa con 10-20 scariche al giorno, che può persistere fino a 7 giorni. Disidratazione e disturbi elettrolitici sono le complicanze principali dell'infezione da RV e si verificano maggiormente nei bambini tra i 3 e i 24 mesi.

La diagnosi è prevalentemente clinica. Per la diagnosi eziologica si usano i test immunoenzimatici o immunocromatografici.

Il trattamento clinico della gastroenterite da RV non differisce dalla gestione clinica di analoghe forme diarroiche a diversa eziologia e viene effettuato mediante reidratazione per via orale o con sondino naso-gastrico. Altre terapie efficaci, da affiancare alla reidratazione, sono il trattamento con lo zinco e i probiotici.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

I Rotavirus (RV) sono virus ad RNA, dalla forma a ruota, appartenenti alla famiglia

Reoviridae; resistenti al calore, sono anche insensibili ai comuni detergenti, alla proteolisi e a variazioni del pH tra 3 e 10 [1]. Il loro diametro è di circa 80 nm, non hanno rivestimento (envelope) e presentano una struttura capsidica icosaedrica complessa, costituita da 3 rivestimenti proteici concentrici che avvolgono il genoma [1]. Quest'ultimo è costituito da 11 segmenti di RNA a doppia elica, che codificano per 6 proteine virali (VP) formanti la particella virale (virione) e 6 proteine non strutturali (NP), ognuna con una funzione specifica [2]. Il riassortimento degli 11 segmenti del genoma può avere luogo nelle cellule virali coinfeziate durante il ciclo di replicazione virale. La formazione dei riassortanti è in parte responsabile della grande varietà di ceppi di RV riscontrabili in natura; sono stati identificati persino ceppi riassortanti animale-uomo [3]. In base alle differenti proteine VP6 si distinguono 7 sierogruppi (A-G), tre dei quali sono patogeni per l'uomo (A, B e C). Il sierogruppo A è il maggiore responsabile di gastroenteriti da RV (GARV), a differenza del B e del C, i quali si riscontrano con minore frequenza [4]. L'involucro esterno dei RV contiene inoltre le proteine virali VP7 e VP4, le quali stimolano la produzione di anticorpi neutralizzanti nell'ospite e per questo sono importanti per l'immunità protettiva. Nei RV che infettano l'uomo sono stati identificati almeno 12 diversi antigeni VP7 (genotipi G) e 15 VP4 (genotipi P) [3]. Dal momento che le combinazioni dei genotipi G e P possono variare in maniera indipendente, viene utilizzato un sistema di tipizzazione binomiale per identificare i diversi ceppi. Attualmente 5 combinazioni G-P (G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8]) e G9P [8] sono responsabili di circa il 90% di tutte le infezioni da RV nell'uomo in quasi tutto il mondo; il sierotipo G1P [8] è la combinazione di più frequente riscontro in assoluto [3]. I genotipi prevalenti possono inoltre variare da una stagione all'altra, anche all'interno della

stessa area geografica, e il genotipo in genere non correla con la gravità della malattia. Attualmente non esistono marker di laboratorio in grado di valutare la virulenza dei RV [5, 6]. Durante il primo episodio infettivo causato da RV, i virus sono rilasciati per molti giorni in concentrazioni assai elevate ($>10^{12}$ particelle/grammo) nelle feci e nel vomito degli individui infetti; la loro eliminazione può verificarsi anche prima della manifestazione di sintomi e può perdurare fino a dopo la risoluzione clinica [1]. Come tutti i virus che causano gastroenteriti acute, il RV colpisce infatti selettivamente gli enterociti maturi all'apice dei villi dell'intestino tenue [3]. La distruzione di queste cellule porta ad alterazione dell'equilibrio tra assorbimento ed escrezione di liquidi ed è alla base della genesi della diarrea [1].

SINTOMI E COMPLICANZE

Nelle infezioni del neonato i sintomi sono relativamente modesti o addirittura assenti, osservando in questi un certo grado di immunità. Nei bambini invece di età compresa tra 6 e 18 mesi, l'infezione solitamente si manifesta dopo un periodo di incubazione di circa 1-3 giorni [4]; la gastroenterite esordisce in modo acuto con febbre e vomito, seguiti dopo 24-48 ore da diarrea acquosa, con 10-20 scariche al giorno. La febbre e il vomito cominciano a diminuire durante il secondo giorno di malattia, ma la diarrea può continuare per 5-7 giorni. Le infezioni successive da RV sono clinicamente meno gravi [1, 4, 7].

Le principali complicanze dell'infezione da RV sono rappresentate da disidratazione e disturbi elettrolitici, che si verificano più spesso nei bambini più piccoli, con conseguenze talvolta fatali. L'infezione, localizzata soprattutto a livello intestinale, raramente può coinvolgere anche il tratto respiratorio, il fegato, il rene, i linfonodi e il sistema nervoso centrale [1]. Per quanto riguarda quest'ultimo, sono stati descritti diversi casi di convulsioni più o meno gravi, encefaliti ed addirittura morti, causati dalla presenza del RV nel liquor cefalorachidiano [8-16]. La Gastro-Enterite da Rotavirus (di seguito GARV) tende ad essere più grave nei bambini tra i 3 e i 24 mesi, benché casi gravi occorrono anche dopo i 2 anni [1]. Praticamente tutti i bambini presentano evidenza sierologica di infezione entro i 5 anni. Pazienti con immunodeficienze possono soffrire di una forma più grave e prolungata, come anche i bambini malnutriti o

con patologie intestinali preesistenti. La maggior parte dei neonati sono protetti dagli anticorpi anti-RV materni e sviluppano la malattia in forma asintomatica o di moderata gravità [1]. Alcuni Autori hanno infine evidenziato un possibile ruolo del RV nello sviluppo della celiachia; il meccanismo ipotizzato è quello di un mimetismo molecolare della VP7, per cui il rischio di manifestare la celiachia sembra aumentare in relazione al numero di infezioni da RV [17, 18]. Tuttavia, tale associazione non è stata ad oggi dimostrata da studi clinici specificamente disegnati o comunque con una robustezza metodologica o dimensione campionaria sufficienti. Attualmente, quindi, non è possibile documentare una correlazione diretta tra la celiachia e le infezioni da RV.

VIIE DI TRASMISSIONE

La principale via di trasmissione dell'infezione da RV è quella oro-fecale, anche se la via respiratoria e il contatto diretto possono costituire modalità secondarie di trasmissione del virus [19]. La trasmissione interpersonale avviene in genere nell'ambito familiare e scolastico, ma anche negli ambienti chiusi, come nei reparti pediatrici e di neonatologia, dove si riscontrano episodi epidemici a carattere nosocomiale [20]. Alcuni Autori ritengono che possa verificarsi anche una trasmissione per via aerea attraverso la circolazione di goccioline di saliva [4].

Importanti veicoli di infezione sono le mani, gli utensili contaminati e in generale le superfici contaminate. La trasmissione può avvenire anche per ingestione di acqua o di cibo contaminati [1, 19, 21, 22, 23].

DIAGNOSI

La diagnosi di gastroenterite acuta è prevalentemente clinica; per la diagnosi eziologica di GARV è necessario utilizzare una tra le seguenti metodiche [6]:

- Rilevamento degli antigeni virali nelle feci mediante test immunoenzimatici (EIA) o immunocromatografici;
- Rilevamento degli acidi nucleici (PAGE) o amplificazione degli stessi (RT-PCR);
- Osservazione al microscopio elettronico.

La maggior parte di queste metodiche è relativamente efficiente nell'individuare i RV, almeno in parte a causa della grande quantità

di RV presenti nei campioni di feci dei pazienti [6]. In particolare, i test immunoenzimatici sono i più utilizzati, ma sono anche i meno sensibili; la RT-PCR ha invece un'elevata sensibilità nel rilevare anche basse concentrazioni nei campioni fecali ed è maggiormente utilizzata per l'identificazione dei ceppi e l'ulteriore differenziazione [6].

TRATTAMENTO

Il trattamento clinico della GARV non differisce dalla gestione clinica di analoghe forme diarroiche a diversa eziologia. La terapia ha l'obiettivo di evitare o trattare la disidratazione, mantenendo lo stato nutrizionale del paziente. La reidratazione per via orale o con sondino naso-gastrico, ove necessario, deve essere effettuata entro le prime 6-8 ore e l'alimentazione ricominciata

subito dopo [1, 24]. Insieme alla reidratazione viene utilizzata la terapia con lo zinco, al fine di ridurre la gravità e la durata della diarrea, e l'alimentazione continuativa, incluso l'allattamento al seno [25]. Alcuni Autori hanno dimostrato che l'utilizzo di formule supplementate con probiotici (*Bifidobacterium lactis* e *Lactobacillus GG*), che migliorano l'equilibrio della flora intestinale e hanno generali effetti benefici sulla salute, ha ridotto l'incidenza (fino al 57%) e la gravità della diarrea, soprattutto di quella causata da RV [26]. Il meccanismo d'azione con cui i probiotici determinano tali effetti viene ricondotto a una resistenza che essi generano nell'intestino nei confronti di altri potenziali patogeni, attraverso meccanismi di competizione o inibizione, e alle conseguenze espresse sia a livello di immunità innata non specifica che di immunità acquisita [27-29].

Bibliografia

- [1] Franco E. Vaccinazione per le infezioni da Rotavirus. In: Nuovi vaccini evidenze scientifiche e raccomandazioni. A cura del gruppo di lavoro SITi sulle vaccinazioni. Editor Prof. R. Gasparini. EDIZIONI PANORAMA DELLA SANITA' (2009).
- [2] Cadeddu C, de Waure C, Ricciardi W. Rotavirus. In: Le vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie. SEU, 2013.
- [3] Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(5):49-64.
- [4] Gray J, Vesikari T, Van Damme P et al. Rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;46:S24-S31.
- [5] Hu L, Crawford SE, Hyser JM, Estes MK, Prasad BV. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. Curr Opin Virol. 2012;2(4):380-8.
- [6] Manual of rotavirus detection and characterization methods (WHO/IVB/08.17). Geneva, World Health Organization, 2009. Disponibile online: http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/who_ivb_08.17_eng.pdf (Ultimo accesso: 28 dicembre 2013).
- [7] Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. 2001. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., Eds. Fields virology, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa.; 2: 1787-1833.
- [8] Keidan I, Shif I, Keren G, Passwell JH. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:773-4.
- [9] Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, et al. Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. Brain Dev 1993; 15:457-9.
- [10] Yoshida A, Kawamitsu T, Tanaka R, et al. Rotavirus encephalitis: detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:914-6.
- [11] Pang XL, Joensuu J, Vesikari T. Detection of rotavirus RNA in cerebrospinal fluid in a case of rotavirus gastroenteritis with febrile seizures. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:543-5.
- [12] Makino M, Tanabe Y, Shinozaki K, Matsuno S, Furuya T. Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. Acta Paediatr 1996; 85:632-4.
- [13] Hongou K, Konishi T, Yagi S, Araki K, Miyawaki T. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. Pediatr Neurol 1998; 18:354-7.
- [14] Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. Clin Infect Dis. 2001;33(7):932-8.

- [15] Di Fazio MP, Braun L, Freedman S, Hickey P. Rotavirus-induced seizures in childhood. *J Child Neurol.* 2007;22(12):1367-70.
- [16] Isik U, Caliskan M. Reversible EEG changes during rotavirus gastroenteritis. *Brain Dev.* 2008;30(1):73-6.
- [17] 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(9):e358.
- [18] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333-40.
- [19] Bernstein DJ. Rotavirus Overview. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28: S50-S53.
- [20] Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial RV infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002;50:13-7.
- [21] EpiCentro - Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Cnesps). Istituto Superiore di Sanità. Argomenti di salute: rotavirus. URL: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/rotavirus/rotavirus.asp#Prevenzione> (ultimo accesso 15 Gennaio 2014).
- [22] Hansman GS, Oka T, Li TC, et al. Detection of human enteric viruses in Japanese clams. *J Food Prot* 2008;71(8):1689-1695.
- [23] Le Guyader F., Haugarreau L., Miossec L., et al. Three-year study to assess human enteric viruses in shellfish. *Appl. Environ. Microbiol* 2000;66:3241-3248.
- [24] Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:26-31.
- [25] Oral rehydration salts. Production of the new ORS (WHO/FCH/CAH/06.1). Geneva, WHO/UNICEF, 2006. Disponibile online: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf (Ultimo accesso: 28 dicembre 2013).
- [26] Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infect Drug Resist.* 2013;6:133-161.
- [27] Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:289-303.
- [28] Caramia G, Silvi S. Probiotics: from the ancient wisdom to the actual therapeutical and nutraceutical perspective. In: Malago JJ, Koninkx JFJG, Marinsek-Logar R. *Probiotic Bacteria and Enteric Infections: Cytoprotection by Probiotic Bacteria.* Heidelberg: Springer; 2011:3-38.
- [29] Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11:CD003048.



DIMENSIONE EPIDEMIOLOGICA E BURDEN DELLA GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS IN ITALIA

Anna Maria Ferriero, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu

EXECUTIVE SUMMARY

I Rotaviridae (RV) rappresentano la principale causa di gastroenterite acuta severa in età pediatrica in tutto il mondo. In Italia l'epidemiologia delle gastroenteriti virali è fortemente misconosciuta e sottostimata a causa di una serie di motivi, tra cui la mancanza di un sistema di sorveglianza nazionale. Vari studi hanno evidenziato che in Italia RV è responsabile dal 17% al 69% circa delle ospedalizzazioni per gastroenterite acuta, dell'84% delle ospedalizzazioni per gastroenterite di origine virale così come del 61% delle ammissioni in pronto soccorso e del 33% delle visite dal pediatra di libera scelta o dal medico di medicina generale. La gastroenterite acuta da RV (GARV) acquisita in comunità si osserva più frequentemente nei bambini tra i 6 e i 23 mesi, mentre quella di origine nosocomiale colpisce principalmente bambini tra 0 e 5 anni. È ampiamente documentato che in Europa, così come in altre zone a clima temperato, le infezioni da RV sono molto più frequenti nei mesi più freddi dell'anno. Questo coincide con il picco di incidenza di altre patologie dell'infanzia che richiedono attenzione medica, come l'influenza stagionale e l'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale, comportando un ulteriore aggravio per i servizi sanitari. A causa della ampia dimensione epidemiologica le GARV determinano un considerevole impatto economico per la collettività. Esso è in gran parte imputabile ai costi delle ospedalizzazioni, tipicamente di durata compresa tra 2,5 e 5 giorni, e alle infezioni nosocomiali, ma un peso importante nell'impatto economico della malattia è costituito anche dalle giornate lavorative perse dai genitori dei bambini affetti.

INCIDENZA DELLE INFEZIONI DA ROTAVIRUS IN ITALIA

I Rotaviridae (RV) rappresentano la principale causa di gastroenterite acuta severa in età pediatrica in tutto il mondo [1,2,3] e la più frequente causa di diarrea grave nei bambini al di sotto dei 5 anni [4,5]. Si stima che ogni anno in Europa le gastroenteriti acute da RV (GARV) siano responsabili di 231 decessi, più di 87.000 ospedalizzazioni e quasi 700.000 visite mediche [6,7] e sono di maggiore gravità rispetto a infezioni sostenute da altri patogeni [7].

Uno studio condotto a livello europeo ha stimato, attraverso un modello sviluppato dal CDC (Centers for Disease Control and Prevention) per valutare il carico globale della malattia, che in Italia le GARV colpiscono più di 400.000 bambini al di sotto dei 5 anni, con 320.000 casi gestiti a domicilio, 10.000 ospedalizzazioni, 80.000 visite mediche e 11 decessi ogni anno [6,8,9].

L'epidemiologia delle gastroenteriti virali nel nostro Paese, tuttavia, è fortemente misconosciuta e sottostimata, e questo è dovuto ad una serie di motivi, tra cui la mancanza di un sistema di sorveglianza nazionale [1,8,10] e diversa sensibilità dei test di laboratorio utilizzati per la diagnosi [10]. Ottenere, pertanto, dati certi di incidenza delle gastroenteriti virali e, nello specifico da RV, risulta difficile in quanto bisogna attenersi a studi osservazionali condotti in singole realtà, regionali o locali, che nella maggior parte dei casi fanno riferimento a dati riportati nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). I codici di dimissione che indicano enterite da RV, tuttavia, riescono a racchiudere solo una parte di tutte le ospedalizzazioni da RV; inoltre, diversi studi hanno confermato che viene registrato come

diagnosi primaria il codice ICD9-CM 00861, "Enterite da RV", solo nel 23,14% dei casi di infezione da RV acquisite in comunità e nel 42,12% come diagnosi secondaria; pertanto questo codice viene attribuito solo al 65,26% dei casi di enterite da RV [8,11,12,13]. Per tale motivo, inoltre, anche il confronto tra diversi studi che hanno utilizzato le SDO deve essere fatto con cautela [1].

In aggiunta a ciò, dal momento che ha l'infezione da RV non è una patologia soggetta a obbligo di notifica e la diagnosi eziologica non è necessaria per la gestione del singolo paziente, i valori di incidenza sono generalmente sottostimati, riferendosi prevalentemente ai pazienti che giungono all'attenzione medica o all'ospedalizzazione, mentre a livello europeo una gran parte di bambini con GARV non presenta condizioni cliniche tali da richiedere il ricovero in ospedale, e tra il 25% e il 51% non riceve affatto assistenza medica [14]. Diversi studi, tuttavia, confermano che nel nostro Paese le infezioni da RV rappresentano la principale causa di ospedalizzazione per gastroenterite in bambini al di sotto dei 5 anni [7,13,15] e il 3% di tutte le ospedalizzazioni nella stessa fascia d'età [8].

Vari studi hanno evidenziato che in Italia RV è responsabile dal 17% al 69% circa delle ospedalizzazioni per gastroenterite acuta [1,5,7,16,17,18], dell'84% delle ospedalizzazioni per gastroenterite di origine virale [8], così come del 61% delle ammissioni in pronto soccorso e del 33% delle visite dal pediatra di libera scelta o dal medico di medicina generale [7]. Dei pazienti ospedalizzati per GARV, inoltre, l'85,6% presenta malattia grave e necessita di infusione di liquidi [12].

In riferimento al tasso di ospedalizzazione per GARV nel nostro Paese, i diversi studi condotti nelle singole realtà locali e regionali mostrano risultati variabili.

In uno studio condotto all'ospedale Gaslini di Genova, che ha preso in esame dati del 2006 relativi alla fascia d'età 0-5 anni, è emerso un tasso di ospedalizzazione annuo per GARV pari a 55/10.000 [11,12]; in provincia di Ferrara, con riferimento a dati del periodo 2003-2005, il tasso annuale medio di ospedalizzazione per GARV nella stessa fascia d'età è risultato 2,9/1.000 [13]; in Veneto, il tasso di ospedalizzazione medio del periodo 2000-2007 è stato 195,8/100.000 [1].

Nello studio di Marchetti e colleghi, condotto in Piemonte, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Marche, il tasso di ospedalizzazione

totale per GARV, sempre per la fascia d'età 0-5 anni, nel periodo 2002-2005, è risultato pari a 158/100.000 residenti se si considerano solo i casi da RV riportati in SDO come diagnosi primaria, e 279/100.000 prendendo in esame anche le diagnosi secondarie [8].

Dato relativo al tasso di ospedalizzazione per infezioni da RV viene riportato anche nel progetto REVEAL (Rotavirus gastroenteritis Epidemiology and Viral types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society Study) che è stato il primo studio prospettico, multicentrico, osservazionale su larga scala, condotto in 7 Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia e Regno Unito) durante la stagione 2004-2005 per indagare la diffusione di GARV in Europa. In particolare, in Italia è stato condotto a Padova su 757 bambini di età inferiore ai 5 anni affetti da gastroenterite acuta acquisita in comunità, di cui i casi determinati da RV sono stati 336 e il tasso di ospedalizzazione annuo per GARV acquisite in comunità è risultato pari a 5,3/1.000 (Tabella 1) [5,7].

Lo studio REVEAL, inoltre, che preso in considerazione diversi ambiti assistenziali (ospedale, dipartimento di emergenza e assistenza primaria), fornisce anche una stima dell'incidenza annuale totale di GARV, che è risultata essere pari al 4,7%, con un range che va da 1,05% per la fascia d'età 1-5 mesi a 9,34%, per la fascia 12-23 (Tabella 1) [5,7]. Un altro studio prospettico osservazionale multicentrico è stato lo SPRIK (Surveillance for Practitioner/Paediatrician for Rotavirus Infections in Kids), realizzato per stimare il burden delle GARV che portano a visite dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta tra i bambini di età inferiore ai 5 anni. Questo studio, condotto in Repubblica Ceca, Germania, Italia, Polonia, Spagna e Regno Unito durante il periodo Novembre 2005-Maggio 2007, ha riportato, per il nostro Paese, un tasso di incidenza annuale totale pari a 13,5/1000 [19].

In riferimento ai dati finora illustrati va sottolineato che, sebbene molti degli studi riportati sopra abbiano utilizzato il flusso informativo delle SDO per stimare il tasso di ospedalizzazione per GARV, le SDO per GARV, secondo quanto riportato in letteratura, sarebbero gravate da alcune criticità che si possono così riassumere:

- risentono di una sottostima intorno al 27%-35% [8,11,12];
- è verosimile che le diagnosi di "enteriti

TABELLA 1

INCIDENZA STIMATA (X 100) DI GARV PER FASCE D'ETÀ NELLA ZONA DI PADOVA. 2004-2005								
FASCIA DI ETÀ (MESI)	OSPEDALE		PRONTO SOCCORSO		ASSISTENZA PRIMARIA		GLOBALE	
	GEA	GARV	GEA	GARV	GEA	GARV	GEA	GARV
1-5	0,99	0,31	0,92	0,25	3,69	0,49	5,60	1,05
6-11	0,99	0,62	5,36	3,08	12,07	4,86	18,41	8,56
12-23	1,53	1,28	5,41	3,13	12,72	4,94	19,66	9,34
24-35	0,69	0,41	3,39	2,04	6,56	1,54	10,65	3,99
36-47	0,22	0,19	2,59	1,36	4,20	1,29	7,01	2,84
48-59	0,38	0,13	0,88	0,41	3,22	0,84	4,47	1,38
1-59	0,76	0,53	3,09	1,89	6,93	2,27	10,78	4,69

GEA: Gastroenterite acuta; GARV: Gastroenterite acuta da Rotavirus

Modificata da: Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B et al. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. *Infection*. 2008 Aug;36(4):351-7.

mal definite” assorbono una quota consistente delle SDO per GARV, generando un effetto confondente dovuto alla scarsa sensibilità del sistema SDO (inferiore al 50%) [15];

- si riscontra un rilevante quanto variabile contributo delle diagnosi secondarie [8,15];
- si osserva una notevole variabilità dei tassi di ricovero tra ospedali diversi nelle diverse Regioni [1,7,8,11];
- la conferma della diagnosi di GARV con gli esami di laboratorio non viene sempre richiesta in quanto la gestione clinica del piccolo paziente non varia in base all'eziologia virale (es: Rotavirus o Norovirus) [15].

Pertanto, preso atto dell'ampia variabilità dei tassi di ospedalizzazione calcolati con le SDO, al fine di stimare al meglio il tasso di ospedalizzazione per GARV in Italia può essere opportuno considerare prioritariamente i tassi generati dagli studi clinici o da quelli real life.

Per quanto riguarda la gravità delle GARV, Albano et al. [20], hanno condotto uno studio multicentrico in Italia su 222 bambini affetti da gastroenterite da RV e 367 bambini con gastroenterite RV-negativa. Tutti i bambini erano di età non superiore ai 48 mesi e ricoverati per diarrea acuta per almeno 48 ore. Lo studio impiegava come outcome una scala validata di gravità della gastroenterite (da 0 -minima severità- a 20 -massima severità-) basata

sulla lunghezza della degenza, la massima frequenza e la durata delle scariche diarroiche, la massima frequenza e la durata degli episodi di vomito, la massima temperatura corporea e la severità della disidratazione. Da tale studio emerge che la gravità è maggiore nei soggetti affetti da gastroenterite RV-positiva (punteggio medio 11,7 vs. 9,7., $p < 0,001$). La tabella 2 riassume gli altri risultati principali dello studio. Le differenze descritte in tabella restano statisticamente significative anche dopo aver stratificato per fasce d'età (0-6 mesi, 7-12 mesi, 13-24 mesi e più di 24 mesi). Emerge infine che la gravità della malattia nei bambini affetti da GARV non è influenzata dal genotipo virale [20].

In merito alle infezioni nosocomiali da RV in Italia, esse sono state studiate in uno studio di coorte di Festini et al. [21]. Lo studio, condotto su 520 bambini di età inferiore ai 30 mesi e ricoverati presso gli ospedali pediatrici di Firenze, Napoli, Brescia e Ancona nei periodi inverno-primavera 2006-2007 e 2007-2008, ha evidenziato un'incidenza delle gastroenteriti nosocomiali da RV del 5,3% (IC95% 3,6-7,5). Nei bambini affetti la durata di degenza media è risultata essere più lunga del 26,5%, ovvero di 1,7 giorni (8,1 giorni vs. 6,4 giorni, $p = 0,004$). Dai calcoli effettuati è emerso che nei bambini di età inferiore ai 30 mesi ricoverati presso gli ospedali pediatrici italiani, ogni 1.000 giorni di degenza, 7,9 sono trascorsi con una gastroenterite nosocomiale da RV [22].

TABELLA 2

GRAVITÀ DELLE GASTROENTERITI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA DA 0 A 4 ANNI. GASTROENTERITI RV-POSITIVE VS GASTROENTERITI RV-NEGATIVE.			
OUTCOME	ROTAVIRUS + (N=222, 38%)	ROTAVIRUS - (N=367, 62%)	P VALUE
DURATA DIARREA (GIORNI)	6,0	5,4	0,031
DURATA OSPEDALIZZAZIONE (GIORNI)	5,1	4,5	<0,001
INCIDENZA DEL VOMITO	29%	19%	0,082
VOMITO (EPISODI/GIORNO)	2,9	1,4	0,02
DISIDRATAZIONE LIEVE MODERATA/SEVERA	63% 37%	77% 23%	<0,001
TEMPERATURA CORPOREA >39 °C	32%	24%	0,03
PIÙ DI 6 SCARICHE/GIORNO	61%	55%	0,048

Modificata da: Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr.* 2007 Mar;166(3):241-7.

Diffusione per fasce d'età delle infezioni da RV

Come precedentemente ricordato, RV è la causa principale di gastroenterite acuta in bambini di età ≤5 anni [1-3]. Nonostante sia riportato che le infezioni da RV siano più comuni nei bambini tra i 6 e i 24 mesi [2,22,23], un numero considerevole di casi occorre anche tra i 2 e i 5 anni, età alla quale pressoché ogni bambino risulterà sieropositivo [17]. La GARV acquisita in comunità si osserva più comunemente nei bambini tra i 6 e i 23 mesi [5,6], mentre quella di origine nosocomiale colpisce principalmente bambini tra 0 e 5 anni [24]. Nuovi recenti studi europei sull'epidemiologia delle GARV acquisite in comunità confermano questo pattern, ma evidenziano anche che il burden correlato alle GARV sta coinvolgendo sempre più anche bambini con meno di 6 mesi di vita e di più di 2 anni di età [5,25,26]. Lo studio REVEAL si focalizza sulla distribuzione per età dei casi pediatrici di RV [27]; da questo studio emerge che il 60,4% del totale dei casi italiani ha interessato bambini tra i 6 mesi e i 2 anni, l'81% tra i 3 mesi e i 3 anni e solo il 6% ha riguardato bambini con più di 4 anni (Figura 1) [27].

Osservando anche i dati relativi agli altri Paesi arruolati emerge e si conferma il fatto che l'incidenza di GARV, oltre che colpire in particolar modo bambini tra 6 e 23 mesi, si è diffusa maggiormente nella fascia di età tra i 3 mesi e i 3 anni. Ciò supporta il suggerimento, sottolineato anche dagli Autori dello studio,

di iniziare a utilizzare la vaccinazione anti-RV nei bambini il prima possibile, a seconda della schedula vaccinale raccomandata [27].

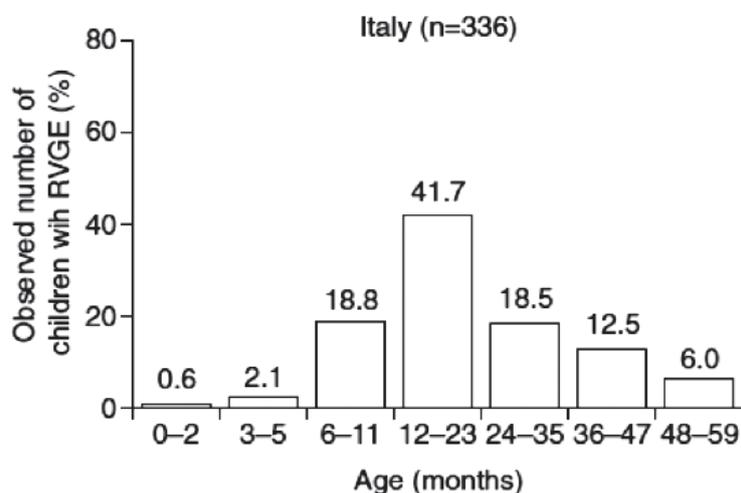
Infine da altri studi italiani, a carattere regionale e locale, si possono trarre ulteriori dati relativi alla distribuzione per fasce d'età.

Nello studio di Panatto e coll. relativo al burden delle GARV, condotto nella provincia di Genova, sono stati valutati i dati epidemiologici inerenti le ospedalizzazioni causate da gastroenteriti acute e gastroenteriti da RV registrate all'ospedale pediatrico Gianna Gaslini e presso 10 pediatri di libera scelta (PLS) durante il 2006 [11]. Per quanto attiene ai dati ospedalieri, la distribuzione per classi di età dei casi positivi per RV è quella mostrata in tabella 2, mentre quella inerente i casi ambulatoriali presentatisi ai PLS è mostrata in tabella 3.

Lo studio di Marsella e coll. ha invece indagato l'epidemiologia dei ricoveri ospedalieri associati a RV nella provincia di Ferrara, riscontrando che l'età media dei pazienti dimessi con GARV era di 42,3 mesi (Deviazione Standard [DS] 44,9), con il 72% dei casi registrati in bambini di età inferiore ai 5 anni (età media: 22,4 mesi, DS 12,5) [13]. Nei bambini con meno di 5 anni, il 31,2% (34/109) dei casi si è verificato entro i primi 12 mesi di vita e il restante 68,8% (75/109) tra i 13 e i 60 mesi (Figura 2).

Un altro studio italiano focalizzato all'analisi epidemiologica e al burden dell'infezione da RV ha valutato i dati delle ospedalizzazioni per enterite registrati nel 2004 nei reparti pediatrici

FIGURA 1

 DISTRIBUZIONE PER ETÀ DEI CASI DI GASTROENTERITE DA RV RELATIVA
 ALLA POPOLAZIONE ITALIANA DELLO STUDIO REVEAL


Tratta da: Giaquinto C, van Damme P; REVEAL Study Group. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(2):142-7.

TABELLA 2

DISTRIBUZIONE PER CLASSI D'ETÀ DEI CASI OSPEDALIERI RV-POSITIVI

FASCE DI ETÀ (MESI)	N° DI CASI POSITIVI	%	INTERVALLO DI CONFIDENZA AL 95%
0-11	40	18,5	13,3-23,7
12-23	64	29,6	23,5-35,7
24-35	39	18,1	13,0-23,2
36-47	28	13,0	8,5-17,5
48-59	45	20,8	15,4-26,2
Totale	216	100	100

Modificata da: Panatto D, Amicizia D, Ansaldo F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine.* 2009;27(25-26):3450-3.

TABELLA 3

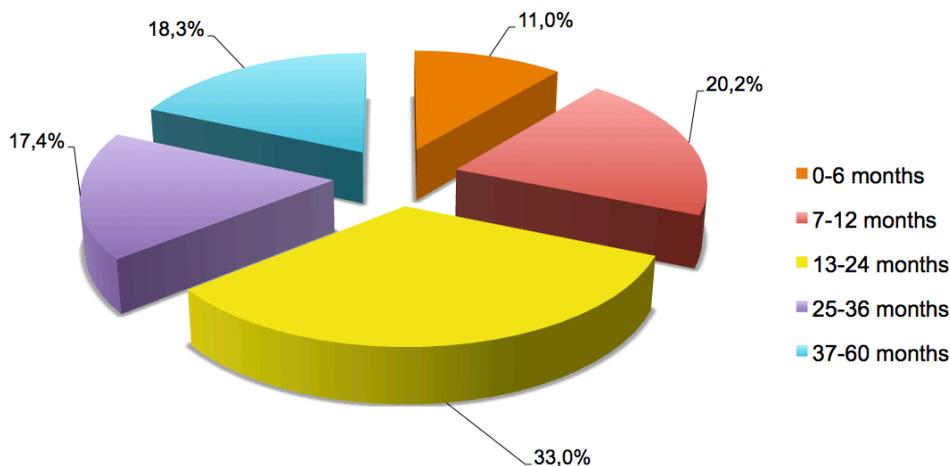
DISTRIBUZIONE PER CLASSI D'ETÀ DEI CAMPIONI TESTATI E RV-POSITIVI NEI PAZIENTI AMBULATORIALI

FASCE DI ETÀ (MESI)	CAMPIONI TESTATI	CAMPIONI RV-POSITIVI
0-11	36 (19%)	9 (16,4%)
12-23	77 (40%)	25 (45,4%)
24-35	36 (18%)	10 (18,8%)
36-47	12 (6,21%)	5 (9,1%)
48-59	32 (16,6%)	6 (10,9%)
Totale	193 (100%)	55 (28,5%)

Modificata da: Panatto D, Amicizia D, Ansaldo F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine.* 2009;27(25-26):3450-3.

FIGURA 2

PERCENTUALE DI OSPEDALIZZAZIONI ASSOCIATE A RV PER FASCE D'ETÀ (<5 ANNI) NEL PERIODO 2003-2005



Elaborazione grafica: tratta da Marsella M, Raimondi L, Bergamini M, Sprocati M, Bigi E, De Sanctis V, et al. Epidemiology of rotavirus-associated hospital admissions in the province of Ferrara, Italy. Eur J Pediatr. 2009;168(12):1423-7.

di 7 ospedali della provincia di Lecce [16]. Per quanto riguarda l'età dei pazienti, analogamente agli altri studi, la maggiore morbosità è stata osservata nei bambini al di sotto dei 5 anni (92,1%). Il tasso di enteriti causate da RV variava tra l'11,9% dei neonati (0-1 anno) e il 53,5% dei bambini tra gli 1 e i 2 anni e scendeva poi al 26,7% nei bambini tra i 3 e i 5 anni. Oltre i 5 anni solo il 7,9% dei bambini è stato ricoverato per enterite RV-positiva [16].

Diffusione stagionale delle infezioni da RV in Italia

È ampiamente documentato che in Europa, così come in altre zone a clima temperato, le infezioni da RV sono molto più frequenti nei mesi più freddi dell'anno [5,14,17,19]. Questo coincide con il picco di incidenza di altre patologie dell'infanzia che richiedono attenzione medica, come l'influenza stagionale e l'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale, comportando un ulteriore aggravio per i servizi sanitari [7,19].

Anche in Italia, la diffusione stagionale segue tale trend. Il maggior numero di casi di GARV nel nostro Paese si registra tra ottobre e maggio, con un picco di incidenza tra gennaio e marzo (Figura 3) [1,7,8,10,12,13,16,18,28,29]. Durante il picco di infezione i casi di GARV possono addirittura rappresentare il 90% di tutte le gastroenteriti acute, come emerso dallo studio di Giaquinto e colleghi (Figura 4)[7].

BURDEN DELLE INFEZIONI DA ROTAVIRUS IN ITALIA

L'impatto della malattia, così come il quadro clinico, può dunque variare grandemente tra i diversi pazienti. Disidratazione e disturbi elettrolitici costituiscono le complicanze principali (che inducono al ricorso al pronto soccorso e all'ospedalizzazione), le quali si verificano più frequentemente nei bambini più piccoli (tipicamente tra 3 e 24 mesi). L'infezione solo raramente coinvolge distretti diversi da quello gastro-intestinale (quali tratto respiratorio, sistema nervoso centrale, fegato, rene o linfonodi) e si manifesta in forma più grave, generalmente in soggetti malnutriti, immunocompromessi o affetti da pregresse patologie intestinali [30].

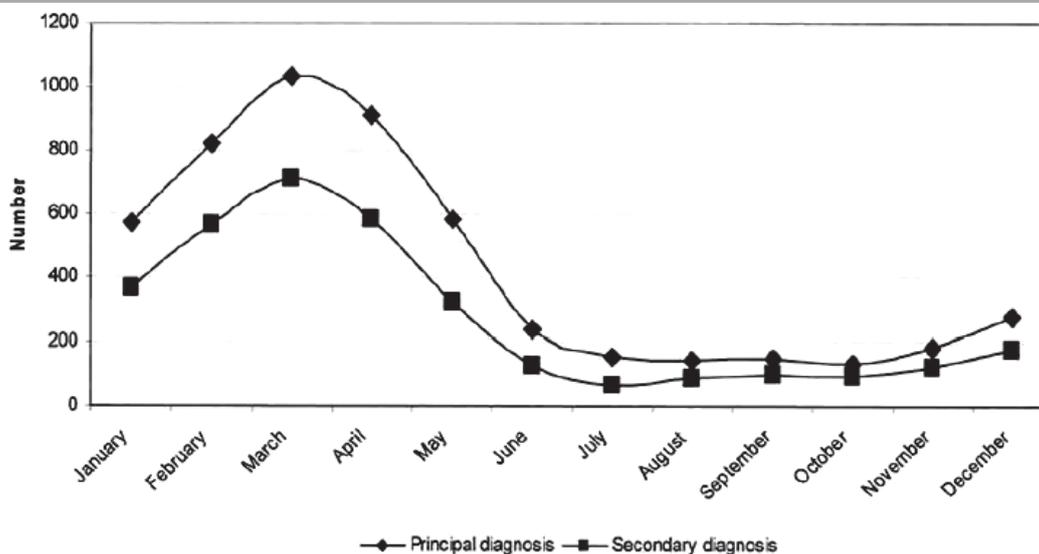
Burden economico

A causa della ampia dimensione epidemiologica le GARV determinano un considerevole impatto economico per la collettività. Esso è in gran parte imputabile ai costi delle ospedalizzazioni, tipicamente di durata compresa tra 2,5 e 5 giorni, e alle infezioni nosocomiali, ma un peso importante nell'impatto economico della malattia è costituito anche dalle giornate lavorative perse dai genitori dei bambini affetti [31].

I costi diretti e indiretti delle infezioni da

FIGURA 3

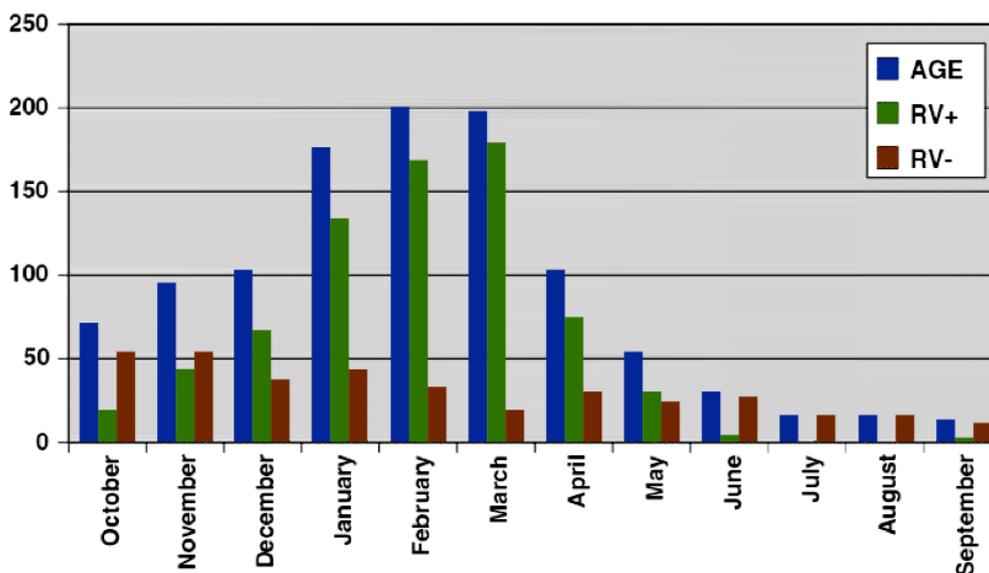
STAGIONALITÀ DELLE OSPEDALIZZAZIONI PER PATOLOGIA ASSOCIATA AD INFEZIONE DA ROTAVIRUS IN BAMBINI DI ETÀ ≤ 5 ANNI IN 4 REGIONI ITALIANE NEL PERIODO 2001-2005



Tratta da: Marchetti F, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lo Palco PL, Marocco A, Ruggeri F, Titone L, Tozzi A, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. Monitoring the rate of hospitalization before rotavirus immunization in Italy utilizing ICD9-CM regional databases. *Human Vaccines* 5:3, 172-176; March 2009.

FIGURA 4

DISTRIBUZIONE STAGIONALE STIMATA DI GASTROENTERITI ACUTE (AGE) ROTAVIRUS POSITIVE (RV+) E ROTAVIRUS NEGATIVE (RV-) NELLA ZONA DI PADOVA. 2004-2005



Elaborazione grafica: tratta da Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, Bernuzzi M, Cantarutti L, D'Elia R, Drago S, De Marchi A, Falconi P, Felice M, Giancola G, Lista C, Manni C, Perin M, Pisetta F, Scamarcia A, Sidran MP, Da Dalt L. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. *Infection*. 2008 Aug;36(4):351-7.

TABELLA 4

STIMA DEI COSTI ANNUALI CORRELATI ALL'INFEZIONE DA ROTAVIRUS IN ITALIA NEI BAMBINI DI ETÀ PARI O INFERIORE AI 5 ANNI (COSTI NON SCONTATI). COSTI IN EURO.		
COSTI DIRETTI	Consulti medici e farmaci prescritti	4.174.224
	Visite al Pronto Soccorso	3.193.950
	Ricoveri	14.261.468
	Diarree nosocomiali	9.842.000
	TOTALE COSTI DIRETTI	31.471.642
COSTI INDIRETTI		112.437.120
TOTALE		143.908.762

Modificata da: Standaert B, Marocco A, Assael B, et al. Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino Rix4414 contro i rotavirus. *PharmacoEconomics Italian Research Articles*. 2008, 10(1):23-35.

RV sono stati presi in esame in diversi studi. Standaert et al hanno stimato che in Italia, le GARV comportano ogni anno 143.908.762 Euro di costi totali, di cui 31.471.642 Euro di costi diretti e 112.437.120 Euro di costi indiretti (Tabella 4) [32]. Secondo tale studio i costi indiretti rappresentano oltre il 78% di tutti i costi, e questo trova conferma anche in uno studio di Panatto et al condotto in Liguria (provincia di Genova), dal quale emergeva un peso dei costi indiretti pari a circa il 76% dei costi totali [11].

Tuttavia la stima dei costi può essere molto dissimile tra i vari studi [14]. Infatti i costi diretti delle ospedalizzazioni in Italia sono stati stimati pari a circa 2.000 Euro a paziente in due diversi studi [11,31], ma secondo lo studio di Marsella, condotto nella provincia di Ferrara, i costi diretti delle ospedalizzazioni possono arrivare anche a 3.000 Euro circa a ricovero [13].

Lo studio REVEAL ha evidenziato come, in Italia, ogni accesso al Pronto Soccorso per GARV costi circa 600 Euro tra costi diretti e indiretti, con i costi diretti pari a circa un terzo del totale [31].

Anche gli accessi all'assistenza primaria hanno dei costi. Lo stesso studio ha infatti stimato pari a 22 Euro i costi diretti per ciascun accesso alla primary care, mentre i costi totali, comprensivi dei costi indiretti, sarebbero molto più elevati e pari a circa 292 Euro per caso [31].

Lo studio REVEAL fornisce anche

informazioni importanti circa il numero e i costi delle giornate di lavoro perse. In caso di ricovero il numero medio di giornate di lavoro perse è pari a 5,4 in Italia. Le giornate di lavoro perse rappresentano per il Paese il 33% di tutti i costi non a carico del Sistema Sanitario Nazionale. I costi dovuti alla perdita di giornate di lavoro sono però elevati anche in caso di visite al Pronto Soccorso. Infatti, il 64% delle famiglie con un bambino affetto da GARV che accede al Pronto Soccorso perde giornate di lavoro (mediamente 3,9 giornate, in Italia). Infine, anche per i casi in cui non si ricorre al Pronto Soccorso o al ricovero, le giornate di lavoro perse per episodio di GARV in Italia sono mediamente pari a 3,7 [31].

Il carico non è in questi casi distribuito equamente tra i genitori, essendo le mamme assenti dal lavoro il doppio del tempo rispetto ai papà [33]. Anche i livelli riportati di stress (studiati con scala visuo-analogica da 1 a 10) sono leggermente dissimili tra i due genitori. In Italia le mamme di bambini ricoverati riportano mediamente uno stress pari a 7,53, rispetto a 7,25 per i papà. In caso di accesso al Pronto Soccorso il divario si fa più importante e lo stress è mediamente persino maggiore rispetto ai casi ospedalizzati (7,71 per le madri, 6,85 per i padri). Anche ricorrere alle sole cure primarie comporta uno stress importante, mediamente pari a 5,46 per le mamme e 4,83 per i papà [33].

Bibliografia

- [1] Saia M, Giliberti A, Callegaro G, Baldovin T, Busana MC, Pietrobon F, Bertonecello C, Baldo V. Hospitalisation for rotavirus gastroenteritis in the paediatric population in the Veneto Region, Italy. *BMC Public Health*. 2010 Oct 22;10:636.
- [2] Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:461-9.
- [3] Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther* 2005;22:476-87.
- [4] Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet* 2006;368:323-32.
- [5] Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M, on behalf of the REVEAL Study Group. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007;195(Suppl 1):S4-16.
- [6] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7-S11.
- [7] Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, Bernuzzi M, Cantarutti L, D'Elia R, Drago S, De Marchi A, Falconi P, Felice M, Giancola G, Lista C, Manni C, Perin M, Pisetta F, Scamarcia A, Sidran MP, Da Dalt L. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. *Infection*. 2008 Aug;36(4):351-7.
- [8] Marchetti F, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lo Palco PL, Marocco A, Ruggeri F, Titone L, Tozzi A, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. Monitoring the rate of hospitalization before rotavirus immunization in Italy utilizing ICD9-CM regional databases. *Human Vaccines* 5:3, 172-176; March 2009.
- [9] Giambi C, Tozzi A, Ciofi degli Atti M. Approfondimento sui rotavirus. *EpiCentro* 2007, Numero 15 Marzo. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/rotavirus/pdf/rotavirus_gastroenteriti.pdf (Ultimo accesso: 13.01.2014).
- [10] Rimoldi SG, Stefani F, Pagani C, Chenal LL, Zanchetta N, Di Bartolo I, Lombardi A, Ruggeri FM, Di Lillo D, Zuccotti GV, Gismondo MR. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric gastroenteritis associated with new viral agents. *Arch Virol*. 2011 Sep;156(9):1583-9.
- [11] Panatto D, Amicizia D, Ansalidia F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, Giacchino R, Tacchella A, Del Buono S, Gasparini R. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine* 27 (2009) 3450-3453.
- [12] Panatto D, Amicizia D, Giacchino R, Tacchella A, Natalizia AR, Melioli G, Bandettini R, Di Pietro P, Diana MC, Gasparini R. Burden of rotavirus infections in Liguria, northern Italy: hospitalisations and potential savings by vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2011) 30:957-964.
- [13] Marsella M, Raimondi L, Bergamini M, Sprocati M, Bigi E, De Sanctis V, Borgna-Pignatti C, Gabutti G. Epidemiology of rotavirus-associated hospital admissions in the province of Ferrara, Italy. *Eur J Pediatr*. 2009 Dec;168(12):1423-7.
- [14] Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012 Mar 19;12:62.
- [15] Marocco A, Assael B, Gabutti G et al. Ricoveri per enterite da Rotavirus in Italia valutati mediante analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera negli anni 2001-2003. *Ig Sanita Pubbl*. 2006;62:215-224.
- [16] Grassi T, De Donno A, Guido M, Gabutti G. Collaborative Group for the Surveillance of Rotavirus Infection. The epidemiology and disease burden of rotavirus infection in the Salento peninsula, Italy. *Turk J Pediatr*. 2008 Mar-Apr;50(2):132-6.
- [17] Forster J, Guarino A, Perez N, Moraga F, Román E, Mory O, Tozzi AE, de Aguilera AL, Wahn U, Graham C, Berner R, Ninan T, Barberousse C, Meyer N, Soriano-Gabarró M, the Rotavirus Study Group: Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009, 123:e393-e400.
- [18] Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D, Romanò L, Bottone R, Mantegazza C, Giacchino R, Besana R, Ricciardi G, Sterpa A, Altamura N, Andreotti M, Montrasio G, Macchi L, Pavan A, Paladini S, Zanetti A, Radaelli G. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 22;10:218.
- [19] Diez-Domingo J, Baldo JM, Patrzalek M, Pazdiora P, Forster J, Cantarutti L, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Meyer N; SPRIK Rotavirus Study Group. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries. *Eur J Pediatr*. 2011 Feb;170(2):213-22.

- [20] Albano F, Bruzzese E, Bella A, et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr.* 2007 Mar;166(3):241-7.
- [21] Festini F, Cocchi P, Mambretti D, et al. Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010 Aug 9;10:235.
- [22] Clark H, Offit P. Vaccines for rotavirus gastroenteritis universally needed for infants. *Pediatr Ann* 2004;33:536-43.
- [23] Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17:2207-22.
- [24] Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):S12-21.
- [25] The Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:908-16.
- [26] Meyer N, Diez-Domingo J, Baldo JM, Giaquinto C, Pazdiora P, Forster J, et al. Establishing primary care based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children aged < 5 years in Europe. Abstract. Fifth Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). Bangkok, Thailand, 15-18 November, 2007.
- [27] Giaquinto C, van Damme P; REVEAL Study Group. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(2):142-7.
- [28] Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, Viridis R, Abelli LA, Aloisi A, Zerbini L, Valcavi P, Calderaro A, Bernasconi S, Izzi GC, Dettori G, Chezzi C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):100-6.
- [29] Carraturo A, Catalani V, Tega L. Microbiological and epidemiological aspects of Rotavirus and enteric Adenovirus infections in hospitalized children in Italy. *New Microbiologica*, 31, 329-336, 2008.
- [30] Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR et al. Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:26-31.
- [31] Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der WM: Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007, 195(Suppl 1):S36-S44.
- [32] Standaert B, Marocco A, Assael B, et al. Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino Rix4414 contro i rotavirus. *PharmacoEconomics Italian Research Articles.* 2008, 10(1):23-35.
- [33] Van der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L, et al. REVEAL Study Group. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC Fam Pract.* 2010 5;11:22.



PROFILO CLINICO DEL VACCINO RIX4414

Federico Marchetti

Direzione medica Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A, Verona

EXECUTIVE SUMMARY

Il vaccino Rix4414, nome commerciale Rotarix, è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus. Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi orali. Studi condotti in Brasile, Australia ed El Salvador hanno mostrato una riduzione del 59%, 75% e 81% rispettivamente delle ospedalizzazioni. Negli USA, nei primi 7 anni di uso, entrambi i vaccini anti-rotavirus raccomandati (pentavalente WC3 e monovalente Rix4414) hanno dimostrato di essere altamente efficaci nel prevenire esiti di malattia grave nei bambini. Nel Regno Unito, secondo il Public Health Service inglese, il numero di referti di laboratorio positivi per rotavirus nella stagione 2014 risulta inferiore del 69% alla media per lo stesso periodo nelle dieci stagioni precedenti. In conclusione, i risultati di riduzione statisticamente significativa dei tassi di ospedalizzazione per GARV conseguiti sia negli USA che in Europa anche in fasce d'età diverse da quella dei soggetti vaccinati documentano: a) un elevato impatto della vaccinazione in termini di riduzione delle ospedalizzazioni; b) l'effetto di protezione indiretta (la cosiddetta herd protection) generato dai vaccini anti-rotavirus anche con coperture vaccinali sub-ottimali. Un'analisi integrata dei dati di sicurezza e di reattogenicità del vaccino Rix4414 sulla base di 28 studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco di fase II e III, documentano per il vaccino Rix4414 un profilo di reattogenicità e sicurezza equivalente a quello del placebo. Per quanto riguarda l'invaginazione intestinale, i recentissimi studi dei CDC e dell'FDA americani rappresentano la più ampia valutazione sul rischio di invaginazione intestinale finora condotta

dal 2006, anno di lancio dei vaccini RV sia in USA che in Europa. Alla luce di tali studi si può concludere che si assiste ad un piccolo aumento dei casi di di invaginazione intestinale dopo la vaccinazione anti-rotavirus, ma che il rischio attribuibile è basso e compreso tra 1 e 5 casi di invaginazione intestinale aggiuntivi per 100.000 bambini vaccinati. Alla luce di tali informazioni, considerata la ridotta dimensione del rischio e la notevolissima riduzione in termini di ospedalizzazioni, visite in pronto soccorso e in alcuni casi di decessi, i decisori di molti Paesi hanno confermato che la vaccinazione universale contro i rotavirus, condotta anche con il vaccino Rix4414, determina un consistente guadagno di salute all'interno dei programmi nazionali di immunizzazione infantile.

CARATTERISTICHE GENERALI DEL VACCINO RIX4414

Il vaccino Rix4414, nome commerciale Rotarix®, è composto da un ceppo di rotavirus umano (RIX4414, appunto) vivo, attenuato in sospensione orale di liquido chiaro e incolore. Rix4414 è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus. Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi orali. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16^a settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età [1]. Rix4414 può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione

[1]. Rix4414 può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati [1]. Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione. Sulla base delle prove generate nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rix4414 contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione [1].

STUDI CLINICI DI EFFICACIA

Gli studi clinici mediante i quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, in Centro e Sud America, Africa e Asia [2,3]. Per brevità, verranno presi in esame in questa sede lo studio Rota-023 [4] e lo studio Rota-036 [5]. Lo studio Rota-023 è il fondamentale studio di Fase III, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia (endpoint co-primari) del vaccino Rix4414 [4]. In totale sono stati arruolati 63225 bambini a 2 e 4 mesi di età. L'analisi dei dati di sicurezza provenienti da questi 63225 soggetti è stata condotta fino alla visita di fine studio (da 30 a 90 giorni dopo la seconda dose di Rix4414/placebo; tempo mediano di 100 giorni). In un sottogruppo di soggetti è stata valutata anche l'efficacia del vaccino Rix4414 per prevenire la gastroenterite acuta (GE) da rotavirus (GARV) grave (endpoint co-primario). In questo sottoinsieme sono stati inclusi 20.169 bambini (10.159 nel gruppo Rix4414 e 10.010 nel gruppo placebo) dei paesi dell'America latina. I bambini sono stati seguiti per la comparsa di una grave GE fino a 12 mesi di età (primo periodo di follow-up). La durata media del periodo di follow-up di efficacia a partire da due settimane dopo la somministrazione della seconda dose è stata di

8 mesi. Una parte della popolazione arruolata (13.000 soggetti) è stata seguita per l'efficacia e la sicurezza fino a 24 mesi di età. L'obiettivo primario di efficacia era determinare se due dosi di vaccino Rix4414 potevano evitare GARV gravi durante il periodo a partire da 2 settimane dopo la dose 2 fino a un anno di età. Le caratteristiche demografiche (età in ogni dose, la distribuzione di genere e di razza) dei due gruppi di studio erano comparabili. È stata definita GE grave un episodio di diarrea con tre o più scariche di diarrea liquida che hanno richiesto ospedalizzazione e/o un piano di trattamento presso una struttura medica. I campioni fecali sono stati saggiati mediante metodo ELISA per rilevare la presenza dell'antigene rotavirus (RV) e sono stati genotipizzati utilizzando una tecnica di Real Time-PCR. I risultati dell'analisi di efficacia clinica sono riportati nella Tabella 1 [4].

Lo studio Rota-036 era uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto nella Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Germania, Italia e Spagna [5]. Lo studio ha valutato l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di due dosi di Rix4414 nei bambini sani in co-somministrazione con vaccini specifici, tra cui Infanrix Hexa. Il vaccino in studio e gli altri vaccini sono stati somministrati secondo le differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi). Circa quattromila soggetti di età da 9 a 18 settimane al momento della prima dose hanno ricevuto un vaccino esavalente con le prime e seconde dosi di vaccino Rix4414 o placebo e una terza dose di esavalente secondo i calendari di immunizzazione nazionali. L'endpoint primario di efficacia è stato la prevenzione di tutti i gradi di gravità di GARV ad insorgenza spontanea da 2 settimane dopo la seconda dose monitorata attraverso la stagione epidemica 1 di rotavirus [in accordo con il protocollo di analisi (ATP)], che ha incluso il periodo di tempo da novembre 2004 a settembre 2005. Il secondo periodo di follow-up è durato dalla fine della prima stagione di rotavirus (settembre 2005) alla fine della seconda stagione (agosto 2006). Il periodo di follow-up combinato ha incluso il periodo a partire da 2 settimane dopo la dose 2 della prima stagione epidemica di rotavirus fino alla visita alla fine della seconda stagione epidemica di rotavirus [5]. I risultati di

TABELLA 1

 EFFICACIA CLINICA DEL VACCINO RIX4414 NEL PERIODO COMPRESO
 TRA LA DOSE 2 E L'ANNO DI VITA (MODIFICATA DA REF. 4)

Type of Gastroenteritis	HRV Vaccine (N=9009)		Placebo (N=8858)		Relative Risk†	Vaccine Efficacy (95% CI)
	No. of Infants with ≥1 Episode	1000 Infant-Yr Ratio‡	No. of Infants with ≥1 Episode	1000 Infant-Yr Ratio‡		
Severe, according to clinical case definition§						
Rotavirus gastroenteritis						
Severe	12	2.0	77	13.3	0.153	84.7 (71.7 to 92.4)
Hospitalization	9	1.5	59	10.2	0.150	85.0 (69.6 to 93.5)
Gastroenteritis from any cause						
Severe	183	30.9	300	51.7	0.600	40.0 (27.7 to 50.4)
Hospitalization	145	24.5	246	42.4	0.580	42.0 (28.6 to 53.1)
Serotype-specific gastroenteritis						
G1P[8]¶	3	0.5	36**	6.2	0.082	91.8 (74.1 to 98.4)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4††	0.66	31‡‡	5.3	0.126	87.3 (64.1 to 96.7)
G2P[4]	6	1.0	10§§	1.7	0.590	41.0 (-79.2 to 82.4)
Serotype-specific severe rotavirus gastroenteritis with a score of ≥11 on the Vesikari scale¶¶						
G1P[8]¶	3	0.5	32	5.5	0.092	90.8 (70.5 to 98.2)
G3P[8], G4P[8], G9P[8]	4	0.7	30	5.2	0.130	86.9 (62.8 to 96.6)
G2P[4]	5	0.8	9	1.5	0.546	45.4 (-81.5 to 85.6)

TABELLA 2

EFFICACIA CLINICA DEL VACCINO RIX4414 NELLE DUE STAGIONI PRESE IN ESAME (MODIFICATA DA REF. 5)

	EFFICACIA CLINICA	
	1 ANNO	2 ANNO
OGNI GARV	87%	79%
GARV GRAVI (≥11 VESIKARI SCORE)	96%	90%
OSPEDALIZZAZIONI PER GARV	100%	96%
OSPEDALIZZAZIONI PER OGNI GE	75%	72%

efficacia clinica di Rix4414 sono riassunti nella Tabella 2.

STUDI DI EFFECTIVENESS O DI IMPATTO DELLA VACCINAZIONE

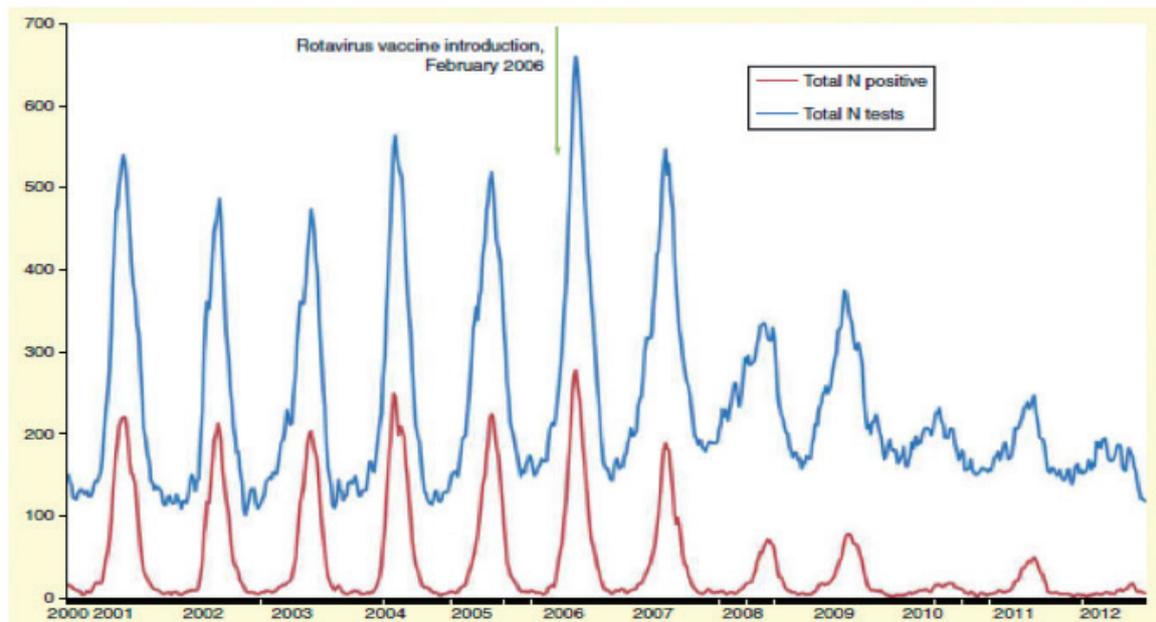
Gli studi di impatto condotti con Rix4414 in Panama, Brasile e Messico hanno mostrato una diminuzione della mortalità da diarrea da tutte le cause che varia dal 22% al 56% in bambini di età inferiore ai 5 anni, entro 2-3 anni dall'introduzione del vaccino [3].

Prima dell'introduzione negli USA dei vaccini

anti rotavirus nel 2006, i rotavirus sono stati la principale causa di gastroenterite grave tra i bambini statunitensi <5 anni di età [6]. Nei primi 7 anni di uso, entrambi i vaccini anti-rotavirus raccomandati (pentavalente WC3 e monovalente Rix4414) hanno dimostrato di essere altamente efficaci nel prevenire esiti di malattia grave nei bambini degli Stati Uniti in una varietà di studi clinici [6]. Inoltre, le diminuzioni sostanziali delle gravi malattie diarroiche nei bambini degli Stati Uniti, superiori al livello previsto in base alla copertura vaccinale, così come l'estensione della protezione per gruppi di età non più idonei per la vaccinazione hanno dimostrato sia

FIGURA 1

NUMERO DI CAMPIONI TOTALI E POSITIVI PER ROTAVIRUS PROVENIENTI DA 25 LABORATORI USA NEL PERIODO 2000-2012 (MODIFICATA DA REF. 6)



l'impatto diretto che indiretto della vaccinazione anti-rotavirus, come illustrato nella figura 1 [6].

Studi condotti in Brasile, Australia ed El Salvador hanno mostrato una riduzione del 59%, 75% e 81% rispettivamente delle ospedalizzazioni [1,3]. Inoltre, tre studi di impatto sulla ospedalizzazione da diarrea da tutte le cause condotti in America Latina hanno mostrato una riduzione dal 29% al 37% due anni dopo l'introduzione del vaccino [1,3]. Il Belgio e l'Austria sono state le prime nazioni europee ad introdurre la vaccinazione universale contro i rotavirus [2]. Uno studio retrospettivo su database è stato condotto in 12 ospedali pediatrici in Belgio (546 letti pediatrici, 30,6 % del totale nazionale) [7]. I bambini di età inferiore a 5 anni che frequentavano l'ospedale per qualsiasi motivo erano arruolabili se avevano un esame delle feci positivo per rotavirus in uno dei centri di studio. Sono stati confrontati il numero di test positive di ricoveri per gastroenterite acuta (AGE) del periodo pre-vaccinale (giugno 2004- maggio 2006) con quello post-vaccinale (giugno 2007 - maggio 2009). Il numero di campioni positivi per rotavirus nei bambini in esame è diminuito da una media di 881 nel periodo pre- ad una media di 368 nel periodo post-vaccinazione nel primo anno e 199 nel

secondo. Nei bambini da 2 a 24 mesi di età, le percentuali di riduzione erano del 65 % (95 % intervallo di confidenza CI: 62 % - 69%) e 80% (95 % CI:77 %-83 %) nel primo e nel secondo anno dopo la vaccinazione, rispettivamente, in confronto al periodo pre-vaccinale [7]. Nei bambini di due mesi, le riduzioni sono state pari al 50 % (95 % CI:36 % - 64%) e 64 % (95 % CI : 49 % -76 %), rispettivamente. Il numero dei ricoveri ospedalieri per AGE e i giorni di ospedalizzazione sono diminuiti del 33% e 36 %, rispettivamente. La vaccinazione contro il rotavirus in Belgio ha significativamente ridotto le ospedalizzazioni rotavirus-correlate nel primo e secondo anno dopo l'introduzione [7]. I risultati sono riassunti nella figura 2.

In Austria nel mese di agosto 2007 è stato avviato uno studio di sorveglianza in ospedale per valutare gli effetti del programma di vaccinazione di massa contro il rotavirus [8]. In Austria vengono impiegati alternativamente i due vaccini anti-rotavirus disponibili. Da allora, i tassi di incidenza di ospedalizzazioni per rotavirus nei bambini < 15 anni di età sono diminuiti del 70 % e del 64 % nel 2010 e 2011 rispetto all'epoca pre-vaccinale (2001-2005). I tassi di incidenza sono risultati più alti nei bambini di età < 90 giorni, evidenziando l'importanza dell'immunizzazione

FIGURA 2

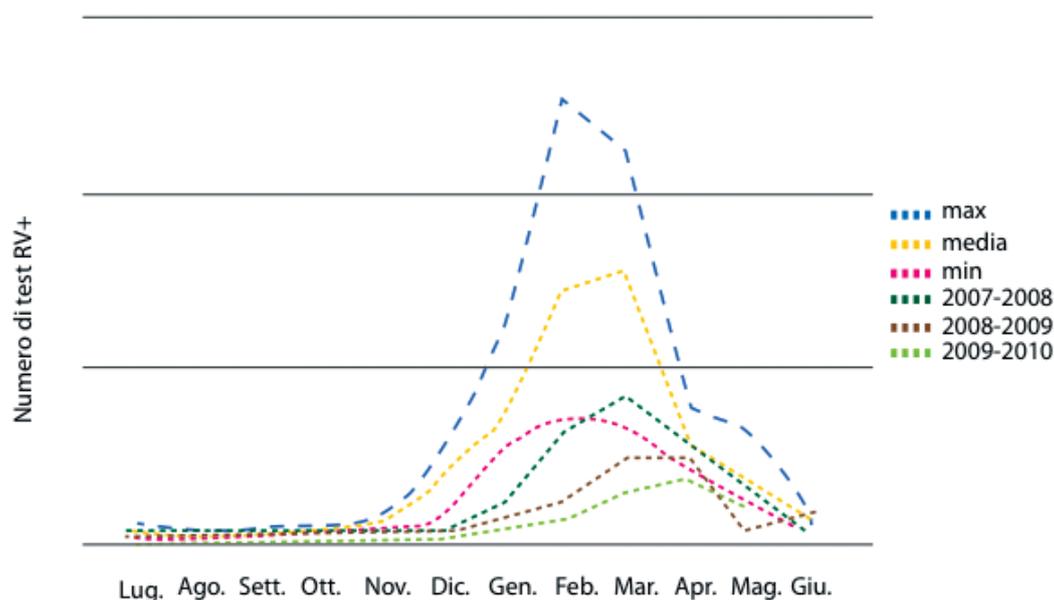
 NUMERO DI CAMPIONI POSITIVI PER ROTAVIRUS RILEVATI IN 12 LABORATORI
OSPEDALIERI NEL PERIODO 2007-2010 (MODIFICATA DA REF. 7)


TABELLA 3

 TASSI DI INCIDENZA (X 100.000) DI GARV DIVISI PER CLASSI DI ETÀ NELL'ERA
PRE-VACCINALE E NELLE DUE STAGIONI 2010 E 2011 (MODIFICATA DA REF 8).

	Mean prevaccination era (2001-2005) Incidence rate per 100,000	UMV 2010 Incidence rate per 100,000 (change in %)	UMV 2011 Incidence rate per 100,000 (change in %)
0-<1 year	2141	344(-84%)	397(-81%)
1-<2 years	1745	331(-81%)	332(-81%)
2-<3,5 years	611	235(-62%)	216(-65%)
3,5-<5 years	206	188(-9%)	201(-3%)
5-<10 years	53	35(-34%)	78(+48%)
10-<15 years	13	9(-32%)	14(+6%)
0-<5 years	1008	261(-74%)	271(-73%)
0-<15 years	329	98(-70%)	120(-64%)

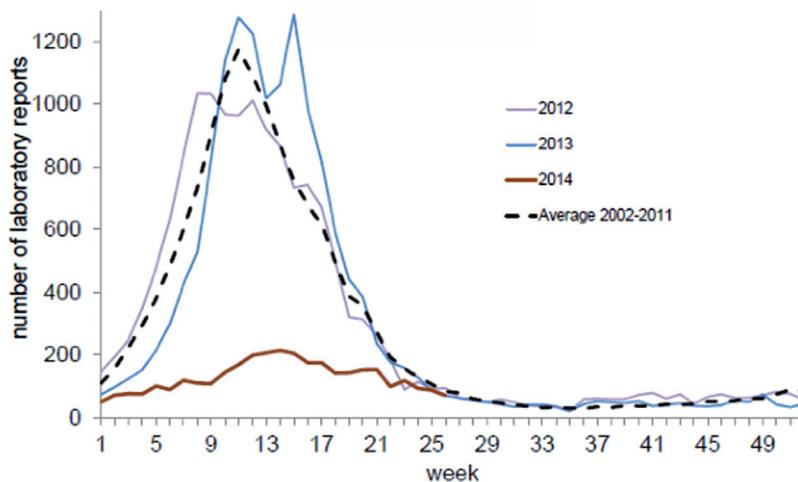
attiva precoce [8]. Nei bambini tra i 2 e 3,5 anni di età nel 2011, che erano nel secondo e terzo anno dopo l'avvio del programma di vaccinazione universale di massa i tassi di incidenza sono rimasti bassi suggerendo una protezione sostenuta dopo la vaccinazione fino a tre anni. Nel 2010 e 2011, l'efficacia di campo dei vaccini era tra 79 % e 96 %, a seconda delle ipotesi fatte per i bambini senza anamnesi vaccinale. Il tasso di eventi avversi gravi è stato pari a 1,3-1,5 per 10-5 dosi di vaccino somministrate e nessun decesso, invaginazione

intestinale o malattia di Kawasaki è stato segnalato nel 2010 e nel 2011 a seguito della vaccinazione contro i rotavirus. I principali risultati della campagna vaccinale in Austria [8] sono riportati nella Tabella 3.

Infine, un breve cenno alla efficacia di campo che il vaccino Rix4414 sta dimostrando nel Regno Unito. Secondo il numero di luglio 2014 del Bollettino di sorveglianza delle infezioni da rotavirus e norovirus in soggetti ospedalizzati diramato dal Public Health Service inglese, il numero di referti di laboratorio

FIGURA 3

NUMERO DI CAMPIONI POSITIVI PER ROTAVIRUS RILEVATI IN LABORATORI OSPEDALIERI NEL PERIODO 2012-2014 RISPETTO ALLA MEDIA DEI 10 ANNI PRECEDENTI (MODIFICATA DA REF. 9)



*In order to capture the winter peak of norovirus activity in one season, for reporting purposes, the rotavirus season runs from week 27 in year 1 to week 26 in year2, i.e. week 27 2009 to week 26 2010, July to June

positivi per rotavirus nella stagione 2014 (dalla settimana 27-2013) è pari a 4490; tale valore risulta inferiore del 69% alla media per lo stesso periodo nelle dieci stagioni precedenti (dal 2003/2004 al 2012/2013) che era pari a 14.127 [9]. Secondo quanto riportato nel Bollettino, tale diminuzione sarebbe con ogni probabilità da ascrivere all'introduzione della vaccinazione universale contro i rotavirus con il vaccino orale nel luglio 2013. I dati riportati nel Bollettino [9] sono riassunti nella figura 3.

In conclusione, i risultati di riduzione statisticamente significativa dei tassi di ospedalizzazione per GARV conseguiti sia negli USA che in Europa anche in fasce d'età diverse da quella dei soggetti vaccinati documentano: a) un elevato impatto della vaccinazione in termini di riduzione delle ospedalizzazioni; b) l'effetto di protezione indiretta (la cosiddetta herd immunity) generato dai vaccini anti-rotavirus anche con coperture vaccinali sub-ottimali.

PROFILO DI SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

La somministrazione del vaccino Rix4414 è controindicata in presenza di nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o dopo precedenti episodi derivanti dalla somministrazioni di vaccino anti-rotavirus; nei soggetti con

anamnesi positiva di invaginazione intestinale o con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale (es diverticolo di Merkel) che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale; in soggetti con disturbi di immunodeficienza combinata grave (SCID) [1]. Il profilo di sicurezza del vaccino Rix4414 si basa su dati derivati da diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) nei quali il vaccino era co-somministrato con i vaccini pediatrici di routine [1]. In un totale di ventitre studi clinici, sono state somministrate circa 106.000 dosi di Rix4414 (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini. In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rix4414 è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine), l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati (raccolti 8 giorni dopo la vaccinazione), ovvero diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre, irritabilità e tosse/naso che cola non è risultata significativamente differente nel gruppo che ha ricevuto Rix4414 rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi [1]. Recentemente è stata pubblicata un'analisi integrata dei dati di sicurezza e di reattogenicità del vaccino Rix4414 sulla base di 28 studi randomizzati, controllati con

TABELLA 4

 PERCENTUALE DI SOGGETTI PER I QUALI È STATO SEGNALATO UN SAE CON
DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA TRA I DUE GRUPPI (MODIFICATO DA REF. 10)

SAE	Human RV vaccine n = 56562		Placebo n = 45512		Relative risk (vaccine over placebo)	
	n	% [95% CI]	n	% [95% CI]	RR [95% CI] [†]	P value [§]
At least 1 SAE [‡]	1181	2.09 [1.97-2.21]	1026	2.25 [2.12-2.39]	0.90 [0.82-0.98]	0.01
At least 1 SAE excluding gastroenteritis and diarrhea	1064	1.88 [1.77-2.00]	906	1.99 [1.86-2.12]	0.92 [0.84-1.01]	0.07
Bronchiolitis	244	0.43 [0.38-0.49]	192	0.42 [0.36-0.49]	0.97 [0.80-1.19]	0.83
Gastroenteritis [†]	155	0.27 [0.23-0.32]	176	0.39 [0.33-0.45]	0.65 [0.52-0.82]	0.0002
Pneumonia	185	0.33 [0.28-0.38]	161	0.35 [0.30-0.41]	0.92 [0.73-1.14]	0.45
Bronchopneumonia	63	0.11 [0.09-0.14]	49	0.11 [0.08-0.14]	1.00 [0.67-1.50]	1.00
Bronchitis	54	0.10 [0.07-0.12]	32	0.07 [0.05-0.10]	1.29 [0.81-2.08]	0.31
Urinary tract infection	44	0.08 [0.06-0.10]	44	0.10 [0.07-0.13]	0.75 [0.48-1.18]	0.23
Diarrhea [†]	17	0.03 [0.02-0.05]	27	0.06 [0.04-0.09]	0.48 [0.24-0.94]	0.03
Intussusception	11	0.02 [0.01-0.03]	7	0.02 [0.01-0.03]	1.39 [0.49-4.27]	0.66
Decreased appetite*	8	0.01 [0.01-0.03]	1	0.0 [0.00-0.01]	7.98 [1.07-354.23]	0.04

*Significantly higher incidence in vaccine group. †Significantly higher incidence in placebo group. ‡RR calculations were performed based on the Poisson method on stratified studies (incidence rate was not directly dependent on the RR value generated). §P value: 2-sided Exact Stratified Test conditional to number of cases. AEs listed by decreasing order of frequency in the vaccine group.

placebo, in doppio cieco di fase II e III. Sono stati inclusi nell'analisi bambini sani di età compresa tra 6-20 sett che avevano ricevuto 2 o 3 dosi di vaccino (n = 56.562) o placebo (n = 45.512) a intervalli di 4-8 settimane. Gli eventi avversi (AE) specificamente richiesti sono stati registrati per 8 giorni dopo ogni dose di vaccino o placebo. Gli AE non richiesti, gli eventi avversi gravi (SAE) e i decessi sono stati valutati fino a 31 giorni post- vaccinazione. L'incidenza di AE specificamente richiesti di qualsiasi grado o grado 3 di gravità è risultata simile tra i gruppi. L'incidenza di tutti gli eventi avversi non richiesti di qualsiasi grado (RR = 0,99 [IC 95% : 0,94-1,04; P= 0.72] o di grado 3 (RR=0,91 [IC 95% : 0,77-1,08], P=0.31) era simile tra i due gruppi. Una proporzione significativamente maggiore degli eventi avversi gravi è stata riportata nel gruppo placebo rispetto al gruppo vaccino (RR = 0,9 [IC 95%:0,82-0,98] , P=0.01). L'incidenza dei decessi è stata estremamente contenuta e simile tra i 2 gruppi (0,13 % nel gruppo vaccino e 0.11 % nel gruppo placebo gruppo , RR = 1,14 [IC 95% 0,78-1,68] , P=0.54). Sono stati segnalati pochissimi casi di invaginazione intestinale (11 e 7 nel vaccino e gruppo placebo, rispettivamente; RR = 1.39 [95 % CI : 0,49-4,27] , P = 0.66). Un ruolo rilevante nella graduatoria dei SAE lo hanno avuto la

gastroenterite e la diarrea, che si sono verificati più frequentemente nel gruppo dei soggetti non vaccinati rispetto ai vaccinati (Tabella 4); tale risultato evidenzia la capacità del vaccino Rix4414 di proteggere precocemente i bambini vaccinati dalla GARV [10] In conclusione, i risultati di tale analisi documentano per il vaccino Rix44141 un profilo di reattogenicità e sicurezza simile al placebo [10].

L'invaginazione intestinale (IS) rappresenta, tra le reazioni avverse note per la vaccinazione contro i rotavirus, quella che ha determinato il più ampio dibattito scientifico.

La storia naturale dell'IS evidenzia come tale patologia sia relativamente frequente nella popolazione pediatrica. Le revisioni di Bines et al. mostrano valori compresi tra 30 e 90 casi/100.000 bambini di età <12 mesi. L'incidenza media di IS era 74 per 100.000 (range: 9-328) nei bambini <1 anno di età, con un picco fra i 5 e i 7 mesi, senza un pattern stagionale (a differenza del RV) [11-12]. In Italia, il tasso di IS rilevato da un database pediatrico risultava pari a 64/100.000 nella fascia 0-5 mesi e 34/100.000 nella fascia 6-11 mesi [13]. In Sicilia, tra i bambini sotto l'anno di vita, l'incidenza annuale misurata tramite SDO oscillerebbe tra un minimo di 17,6/100.000 (2004) ad un massimo di 37/100.000 (2010);

TABELLA 5

RISCHIO RELATIVO PER INVAGINAZIONE INTESTINALE ENTRO 31 GIORNI
DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DELLA 1 E 2 DOSE DI RIX4414 VS PLACEBO (MODIFICATO DA REF 4)

Invaginazione intestinale entro 31 giorni dopo la somministrazione di:	Rotarix N=31.673	Placebo N= 31.552	Rischio relativo (IC 95% *)
Prima dose	1	2	0,50 (0,07; 3,80)
Seconda dose	5	5	0,99 (0,31; 3,21)

*IC: Intervallo di Confidenza

la distribuzione per mese di età di questi casi evidenzia una concentrazione tra il 4° ed il 10° mese (74%) [14]. Analogamente, in Toscana in base alle SDO il tasso di ospedalizzazione annuale sarebbe compreso tra un minimo di 40,0 casi/100.000 (2011) ad un massimo di 77,0 casi/100.000 (2007); la distribuzione per mese di età di queste ospedalizzazioni evidenzia una concentrazione tra il 5° ed il 9° mese di vita (56%) [15].

Il rischio di IS dopo vaccinazione con Rix4414 è stato valutato in un ampio studio clinico randomizzato e controllato di sicurezza condotto in America Latina e Finlandia dove sono stati arruolati 63.225 neonati (Studio Rota-023) [4]. Tale studio non ha evidenziato un aumento del rischio di invaginazione intestinale nel gruppo Rix4414 quando confrontato con il gruppo placebo, come mostrato nella Tabella 5 [4].

Sono disponibili anche diversi studi post-marketing che hanno valutato l'incidenza dell'invaginazione intestinale dopo la vaccinazione anti-rotavirus. In Australia, i vaccini contro il rotavirus attualmente autorizzati sono Rix4414 [Rotarix[®], GSK] e RV5 [RotaTeq[®], Merck]. La contemporanea introduzione di entrambi i vaccini in Australia ha permesso una valutazione del rischio di invaginazione intestinale (IS) basata sulla popolazione [16]. Casi confermati di IS in bambini di età compresa da 1 a < 12 mesi sono stati identificati da banche dati nazionali sul ricovero ospedaliero, integrati da un sistema di sorveglianza attivo nel periodo luglio 2007 - giugno 2010. L'anamnesi vaccinale si basava sull'Australian Childhood Immunisation Register, che è stato anche utilizzato per identificare i controlli appropriati. E' stata utilizzata una metodologia caso-controllo per valutare il rischio di IS associato ad entrambi i vaccini in periodi pre-definiti dopo la vaccinazione [16] Sulla base di 306 casi accertati di IS , l'incidenza relativa

della IS nel periodo 1-7 giorni dopo la prima dose di vaccino era pari a 6,8 (95% intervallo di confidenza , 2,4-19,0 ; p < .001) per Rix4414 e 9,9 (95 % intervallo di confidenza 3,7-26,4; p < .001) per RV5. C'era un piccolo aumento del rischio 1-7 giorni dopo la seconda dose di ciascun vaccino. E' stato stimato un eccesso di 14 casi di IS e circa 6500 ospedalizzazioni in meno per gastroenterite nei bambini ogni anno in Australia dopo l'introduzione del vaccino (Tabella 6). Viene riportato un aumento simile del rischio di IS dopo entrambi i vaccini , ma l'equilibrio dei benefici e dei rischi a livello di popolazione è risultato molto favorevole [16].

Infine, riportiamo soltanto una sintesi dei due studi più recenti condotti negli USA e pubblicati sul New England Journal of Medicine nel gennaio 2014. Nell'ambito del sistema di monitoraggio Vaccine Safety Datalink (VSD) sono state esaminate da parte dei CDC di Atlanta le cartelle cliniche e le visite per IS nei 7 giorni dopo la vaccinazione con Rix4414 [17]. La popolazione esaminata comprendeva bambini di età compresa tra 4 e 34 settimane nel periodo da aprile 2008 a marzo 2013. E' stato anche confrontato il rischio di invaginazione intestinale tra i bambini che ricevevano Rix4414 con i tassi della storia naturale della malattia e il rischio di invaginazione verso il vaccino pentavalente [17]. Durante il periodo di studio, 207.955 dosi di vaccino Rix4414 (115.908 prime dosi e 92047 seconde dosi) sono state somministrate nella popolazione VSD. Per le due dosi combinate di Rix4414, il numero atteso di casi di IS attesi in base ai dati storici è stato 0,72 mentre quelli osservati sono stati 6, con un conseguente significativo rischio relativo pari a 8,4. Per il vaccino pentavalente sono state somministrate 1.301.810 dosi durante il periodo di studio, con 8 casi di di invaginazione intestinale osservati (7,11 attesi), che hanno determinato un non significativo rischio relativo di 1,1. Il rischio relativo di

TABELLA 6

EFFETTI DEL PROGRAMMA DI VACCINAZIONE CONTRO I ROTAVIRUS VS LA NON VACCINAZIONE SULLE OSPEDALIZZAZIONI ED EVENTI DI INVAGINAZIONE INTESTINALE (MODIFICATO DA REF 16)

Reason for Hospitalization	Annual Hospitalizations in Children <5 y of Age, No.		
	Without Vaccination Program	With Vaccination Program	Events Averted or Caused, No.
Rotavirus-attributable gastroenteritis	11 073	4545	-6528
Intussusception ^b (Brighton level 1 cases)	144	158	+14

IS entro 7 giorni dopo la vaccinazione con Rix4414, rispetto al rischio dopo la vaccinazione con il pentavalente era 9,4 (95 % intervallo di confidenza, 1,4-103,8). In conclusione, il rischio attribuibile di invaginazione intestinale dopo la somministrazione di due dosi di vaccino Rix4414 è stato stimato pari a 5,3 per 100.000 bambini vaccinati [17].

L'altro studio osservazionale condotto negli USA ha incluso i dati ottenuti da neonati di 5,0-36,9 settimane di età iscritti in tre piani sanitari statunitensi che partecipano al programma Mini - Sentinel sponsorizzato dalla Food and Drug Administration [18]. I potenziali casi di IS ed esposizione al vaccino a partire dal 2004 fino a metà del 2011 sono stati identificati attraverso codici diagnostici. Le cartelle cliniche sono state riviste per confermare la presenza di IS e lo stato di vaccinazione contro i rotavirus. L'analisi primaria si è basata su un disegno dello studio che comprendeva solo bambini vaccinati. L'analisi secondaria ha utilizzato un disegno di coorte che ha incluso soggetti esposti e non esposti al vaccino [18]. Le analisi hanno considerato 507.874 prime dosi e 1.277.556 dosi totali di vaccino pentavalente e 53.638 prime dosi e 103.098 dosi totali di Rix4414. La potenza statistica per la analisi di Rix4414 era inferiore a quella per l'analisi del pentavalente. Il numero di eccessi di casi di IS per 100.000 destinatari della prima dose di pentavalente era significativamente elevata, sia nell'analisi primaria (rischio attribuibile 1.1 [95 % intervallo di 0,3 -2.7] per la finestra rischio 7 giorni e 1,5 [95 % CI , 0,2-3,2] per la finestra di rischio di 21 giorni) e nell'analisi secondaria (rischio attribuibile 1.2 [95% CI 0,2-3,2] per la finestra di rischio di 21 giorni).

Nessun aumento significativo del rischio è stato osservato dopo le dosi 2 o 3. I risultati relativi all'analisi primaria di Rix4414 non erano significativi, ma l'analisi secondaria ha mostrato un rischio significativo dopo 2 dosi. Il vaccino pentavalente è stato associato con circa 1,5 (95 %CI ,0,2-3,2) casi in eccesso di invaginazione intestinale per 100.000 bambini vaccinati con la prima dose. L'analisi secondaria condotta su Rix4414 ha suggerito un rischio potenziale, anche se la dimensione campionaria era sotto-dimensionata per avere sufficiente potenza statistica [18]. I due studi qui considerati, quello dei CDC [17] e quello dell'FDA [18], rappresentano la più ampia valutazione sul rischio di invaginazione intestinale finora condotta dal 2006, anno di lancio dei vaccini sia in USA che in Europa. Apparentemente i due studi giungono a conclusioni differenti, anzi contrastanti. Lo studio CDC riporta una significativa associazione di Rix4414 con l'invaginazione intestinale (rischio relativo pari a 9,1 ma con un intervallo di confidenza molto ampio, ovvero da 1,4 a 103,8) mentre quella per il vaccino pentavalente non sarebbe significativa [17]; lo studio FDA riporta una significativa associazione del vaccino pentavalente con l'invaginazione intestinale mentre l'associazione per Rix4414 non raggiunge la significatività statistica a causa della minore dimensione campionaria [18]. In effetti il vaccino Rix4414 è stato commercializzato negli USA successivamente e dunque il numero di bambini vaccinati con Rix4414 è consistentemente inferiore rispetto a quello del vaccino pentavalente. In realtà, gli intervalli di confidenza dei due studi si sovrappongono [19]. Ne consegue che le differenze tra i due

studi siano marginali e poiché il numero di casi di IS riscontrati era estremamente contenuto, le differenze ancorché statisticamente significative potrebbero essere comunque legate ad un elevato grado di incertezza dell'analisi, come anche sottolineato dagli autori stessi [17,18]. A tale proposito è opportuno ricordare che in Australia il rischio di invaginazione intestinale dei due vaccini è risultato sovrapponibile [16]. A tale riguardo, risulta di interesse ricordare la lettera inviata al NEJM da autori francesi come commento ai due studi CDC e FDA che evidenzia come in Francia si sia registrato un aumento annuale di casi di IS misurati in base ai database ospedalieri, a fronte però di una copertura vaccinale anti RV <10%; gli autori pertanto invitano alla prudenza nel considerare associati alla vaccinazione anti RV gli eventuali aumenti di IS nei database di monitoraggio che possono essere generati da trend secolari o modifiche nel sistema di sorveglianza [20]. In conclusione, alla luce di tali studi si può concludere che si assiste ad un piccolo aumento dei casi di di invaginazione intestinale dopo la vaccinazione anti RV, ma che il rischio attribuibile è basso e compreso tra 1 e 5 [19] o 6 [1] casi di invaginazione intestinale aggiuntivi per 100.000 bambini vaccinati, con intervalli di confidenza molto ampi che ne determinano ancora una certa variabilità nella stima [19]. Tuttavia, considerata la ridotta dimensione del rischio e la notevolissima riduzione in termini di ospedalizzazioni, visite in pronto soccorso e in alcuni casi di decessi, i decisori in USA hanno confermato che la vaccinazione universale determina un consistente guadagno di salute all'interno del programma nazionale di immunizzazione infantile [19].

In Europa la tendenza dei vari Paesi è stata quella di accettare come ragionevole tale intervallo, secondo il principio di precauzione. In UK, dove il vaccino è stato introdotto nel luglio 2013, si stima che il piccolo rischio di IS nella settimana dopo la prima dose possa al massimo risultare in un rischio trascurabile nella popolazione al compimento del primo anno di vita a fronte di un considerevole beneficio di salute ed economico [21]. Un

modello relativo all'Inghilterra stima un caso di IS aggiuntivo ogni 18.550 vaccinati a fronte di 375 ospedalizzazioni evitate [22]. In Francia, Le Haut Conseil de la Santé Publique raccomanda la vaccinazione estensiva, considerando l'IS un fenomeno gestibile mediante una appropriato counselling vaccinale ai genitori [23]. In Spagna la vaccinazione anti RV è raccomandata [24]. In Germania nelle raccomandazioni sulla introduzione della vaccinazione estensiva si è stimato un rischio di 1-2 casi di IS aggiuntivi ogni 100.000 vaccinati [25]. Per l'Italia è disponibile soltanto l'esperienza preliminare della Sicilia che indica una consistente riduzione dei ricoveri e lo stabilirsi della protezione di gregge senza un misurabile aumento dei casi di IS [26].

CONCLUSIONI

Alla luce dei dati sinteticamente esposti è possibile concludere che il profilo clinico del vaccino Rix4414 ricomprende una notevole mole di documentazione scientifica. Le conoscenze disponibili includono i dati generati nell'ambito di numerosi studi clinici di efficacia condotti in tutti i continenti e studi di efficacia di campo o studi di impatto e dati di sicurezza e tollerabilità generati nel corso di studi post-marketing su coorti molto numerose. L'efficacia clinica, soprattutto nella prevenzione degli episodi gravi o delle ospedalizzazioni, si è dimostrata molto elevata arrivando al 100%. Il profilo generale di sicurezza e tollerabilità del vaccino Rix4414 è risultato paragonabile a quello del placebo negli studi clinici. I dati post-marketing evidenziano un rischio attribuibile di invaginazione intestinale compreso tra 1 e 5-6 su 100.000 bambini vaccinati. Alla luce di tali informazioni, considerata la ridotta dimensione del rischio e la notevolissima riduzione in termini di ospedalizzazioni, visite in pronto soccorso e in alcuni casi di decessi, i decisori di molti Paesi hanno confermato che la vaccinazione universale contro i rotavirus, condotta anche con il vaccino Rix4414, determina un consistente guadagno di salute all'interno dei programmi nazionali di immunizzazione infantile.

Bibliografia

- [1] Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto; aggiornamento 18/4/2014
- [2] O'Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix: an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8(12):1627-41
- [3] O'Ryan M, Lucero Y, Linhares AC. Rotarix: vaccine

- performance 6 years postlicensure. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(12):1645-59
- [4] 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
- [5] Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine* 2010;28(32):5272-9
- [6] Rha B1, Tate JE, Payne DC et al Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006-2012. *Expert Rev Vaccines*. 2014 ;13(3):365-76
- [7] Raes M, Strens D, Vergison A, et al. Reduction in pediatric rotavirus related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):e120-5.
- [8] Paulke-Korinek M1, Kollaritsch H, Aberle SW et al Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine*. 2013 May 31;31(24):2686-91.
- [9] Summary of surveillance of norovirus and rotavirus 10 July 2014 - Weeks 23 - 26 report PHE Monthly National Norovirus Report. disponibile presso: <http://bioinformatics.phe.org.uk/noroOBK/> (ultimo accesso luglio 2014)
- [10] Buyse H, Vinals C, Karkada N, et al. The human rotavirus vaccine Rotarix in infants: an integrated analysis of safety and reactogenicity. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):19-24.
- [11] Bines JE, Patel M, Parashar U. Assessment of Postlicensure Safety of Rotavirus Vaccines, with Emphasis on Intussusception. *JID* 2009; 200:S282-90
- [12] Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel M. Childhood Intussusception: A Literature Review. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68482.
- [13] Sturkenboom, M, Soriano-Gabarro M, Picelli G, Scamarcia A, Fregonese F, Cantarutti L, Franco E, Giaquinto C. Incidence and outcomes of acute gastroenteritis in Italian children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: S42-S47
- [14] Furnari R, Acerbi G, Pappalardo R, Addario Pollina S, Cuccia M- Primi dati sui ricoveri per intussuscezione intestinale nei bambini di età inferiore a 5 anni. Sicilia 2003-2012. 46° Congresso Nazionale della Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva, Taormina 17-20 ottobre 2013
- [15] S. Boccalini, P. Bonanni, C. Canessa, S. Callaioli, A. Bechin. Tassi e costi dei ricoveri per invaginazione intestinale nei bambini di età inferiore a 5 anni in Toscana negli anni 2003-2013 47° Congresso Nazionale della Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva, Riccione, 1-4-ottobre 2014
- [16] Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. 2013;57(10):1427-34
- [17] Weintraub ES1, Baggs J, Duffy J Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370(6):513-9
- [18] Yih WK1, Lieu TA, Kulldorff M et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370(6):503-12
- [19] Glass RI, Parashar UD Rotavirus vaccines-balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. 2014;370(6):568-70
- [20] Noel G, Minodier P, Merrot T. Comment to Intussusception Risk after Rotavirus Vaccination in U.S. Infants. *N Engl J Med* 2014; 370:18
- [21] Nakagomi O, Iturriza-Gomara M, Nakagomi T, Cunliffe NA. Incorporation of a rotavirus vaccine into the national immunisation schedule in the United Kingdom: a review. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1613-21.
- [22] Clark M, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds J, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014; 32:3604-3610.
- [23] Haut Conseil de la santé publique. Place des vaccins contre les infections à rotavirus chez les nourrissons. Rapport 29 novembre 2013 . www.hcsp.fr
- [24] Asociación española de pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80:55e1-37.
- [25] J. Koch M. Wiese-Posselt C. Remschmidt O. Wichmann H. Bertelsmann E. Garbe H. Hengel J.J. Meerpohl A. Mas Marques H. Oppermann E. Hummers-Pradier R. von Kries T. Mertens. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2013 · 56:957-984
- [26] Furnari R., Marchetti F., Addario Pollina S., Cuccia M. Primi dati sugli effetti della vaccinazione universale contro la gastroenterite da Rotavirus nella regione Sicilia. 70° Congresso Italiano di Pediatria, Palermo 11-14 Giugno 2014



ESPERIENZE ITALIANE ED EUROPEE SULLA VACCINAZIONE ANTI-ROTAVIRUS

L'ESPERIENZA DELLA SICILIA QUALE REGIONE CAPOFILA NELLA INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE UNIVERSALE CONTRO I ROTAVIRUS

Emanuele Amodio⁽¹⁾, Claudio Costantino⁽¹⁾, Manuela Cracchiolo⁽¹⁾, Valentina Sciuto⁽¹⁾, Francesco Vitale⁽¹⁾

⁽¹⁾Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-infantile "G. D'Alessandro" - Università degli Studi di Palermo

ABSTRACT

La gastroenterite da rotavirus (GARV) rappresenta uno dei principali bisogni assistenziali durante l'età pediatrica. Purtroppo, in Italia, in assenza di notifica obbligatoria e di specifici sistemi di sorveglianza, le uniche valutazioni epidemiologiche disponibili sulle GARV sono rese possibili dall'analisi delle ospedalizzazioni. Il presente lavoro ha avuto l'obiettivo di valutare le ospedalizzazioni per GARV e per intussuscezione, avvenute in Sicilia in soggetti di età compresa tra 0 e 60 mesi, negli anni 2003-2012 (periodo prevaccinale) e 2013 (anno di introduzione della vaccinazione antirotavirus). Nel periodo in esame si sono osservate 9.886 ospedalizzazioni per GARV con una media annua di 899 casi. La maggior parte dei ricoveri (62,3%) è stata registrata nella fascia di età compresa tra 0 e 2 anni con una progressiva riduzione negli anni di vita successivi. Durante il 2013 si è osservata una copertura vaccinale regionale attestata tra il 30 ed il 40% per la prima dose ed il 25-35% per la seconda dose. Nello stesso anno si è assistito ad una riduzione dei casi di GARV di circa il 38,9% nei soggetti di età 0-5 anni (931 casi/anno nel 2003-2012 vs. 569 nel 2013) e superiore al 50% nella fascia di età 0-11 mesi (277 casi/anno nel 2003-2012 vs. 137

nel 2013). Diversamente, nel 2013 il numero di ospedalizzazioni per intussuscezione in soggetti di età compresa tra 0 ed 11 mesi si è mantenuta in linea con quanto osservato in epoca prevaccinale (15 casi nel 2013 vs. 15,4 casi/anno osservati in media tra 2003 e 2012).

I dati presentati evidenziano l'importante peso assistenziale che le GARV hanno annualmente in Sicilia e supportano l'efficacia della vaccinazione nella riduzione significativa dei casi di ospedalizzazione per GARV in assenza di incrementi di rischio di intussuscezione.

PREMESSE EPIDEMIOLOGICHE

La gastroenterite da rotavirus (GARV) rappresenta uno dei principali bisogni assistenziali durante l'età pediatrica. La malattia comporta non solo un significativo aumento della morbosità infantile ma anche un aggravio importante della spesa sanitaria, sia per i costi diretti (ricoveri, visite mediche, cure) che per i costi sociali (giorni di lavoro persi). In Italia è stato stimato che ogni anno si verificano oltre 300.000 casi che vengono gestiti a domicilio, oltre 80.000 visite mediche, circa 10.000 ricoveri ospedalieri e 10 decessi causati dalle infezioni da rotavirus [1]. Purtroppo, la mancanza di notifica obbligatoria e di specifici sistemi di

sorveglianza rendono difficoltosa un'accurata quantificazione dei bisogni e dei costi, sanitari ed economici, attribuibili alle GARV.

In Italia, pertanto, le uniche valutazioni epidemiologiche disponibili sulle GARV sono rese possibili dall'analisi delle ospedalizzazioni, pur nella consapevolezza dei limiti che queste ultime presentano includendo tipicamente solo i casi più severi di malattia e risentendo delle pratiche cliniche applicate nelle diverse regioni.

LE OSPEDALIZZAZIONI PER GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS IN SICILIA

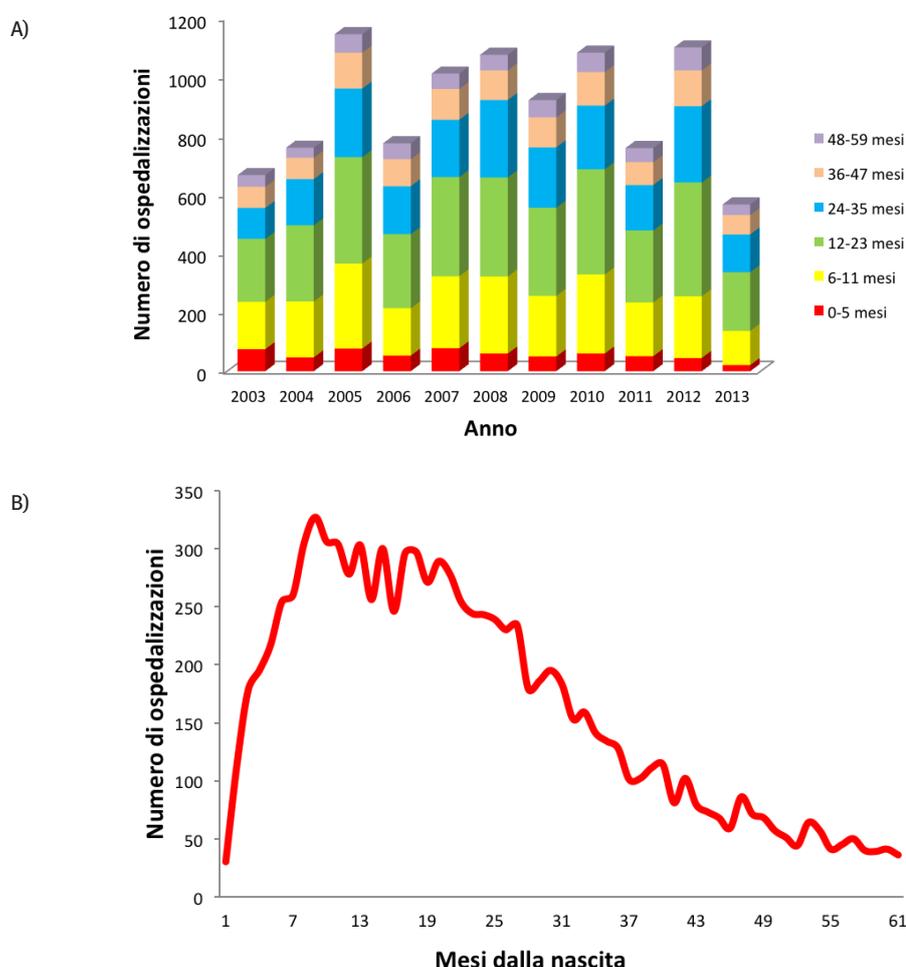
In Sicilia tra il 2003 e il 2013, sulla base di analisi condotte sulle schede di dimissione

ospedaliera (SDO), si sono calcolati 9.886 ricoveri avvenuti in soggetti di età compresa tra 0 e 5 anni e riportanti, in diagnosi principale o secondaria, un codice ICD-9 CM specifico per GARV (008.61). Negli 11 anni in esame, la maggior parte dei ricoveri per GARV (62,3%) è stata osservata nella fascia di età compresa tra 0 e 2 anni con una progressiva riduzione negli anni di vita successivi (Figura 1 A e B).

Come tipicamente riscontrato nelle regioni a clima temperato quali la Sicilia, i ricoveri per GARV hanno mostrato un tipico andamento stagionale che ha visto un picco epidemiologico, capace di assorbire circa il 42,7% dei 9.886 ricoveri, concentrarsi in soli 3 mesi (marzo, aprile e maggio; $n=1.392$, $n=1.424$ e $n=1.407$, rispettivamente) (Figura 2). Diversamente, ottobre, novembre e dicembre sono stati i mesi

FIGURA 1

NUMERO MEDIO ANNUO DI RICOVERI (PERIODO 2003-2013) PER GASTROENTERITI DA ROTAVIRUS OSSERVATE NELLA POPOLAZIONE 0-5 ANNI, STRATIFICATA PER ANNO E PER ETÀ



in cui si è registrato il più basso numero di ricoveri attribuibili a rotavirus (n=335, n=365 e n=354, rispettivamente).

Negli anni in esame si è registrato un tasso di medio di ospedalizzazione per GARV pari a 36,3 per 10.000 soggetti in età 0 - 5 anni, con un minimo nel 2003 (26,4/10.000) ed un massimo nel 2012 (46,9/10.000).

Complessivamente, durante gli 11 anni di studio, i ricoveri per GARV hanno determinato un totale di 51.713 giorni di degenza (circa 4.700 giorni per anno) con una media di 5,23 giorni per caso (mediana 4 giorni, range interquartile = 3 - 6 giorni). Il peso medio del ricovero per GARV nell'intero periodo preso in considerazione è stato di 1.490 euro [2].

LE OSPEDALIZZAZIONI PER INTUSSUSCEZIONE IN SICILIA

Alla luce dell'ampia discussione scientifica in merito all'associazione tra rischio di invaginazione intestinale e vaccinazione, sono state eseguite specifiche valutazioni epidemiologiche sulle ospedalizzazioni dovute a tale condizione patologica in Sicilia. Tra il 2003 e il 2013, utilizzando il codice ICD9 CM 560.0, sono risultati 364 ricoveri per intussuscezione

in bambini di età compresa tra 0 e 60 mesi ed ospedalizzati a livello regionale. Il 68% dei soggetti in studio era di sesso maschile mentre il 32% di sesso femminile.

I casi di intussuscezione nella popolazione in esame hanno interessato principalmente la fascia di età 0-11 mesi (169 casi, 46%), sebbene i due terzi di tali casi siano stati principalmente riscontrati in soggetti in età compresa tra i 6 e gli 11 mesi (Figura 3). Il rischio di intussuscezione è poi scemato gradatamente nelle fasce di età successive.

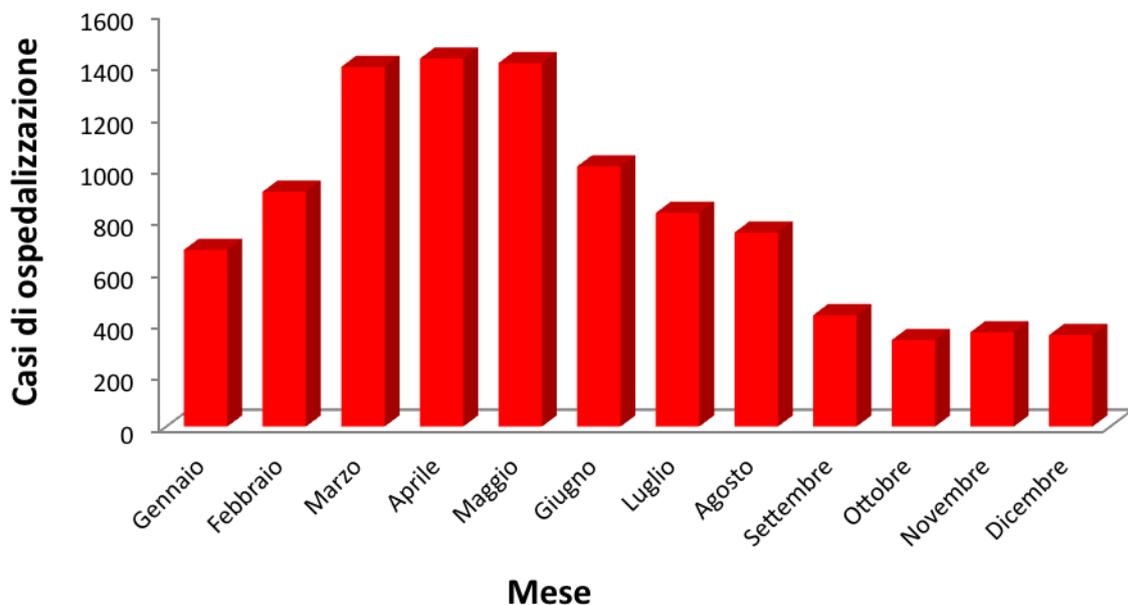
Come mostrato in Figura 4, i casi di ospedalizzazione per intussuscezione hanno avuto un lieve picco nel mese di luglio (11% dei casi) ed un minimo nel mese di marzo (6% dei casi). Da notare come al picco di ospedalizzazioni per GARV non abbia fatto seguito nessun eccesso di ospedalizzazione per intussuscezione, suggerendo una ridotta attribuibilità dei casi stessi alle infezioni naturali da rotavirus.

LA VACCINAZIONE ANTIROTAIVIRUS IN ITALIA

Ad oggi, a livello nazionale la vaccinazione contro i rotavirus viene praticata a "macchia di leopardo", sulla base delle scelte effettuate su

FIGURA 2

ANDAMENTO STAGIONALE DEI CASI DI OSPEDALIZZAZIONE PER GASTROENTERITE DA ROTAVIRUS IN SOGGETTI IN ETÀ 0-5 ANNI (SICILIA, 2003-2013)



base regionale o locale.

Diverse regioni hanno deliberato la vaccinazione contro i rotavirus in base all'offerta a costo agevolato (il cosiddetto co-payment) (Figura 5). Tale modalità prevede

una compartecipazione del cittadino stesso al costo di acquisto del vaccino (seppure al costo del canale ospedaliero).

Alla data di stesura del presente articolo, solo in una regione italiana (Sicilia) ed in alcune

FIGURA 3

CASI DI INTUSSUSCEZIONE NELLE DIVERSE CLASSI DI ETÀ (SICILIA, 2003-2013)

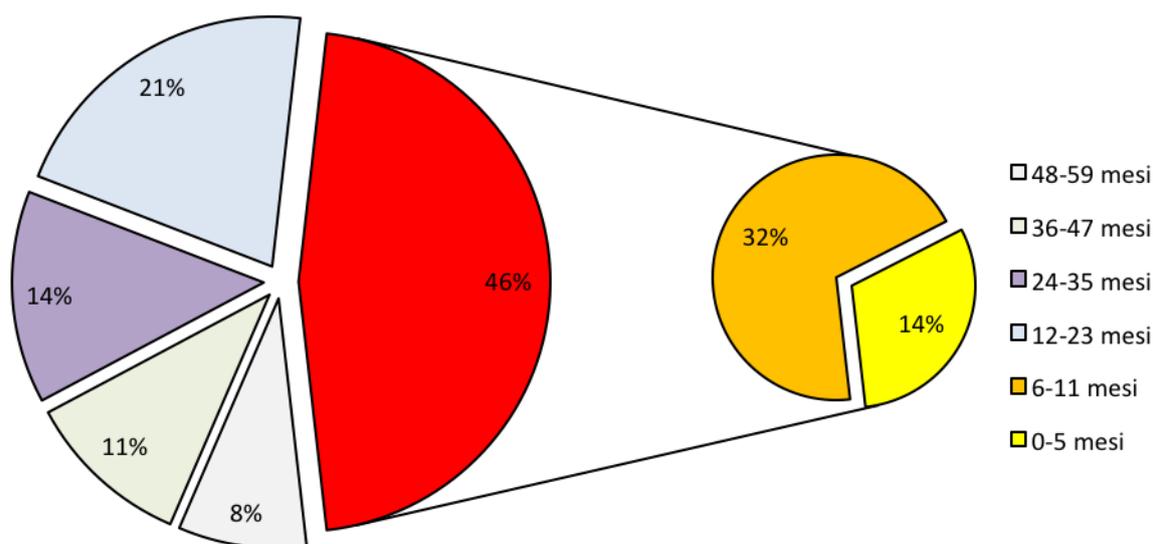


FIGURA 4

ANDAMENTO STAGIONALE DEI CASI DI INTUSSUSCEZIONE E DI GASTROENTERITI DA ROTAVIRUS (SICILIA, 2003-2013)

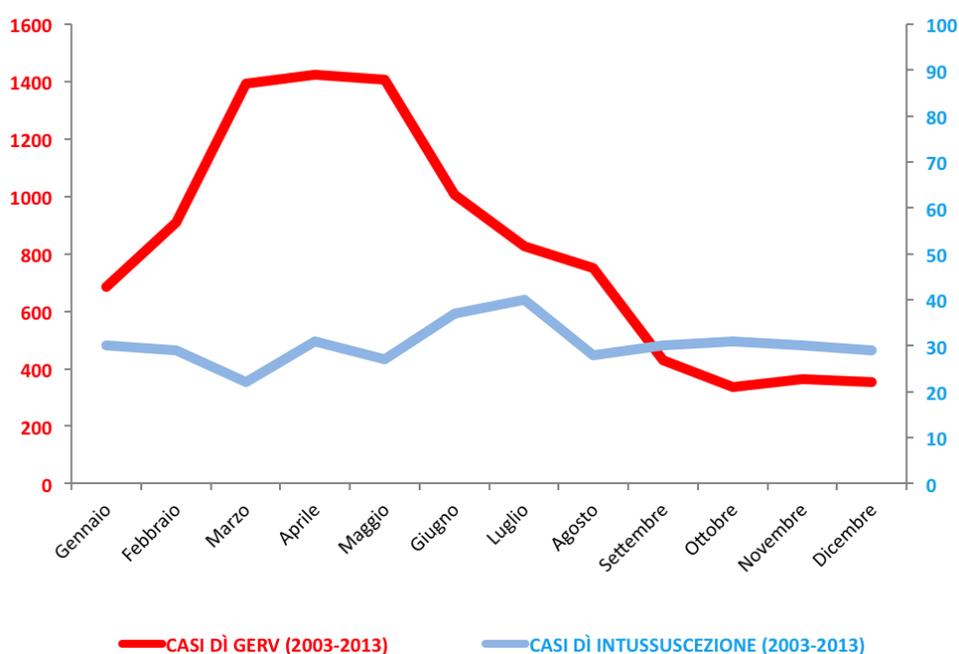
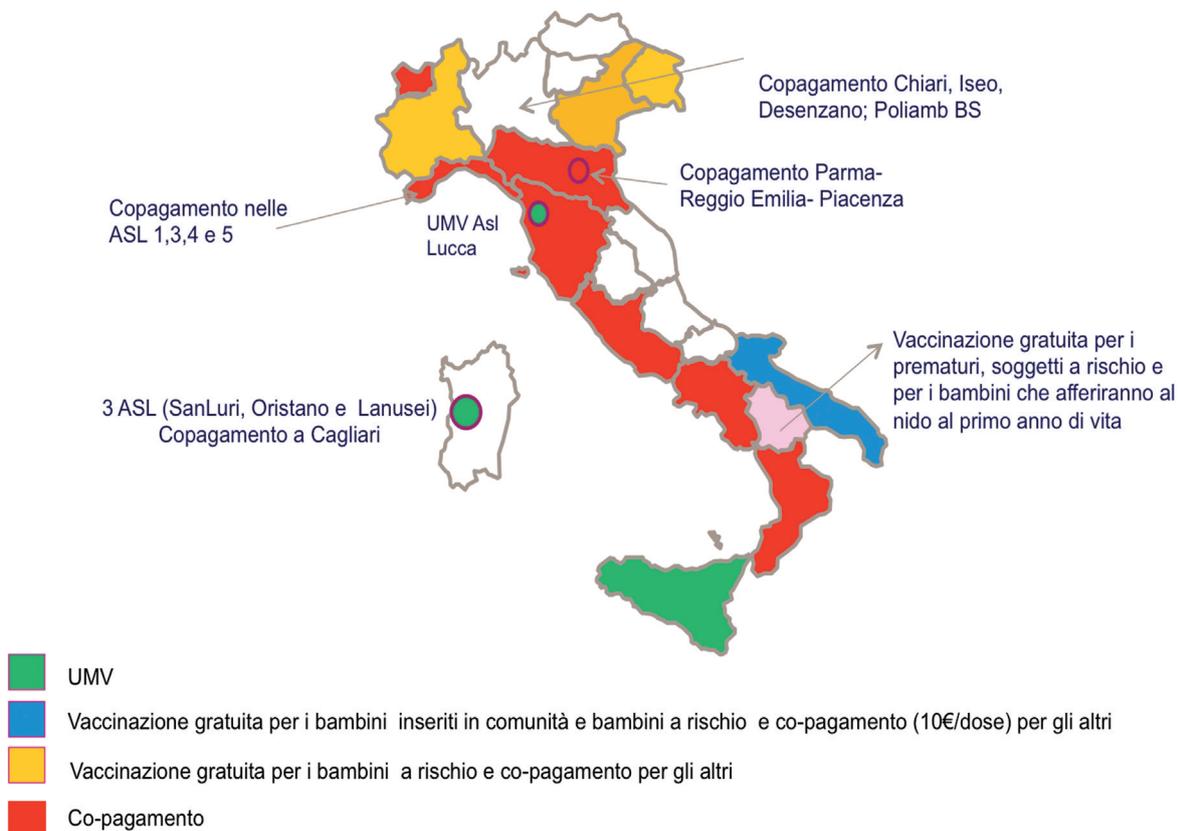


FIGURA 5

INSERIMENTO DELLA VACCINAZIONE ANTIROTAIVIRUS NEI CALENDARI VACCINALI DELLE DIVERSE REGIONI ITALIANE



Aziende Sanitarie (come ad esempio Lucca, Sanluri, Lanusei ed Oristano) la vaccinazione anti-rotavirus viene offerta in forma attiva e gratuita. Bisogna tuttavia notare che, con deliberazione della Giunta Regionale del 20 maggio 2014, la Regione Puglia ha per la prima volta in Italia introdotto la vaccinazione anti-rotavirus per tutti i nuovi nati a un prezzo agevolato di € 10.00/ dose per le famiglie.

Alcune Regioni hanno invece individuato particolari categorie di lattanti che possono maggiormente beneficiare della vaccinazione anti-rotavirus alle quali tale vaccinazione viene offerta gratuitamente (ad esempio Puglia, Piemonte, Lazio).

INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTIROTAIVIRUS IN MODALITÀ DI OFFERTA ATTIVA E GRATUITA: IL PERCORSO DELLA REGIONE SICILIA

La crescente disponibilità di nuove

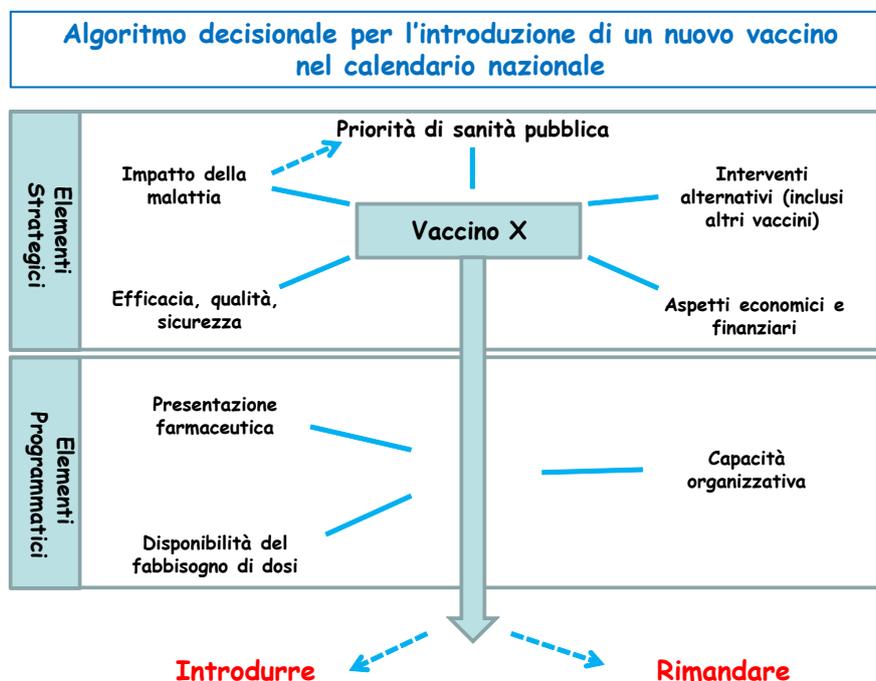
tecnologie vaccinali, pone la necessità di operare delle scelte al fine di razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili e massimizzare i risultati in termini di salute, garantendo alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione.

Il quadro epidemiologico siciliano, esposto nei paragrafi precedenti, ha suggerito la necessità di prendere in considerazione l'inserimento della vaccinazione anti-rotavirus in offerta attiva e gratuita nella Regione Sicilia. La valutazione della vaccinazione anti-rotavirus è stata condotta sulla base di criteri chiari, robusti e condivisi, in grado di guidare i processi decisionali relativi all'introduzione di una vaccinazione nel contesto del Servizio Sanitario Regionale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato nel 2005 un documento che rappresenta un punto di riferimento per i governi in merito alle decisioni da prendere sull'introduzione di nuovi vaccini [3]. L'algoritmo decisionale per l'introduzione di un nuovo

FIGURA 6

ELEMENTI DEL PROCESSO DECISIONALE PER L'INTRODUZIONE DEI VACCINI



vaccino all'interno di un calendario vaccinale prevede un accurato processo di analisi "step by step" che prende in considerazione tutti gli aspetti indispensabili per un'appropriata *health technology assessment*.

L'algoritmo riportato in Figura 6 illustra gli elementi chiave che secondo le Linee Guida OMS devono essere considerati nel processo decisionale. Tali elementi sono suddivisi in due importanti aree di valutazione: le problematiche di politica vaccinale e le questioni di carattere programmatico.

In accordo con quanto proposto dall'OMS, di seguito sono brevemente riprodotte alcune delle considerazioni che hanno portato all'inserimento della vaccinazione antirotavirus nel calendario vaccinale della regione Sicilia.

1. Impatto clinico, sociale, organizzativo ed economico della patologia esaminata: come già accennato le GARV rappresentano la principale causa di gastroenterite diarroica endemica ed epidemica infantile sia nei paesi in via di sviluppo che nei paesi industrializzati [4]. In Italia, si stima che le GARV siano la prima causa di ricovero nei bambini sotto i 5 anni di età (26% del totale

delle gastroenteriti) [5]. In regione Sicilia, si registrano in media ogni anno almeno 900 ricoveri per GARV nella fascia di età 0-5 anni. Alla gravità di questo quadro epidemiologico, si deve aggiungere che il tipico andamento stagionale della GARV, con un picco invernale-primaverile compreso tra Gennaio e Maggio, sovrappone necessità assistenziali dovute ai rotavirus a quelle attribuibili ad altre forme infettive (virus influenzale e virus respiratorio sinciziale su tutti) favorendo sia un sovraffollamento dei reparti di pediatria, sia la congestione del Pronto Soccorso, che la trasmissione nosocomiale dell'infezione, ed incrementando notevolmente la durata media della degenza [6-8].

2. Esistenza di interventi alternativi nel contenimento della patologia: L'elevato impatto epidemiologico della patologia da rotavirus contrasta con l'assoluta mancanza di misure preventive che esulino dalla vaccinazione. Infatti, le comuni misure preventive del lavaggio delle mani e della disinfezione delle superfici

non portano ad una interruzione della trasmissione virale. Mancano dunque efficaci mezzi preventivi di carattere ambientale che permettano di ridurre significativamente la trasmissione del rotavirus.

3. Efficacia del vaccino nel contenere

la patologia: Attualmente sono disponibili 2 vaccini contro i rotavirus: uno monovalente, derivato da un ceppo umano vivo ed attenuato che va somministrato per via orale in 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane; uno pentavalente, costituito da un ceppo riassortante umano bovino contenente gli antigeni G1, G2, G3, G4 e P che va somministrato per via orale in 3 dosi a distanza di almeno 4 settimane. In entrambi i casi esiste un limite temporale per eseguire la vaccinazione, ovvero il ciclo vaccinale si deve concludere entro la 24 o 32 settimana, rispettivamente. L'efficacia di entrambi i vaccini antirotavirus disponibili in commercio (monovalente umano e pentavalente bovino) è stata ripetutamente dimostrata, anche in co-somministrazione con la vaccinazione anti-poliovirus orale (OPV o Sabin), che è ancora quella maggiormente indicata dall'OMS nelle macroregioni non polio free [9-11]. La vaccinazione antirotavirus è fortemente raccomandata negli USA dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sin dal 2009 ed i benefici della sua introduzione sono stati riscontrati sul campo in numerosi Paesi (Austria, Belgio, Francia e ovviamente Stati Uniti) [12-16].

4. Qualità e sicurezza del vaccino per la

popolazione generale: I vaccini, oltre ad una notevole ed evidente efficacia nel ridurre i casi di GARV, hanno un elevato profilo di sicurezza confermato nel 2010 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e di recente evidenziato in uno studio Australiano dove, analizzando entrambi i vaccini in commercio, è stato dimostrato un lieve incremento del rischio di intussuscezione intestinale, a fronte di una notevole riduzione dei casi di GARV [17, 18].

5. Aspetti economico-finanziari dell'introduzione del vaccino: Uno degli aspetti importanti da valutare

nell'introduzione dell'offerta gratuita della vaccinazione universale antirotavirus riguarda la sostenibilità economica e finanziaria del programma di vaccinazione. Valutazioni condotte in Italia [19, 20] hanno fornito una stima d'impatto socio-economico dell'introduzione della vaccinazione universale contro i rotavirus tenendo conto dei costi sanitari diretti della malattia, dei costi indiretti dovuti alla diminuzione di produttività determinata dalla perdita di giornate di lavoro e dei costi intangibili. L'inserimento del programma di immunizzazione produrrebbe un risparmio netto dalla prospettiva sociale [19]. In particolare, l'introduzione della vaccinazione anti-RV comporta benefici clinici ed economici sia a livello nazionale che regionale. L'analisi di impatto sul budget a livello regionale, condotta da Vitale et al., ha evidenziato una diminuzione del numero di ospedalizzazioni dovute alla GARV ed una conseguente riduzione dei costi sanitari, più evidenti nelle regioni con più di 30.000 nati come la Sicilia. In particolare, dall'analisi di impatto sul budget è emerso che in un periodo breve (5 anni) con una copertura del 90% la vaccinazione determina risparmi per il sistema sanitario già a partire dal secondo anno [20].

La parte dell'algoritmo riguardante la disamina dei fattori programmatici riporta elementi che sono già previsti nell'organizzazione del Sistema Sanitario Regionale.

Sulla base della precedenti considerazioni emerse dalla discussione scientifica condotta sulla base dell'algoritmo diffuso dall'OMS, la regione Sicilia ha concluso che la vaccinazione universale anti-rotavirus avrebbe generato consistenti benefici sia clinici che economici e, per tale motivo, la Sicilia è stata la prima regione in Italia ad introdurre nel proprio "Calendario Vaccinale per la vita" la vaccinazione anti-rotavirus con offerta universale attiva e gratuita a tutta la popolazione [21].

Gli obiettivi che la Regione si è proposta con tale vaccinazione possono essere così riassunti:

- proteggere contro le forme moderate/gravi della malattia;
- prevenire le ospedalizzazioni;
- ridurre i costi diretti ed indiretti.

FIGURA 7

DISTRIBUZIONE ANNUA DEI RICOVERI PER GARV TRA I BAMBINI IN ETÀ 0-11 MESI (SICILIA, 2003-2013)

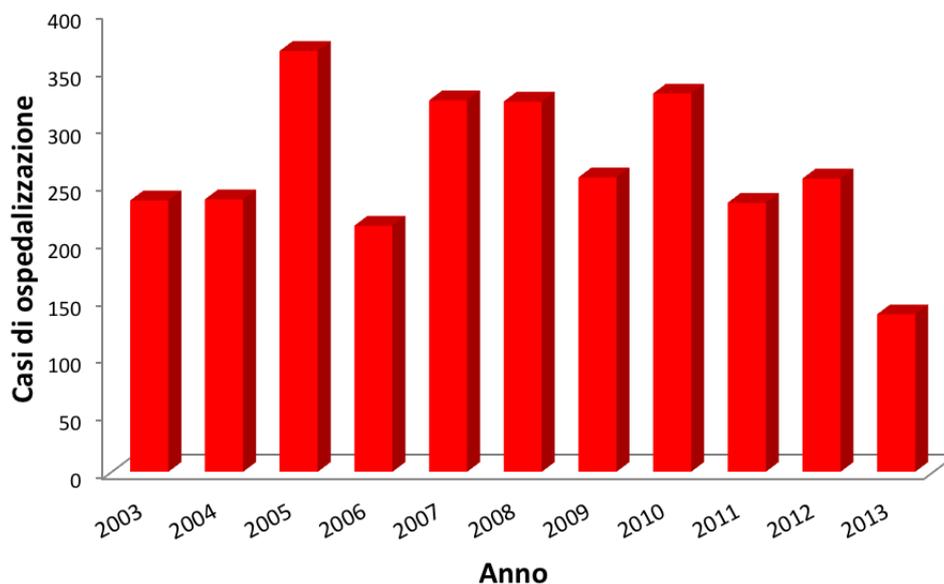
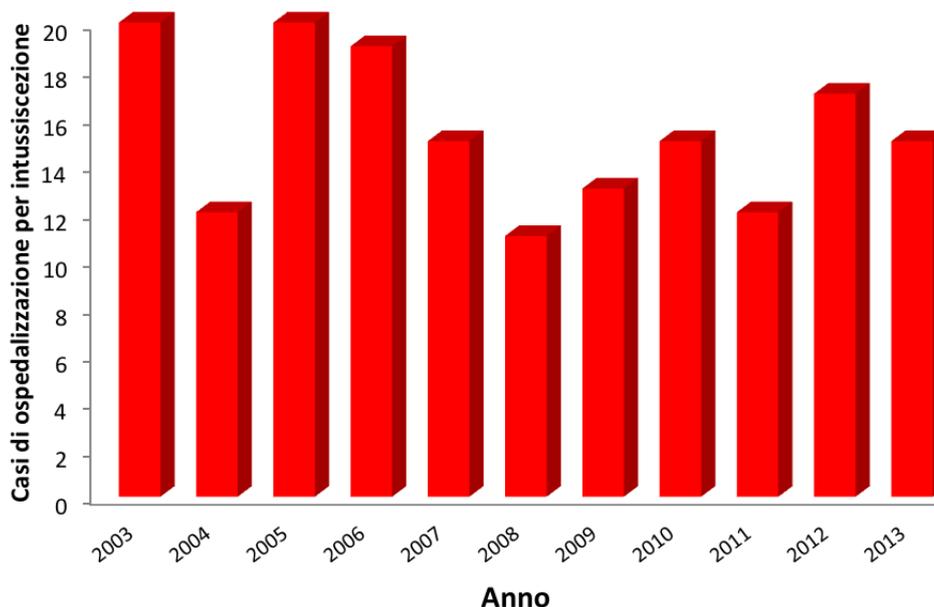


FIGURA 8

CASI DI INTUSSUSCEZIONE IN BAMBINI SICILIANI IN ETÀ 0-11 MESI STRATIFICATI PER ANNO DI RICOVERO (SICILIA, 2003-2013)



LA CAMPAGNA VACCINALE ANTIROTA VIRUS IN SICILIA: COPERTURE, OSPEDALIZZAZIONI PER GARV ED INTUSSUSCEZIONE

Come precedentemente riportato, a partire dal 2013 la Sicilia ha introdotto, prima fra le regioni italiane, la vaccinazione universale,

attiva e gratuita contro la GARV (D.A. 12 maggio 2012) [21]. Il vaccino introdotto è il monovalente umano con schedula a due dosi Rotarix® della GlaxoSmithKline. Durante il 2013 sono state somministrate 29.395 dosi per una copertura vaccinale regionale attestata tra il 30 ed il 40% per la prima dose ed il 25-35% per la seconda dose.

Come già precedentemente mostrato, nel 2013 si è registrata una riduzione dei casi di GARV nei soggetti di età 0-5 anni, passando da una media di 931 casi/anno (2003-2012) ai 569 casi registrati appunto nell'anno di introduzione dell'immunizzazione, con una riduzione di circa il 38,9% dei casi.

Tale percentuale, tuttavia, supera il 50% se consideriamo esclusivamente la classe di età maggiormente interessata dalla vaccinazione (0-11 mesi) che ha visto decrescere il numero di ospedalizzazioni da una media di 277 casi per anno ai 137 registrati nel 2013 (Figura 7). Da notare inoltre che tale decremento è presente tanto nei confronti delle stagioni a più alta incidenza (-62,6% rispetto al 2005) quanto nei confronti di quelle a bassa incidenza (-36% nel 2006).

Allo stesso modo, si è potuto constatare come la vaccinazione antirotavirus nel 2013 si sia accompagnata ad un numero di ospedalizzazioni per intussuscezione che, in soggetti di età compresa tra 0 ed 11 mesi, è stato assolutamente in linea con quanto osservato in epoca prevaccinale (15 casi nel 2013 vs. 15,4 casi /anno osservati in media tra 2003 e 2012) (Figura 8).

CONCLUSIONI

Considerata la documentata efficacia clinica dei vaccini antirotavirus attualmente disponibili e la loro contenuta reattogenicità, l'adozione di una strategia di prevenzione universale per tutti i nuovi nati in Italia potrebbe contribuire significativamente al contenimento dell'incidenza delle GARV, permettendo quindi un notevole risparmio di risorse economiche e sociali da parte sia del SSN che della popolazione generale.

Proprio in quest'ottica si inserisce la scelta lungimirante della regione Sicilia, spesso all'avanguardia nell'aggiornamento dei calendari vaccinali, di introdurre nel nuovo calendario vaccinale per la vita promulgato nel 2012 la vaccinazione universale antirotavirus per tutti i nuovi nati. Tale scelta si è allineata con i Paesi europei che hanno precedentemente introdotto questa vaccinazione in UMV ed anticipa le decisioni assunte sia dal JCVI britannico (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) che dal Comitato per le vaccinazioni tedesco [22, 23].

I dati presentati evidenziano gli importanti risultati ottenuti dalla sanità siciliana in termini preventivi e supportano l'efficacia della vaccinazione nella riduzione significativa dei casi di ospedalizzazione per GARV in assenza di incrementi di rischio di intussuscezione.

Bibliografia

- [1] Giambi C, Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML. Le gastroenteriti da rotavirus. Editoriale su Epicentro disponibile su http://www.epicentro.iss.it/problemi/rotavirus/pdf/rotavirus_gastroenteriti.pdf. Ultimo accesso 20-02-2014.
- [2] Amodio E, Cracchiolo M, Maida C, Sciuto V, Tramuto F, Marchetti F, Vitale F. Analisi dei ricoveri per gastroenterite acuta da rotavirus in età pediatrica nella regione Sicilia. 70° Congresso Italiano di pediatria, Palermo, 11-14 giugno 2014.
- [3] World Health Organization. Vaccin Introduction Guidelines - Adding a vaccine to a national immunization programme - decision and implementation. 2005 Disponibile presso http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.18.pdf.
- [4] Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003;81(3):197-204.
- [5] Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, Giaquinto C, Grimprel E. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1) Suppl: S12-21.
- [6] Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis.* 1996 Sep;174 Suppl 1:S12-8.
- [7] Marocco A, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, Marchetti F, Ruggeri FM, Titone L, Tozzi AE, Vitali Rosati G, Zotti C, Franco E. Hospitalisation associated with Rotavirus gastroenteritis in Italy, 2001-2003, evaluated by means of ICD9-CM diagnostic codes. *Ig Sanita Pubbl* 2006 Mar-Apr;62(2):215-44.
- [8] Verhagen P, Moore D, Manges A, Quach C. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in a Canadian paediatric hospital: incidence, disease burden and patients affected. *J Hosp Infect.* 2011 Sep;79(1):59-63.

- [9] O'Ryan M. Rotarix (RIX4414): an oral human rotavirus vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2007 Feb;6(1):11-9.
- [10] Steele AD, De Vos B, Tumbo J, Reynders J, Scholtz F, Bos P, de Beer MC, Van der Merwe CF, Delem A. Co-administration study in South African infants of a live attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. *Vaccine* 2010 Sep 7;28(39):6542-8.
- [11] Breiman RF, Zaman K, Armah G, Sow SO, Anh DD, Victor JC, Hille D, Ciarlet M, Neuzil KM. Analyses of health outcomes from the 5 sites participating in the Africa and Asia clinical efficacy trials of the oral pentavalent rotavirus vaccine.
- [12] Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009 Feb 6; 58(RR-2):1-25.
- [13] Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, Vecsei A, Kollaritsch H. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011 Mar 24;29(15):2791-6.
- [14] Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):e120-5.
- [15] Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperrière N, Abalea L, Poulhazan E, Jossens A, Auzanneau L, Tran A, Payan C, Jay N, de Parscau L, Oger E; IVANHOE investigators. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine* 2011 May 12;29(21):3753-9.
- [16] Cortes JE, Curns AT, Tate JE, Cortese MM, Patel MM, Zhou F, Parashar UD. Rotavirus vaccine and health care utilization for diarrhea in U.S. children. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1108-17.
- [17] WHO. Statement on Rotarix and Rotateq vaccines and intussusceptions. September 2010. Da: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/rotavirus/rotarix_and_rotateq/intussusception_sep2010/en/.
- [18] Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, Bines J, McIntyre PB. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov;57(10):1427-34.
- [19] Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine*. 2009 Jun 12; 27(29):3904-11.
- [20] Vitale F, Barbieri M, Dirodi B, Vitali Rosati G, Franco E. A full economic evaluation of extensive vaccination against rotavirus with RIX4414 vaccine at National and Regional level in Italy. *Ann Ig*. 2013 Jan-Feb;25(1):43-56.
- [21] *Gazzetta Ufficiale della Regione Sicilia (GURS)* del 08/06/2012.
- [22] Marlow R, Finn A. Introduction of immunisation against rotavirus in the UK. *Prescriber* 2013. Volume 24 (3), 6-8. Da: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1008/pdf>.
- [23] Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO). Recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. Da: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/Rotavirus-Impfung/BGBL_56_2013.pdf;jsessionid=12DBCDA365D874EDC D7B335B2FCD5065.2_cid390?_blob=publicationFile



POLITICHE DI PREVENZIONE VACCINALE ANTI-ROTAVIRUS E RELATIVO IMPATTO IN EUROPA

Rosaria Silvestri

Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

Prima dell'implementazione della vaccinazione nei Paesi europei, erano stati stimati quasi 3,6 milioni di episodi di Gastroenterite Acuta da Rotavirus (GARV), più di 87.000 ricoveri e 700.000 visite ambulatoriali [1].

A livello europeo, il peso maggiore della GARV è determinato dal numero di visite mediche e ricoveri e dalle infezioni nosocomiali causati dal RV [2,3] mentre la mortalità, come per tutti i paesi industrializzati è bassa (circa 200-250 decessi l'anno tra i bambini di età inferiore ai 5 anni) [4].

Le società scientifiche ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) e ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) hanno raccomandato l'introduzione della vaccinazione universale di massa anti-rotavirus (di seguito RV) a tutti neonati in Europa [5]. Le motivazioni alla base di tale raccomandazione sono state dettate da ragioni diverse:

1. il RV colpisce maggiormente i bambini sotto i 5 anni e non ci sono fattori di rischio predittivi della progressione della malattia verso la forma grave (con grave disidratazione) che consenta di creare un programma di prevenzione specifico per determinate categorie di rischio [6,7];
2. il miglioramento dell'igiene delle mani e dei servizi igienico-sanitari ha scarsa efficacia nel prevenire la malattia [8,9] e altre misure di difesa della GARV (ad esempio l'immunizzazione passiva, i probiotici) hanno limitata efficacia a lungo termine e non sono adatti per l'uso su vasta scala [10];
3. in Europa, malgrado l'alta diffusione di soluzioni reidratanti per via orale e l'assistenza medica per i neonati con

GARV, il RV presenta un alto livello di morbilità, con almeno 87.000 bambini ricoverati ogni anno a causa di gravi forme di GARV in 25 Paesi europei [11,12];

4. anche se raramente, si verificano ancora decessi da GARV in bambini precedentemente sani. Queste decessi non sono accettabili considerato l'alto livello europeo di assistenza sanitaria [11];
5. infine, l'infezione da RV protegge clinicamente e significativamente da futuri episodi di GARV [13,14,15];
6. la vaccinazione nelle prime settimane di vita, prima che possa verificarsi un'infezione da RV, dovrebbe quindi impedire la maggior parte dei casi gravi della malattia e le sequele in bambini sani.

L'OMS ha emanato nel 2009 una raccomandazione affinché il vaccino anti-RV venga incluso nei programmi vaccinali di tutti i Paesi [16].

Sono state, inoltre, emanate linee guida per la vaccinazione contro il RV specifiche per i singoli Paesi o per la regione per cui sono stati sviluppati [17].

Alla luce dell'inserimento della vaccinazione (seppur solo in alcuni Paesi) la dimensione epidemiologica in tutta Europa della GARV presenta il 56% dei ricoveri e il 32% degli accessi al pronto soccorso per i bambini di età inferiore ai 5 anni [18] oltre ad essere la GARV una delle principali cause di infezione nosocomiale infantile [19,20]; è stato, infatti, stimato che un quinto dei bambini ospedalizzati rischia l'infezione da RV durante il periodo di degenza ospedaliera [21].

In Europa, il carico della malattia è notevole, con ampio utilizzo di risorse e conseguenze tali che giustificano la necessità di

una vaccinazione. L'alta incidenza di infezioni da Rotavirus in Europa causa un sostanziale carico economico che include risorse mediche e costi sociali [22,23,24].

La perdita di produttività dovuta all'assenza da lavoro dei genitori o i costi indiretti sono gli oneri principali non rimborsati dai sistemi sanitari e risultano essere la maggioranza dei costi totali [23]. Inoltre, il picco della malattia si verifica in inverno quando vi è un'alta diffusione di altre infezioni virali come quelle causate dal virus respiratorio sinciziale e da quello dell'influenza. Di conseguenza, si verificano frequentemente congestioni dei pronto soccorsi e problemi legati alla mancanza di posti letto per i ricoveri ospedalieri. Mediamente in Europa, per tali infezioni, la degenza media per un bambino di età inferiore sotto i 5 anni è compresa tra 2.5 e 5 giorni [23].

Al fine di verificare la sostenibilità economica della vaccinazione, sono state condotte alcune analisi di costo-efficacia in Belgio, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Spagna e UK -in cui si sono confrontati costi e benefici della non vaccinazione con la vaccinazione anti-rotavirus [25-31].

Tali analisi hanno presentato risultati variabili e tale variabilità è in parte attribuibile a ipotesi adoperate nei modelli, come il prezzo del vaccino ad esempio.

Nella seconda metà del 2006, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha autorizzato due vaccini contro le infezioni da RV: Rotarix® e Rotateq®.

L'Austria è stato il primo paese europeo a implementare il programma di vaccinazione di massa contro il RV, seguito da Belgio e Lussemburgo.

Alla data di febbraio 2014 la vaccinazione universale risulta introdotta in Belgio, Lussemburgo, Austria, Finlandia, Grecia, Norvegia e UK [32].

Altri Paesi hanno espresso parere favorevole e stanno per inserire questa vaccinazione nei loro programmi.

AUSTRIA

In Austria la vaccinazione universale contro il RV è stata raccomandata nel 2006 e il vaccino è stato fornito gratuitamente dal mese di luglio del 2007.

La copertura vaccinale è stata del 72% nel 2007 e dell' 87 % nel 2008.

Entro 18 mesi, il programma di vaccinazione

universale di massa contro il RV ha portato ad una sostanziale diminuzione dei tassi di ospedalizzazione per GARV [33].

Uno studio ha affermato che in Austria l'effectiveness contro le gastroenteriti da RV che causano ospedalizzazione è di 60,6% - 97,5 % (a seconda dei tassi di vaccinazione) in bambini di età compresa tra 90 giorni e 20 mesi [34]. Si è osservato che nella coorte di bambini di età inferiore ai 90 giorni vaccinati nel 2008 e nel 2009, il numero di ospedalizzazioni è diminuito rispettivamente del 50% e del 47%, comparato al periodo 2001-2005.

Nella coorte di bambini tra i 90 giorni e i 15 mesi di vita si è osservata, invece, una diminuzione dell'87% e del 79% delle ospedalizzazioni, rispettivamente, nel 2008 e nel 2009.

Tra i bambini di età compresa tra i 32 e i 60 mesi non vaccinati (per superamento dell'età prevista per la vaccinazione), si è osservata nel 2009 una riduzione del 22% delle ospedalizzazioni da RV rispetto all'epoca pre-vaccino [35]. Gli autori interpretano questo risultato come indicativo della herd-immunity. In Austria, quindi, la vaccinazione ha determinato una riduzione dei casi di ospedalizzazione sia nella coorte vaccinata che in quella dei bambini non vaccinati per motivi di età.

Nel monitoraggio degli effetti avversi post-vaccinazione è stato rilevato che tra il 2009 e il 2010 sono stati segnalati 9 casi di reazioni avverse alla vaccinazione (piressia, sonnolenza, petecchie, rash cutaneo, reazioni allergiche) che sono stati risolti. Dopo la vaccinazione, inoltre, non sono stati segnalati casi di morte, intussuscezione o sindrome di Kawasaki [36].

BELGIO

Nell'ottobre del 2006, il Belgian Superior Health Council (SHC), organo consultivo scientifico del Ministero della Salute, ha raccomandato di:

- Offrire la vaccinazione anti-RV a tutti i bambini di età inferiore ai 6 mesi
- Iniziare il programma di sorveglianza dei ceppi di RV Belgio
- Studiare i tipi di infezioni correlate al RV, specialmente i casi che richiedono ospedalizzazione.

La vaccinazione anti-RV è stata introdotta nel Gennaio 2007 nel calendario vaccinale [37,38]. I livelli di copertura sono superiori all' 85% [39]. In Belgio, è stato stimato che

nel periodo 2000-2006 la gastroenterite da RV abbia causato in media 5.674 ricoveri ospedalieri (comprese le infezioni nosocomiali) e 26 772 visite ambulatoriali (comprese le visite ai medici di medicina generale e pediatri) nei bambini sotto i 7 anni [40].

Dati epidemiologici indicano che i ricoveri ospedalieri da GARV nei bambini da 2 a 24 mesi di età sono stati drasticamente ridotti del 65% nel primo anno in cui si è implementata la vaccinazione e del 83 % nel secondo anno. Nei bambini di due mesi di età le riduzioni sono risultate del 50% il primo anno e del 64% il secondo anno, mentre nei bambini sopra i 24 mesi si è osservata una riduzione in percentuale rispettivamente del 20% e del 64% [41].

Tali riduzioni sono risultate direttamente proporzionali al tasso di copertura vaccinale crescente [42]. Nei primi due anni di vaccinazione anti-rotavirus in Belgio, è stato osservato inoltre anche un rapido e sostanziale calo dei casi di RV confermati in laboratorio, pari a l'80% nei bambini di età inferiore a un anno, parallelamente ad un rapido aumento del tasso di copertura del vaccino [43,44].

Un potenziale effetto di herd immunity è stato osservato in uno studio condotto su bambini ricoverati in ospedale in Belgio. Nella stagione 2006-2007, una apparente riduzione del numero di bambini con gastroenterite da RV è stata osservata in uno studio condotto su bambini ricoverati in ospedale di tutte le fasce di età, non solo nei bambini di età inferiore a 1 anno. Tuttavia, tale potenziale effetto di herd immunity non è stato osservato nelle stagioni 2007-2008 e 2008-2009, probabilmente a seguito di una diminuzione del campione complessivo a seguito dell'impatto positivo della vaccinazione [39].

FINLANDIA

In Finlandia la vaccinazione anti-RV è stata introdotta nel Settembre 2009 [45] nel programma di vaccinazione nazionale dopo aver soddisfatto i quattro criteri chiave per l'inserimento della vaccinazione nel piano nazionale (valutati dal Finnish National Institute of Health and Welfare (THL) and National Advisory Boards of Vaccination and Infectious Diseases) relativi al carico della malattia, al grado di sicurezza e di efficacia del vaccino e infine alla valutazione economica di costo-efficacia in base alla quale la vaccinazione deve avere un appropriato rapporto costo-efficacia

per giustificare la spesa della campagna vaccinale da parte dello Stato [46].

In Finlandia, c'è in generale un'alta adesione alle vaccinazioni. Nel 2011 la copertura del vaccino anti-RV è stata del 96%, simile agli altri vaccini inclusi nel piano nazionale di prevenzione [47].

L'introduzione della vaccinazione anti-RV in Finlandia ha ridotto drasticamente i casi di GARV del 93% nei bambini della coorte vaccinabile e del 72% in quelli che avevano superato l'età per sottoporsi alla vaccinazione. Nel 2009-2011 si è osservato, rispetto al periodo precedente alla introduzione della vaccinazione, che i ricoveri per GARV sono stati ridotti del 76 % mentre le visite cliniche ambulatoriali sono diminuite del 81 %. [48].

REGNO UNITO

Il vaccino anti-rotavirus è stato introdotto nel programma di vaccinazione del Regno Unito il 1 Luglio 2013 (DH and Public Health England, 2013). Già nel 2008 il Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) si era espresso a favore di tale vaccinazione. Secondo il JCVI, infatti, i vaccini anti-RV presentano un profilo favorevole di efficacia e sicurezza e ridurrebbero l'onere della malattia nella popolazione del Regno Unito. E' stato infatti stimato che il RV causa annualmente nel Regno Unito e nel Galles 14.300 ospedalizzazioni, 29.700 accessi al pronto soccorso e dai 90.600 ai 133.400 visite mediche. Tuttavia, il JCVI nelle valutazioni fatte nel 2009 e nel 2011 ha affermato che la vaccinazione universale anti-RV nel Regno Unito, sulla base di valutazioni farmaco economiche del rapporto incrementale costo-efficacia [1,49,50,51], sarebbe conveniente solo se i prezzi del vaccino fossero nettamente inferiori a quelli indicati nello studio [52,53].

GERMANIA

Ad Agosto 2013, l'organo consultivo tedesco sulle vaccinazioni (STIKO) ha raccomandato la vaccinazione nei bambini di età inferiore ai 6 mesi con l'obiettivo principale di prevenire le forme gravi di GARV che richiedono trattamento ospedaliero. Si stima che ogni anno in Germania siano circa 20.000 i ricoveri di bambini affetti da tale patologia.

Alla base della raccomandazione vi sono

gli studi di efficacia vaccinale, l'impatto dei casi di GARV che richiedono ospedalizzazione. Analogamente al Regno Unito, anche in Germania i risultati della valutazione di costo-efficacia della vaccinazione anti-rotavirus non sono costo-effectiveness.

Considerato, però, il gran numero di casi di infezioni da RV e di bambini ospedalizzati per questa infezioni, STIKO ha raccomandato tale vaccinazione supportato dalla motivazione che la significativa riduzione prevista del carico è di alto valore per la sanità pubblica in Germania [54].

La vaccinazione è rimborsata dalla cassa malattia (Krankenkassen) dal 20 dicembre del 2013.

FRANCIA

Nel febbraio 2014 l'Alto Consiglio Superiore di Sanità Pubblica francese ha emanato la raccomandazione [55] verso la vaccinazione anti-RV la cui valutazione è stata supportata dalle seguenti considerazioni:

- è stato stimato l'onere della GARV nel periodo 1999-2012 sulla base dei dati di sorveglianza rilevati dalla Rete Sentinella. Secondo tale sistema di sorveglianza ogni anno nei bambini di età inferiore ai 3 anni la GARV porta a 155.000 consulti medici, 30.000 accessi al Pronto Soccorso e 14.000 ricoveri ospedalieri. Il numero di decessi più alto e più basso che si è riscontrato è stato rispettivamente pari a 7.6 e 17.3 per anno. Una diminuzione significativa del numero di morti (stimata pari al 7.8% annuo) è stata osservata nel periodo 1999-2010 e potrebbe essere giustificata da un miglior trattamento della GARV e/o dalla vaccinazione nei neonati (la cui copertura è stata stimata

pari a 7-9% all'anno)

- è stato considerato l'impatto della vaccinazione contro la GARV nei Paesi che hanno introdotto la vaccinazione in offerta attiva, sulla base dei risultati ottenuti da una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2013
- la vaccinazione protegge attraverso gli effetti di herd immunity anche le persone che non sono ammissibili alla vaccinazione (bambini, adolescenti, adulti)
- durante la stagione invernale la concomitante circolazione di altre infezioni infantili mette ulteriore pressione sui servizi sanitari costringendo i reparti pediatrici a far fronte a un aumento significativo del numero di visite mediche e ricoveri

Oltre a quelli elencati, la vaccinazione anti-rotavirus è presente in offerta attiva in Lussemburgo [56] in cui dopo la raccomandazione del Conseil Supérieur d'Hygiène del novembre 2006 il Ministero della Salute ha inserito la vaccinazione anti-RV nel calendario vaccinale.

CONCLUSIONI

A 7 anni dall'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus in Europa, lo stato della vaccinazione rimane specifica per ogni Paese. Alla data di febbraio 2014, otto Paesi europei risultano aver introdotto la vaccinazione anti-rotavirus universale, mentre altri la raccomandano o sono prossimi ad attuarla [32].

La UMV da Rotavirus ha drasticamente ridotto, dove attuata, l'onere della GARV acuta [57]. Si è osservata una marcata riduzione dei ricoveri ospedalieri della GARV dovuti sia alle conseguenze dirette di protezione vaccinale, sia agli effetti indiretti da herd-immunity.

Bibliografia

- [1] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-S11
- [2] Shaw AR. The rotavirus vaccine saga. *Annu Rev Med* 2006;57:167-80.
- [3] Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl.):S12-21

- [4] Parashar, Umesh D*; Glass, Roger I, Rotavirus Vaccination in Europe: The Time Has Finally Arrived, *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2008;46: S21-S23
- [5] Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 (suppl 2):S38-48
- [6] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72
- [7] Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1123-31
- [8] Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-45
- [9] Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH, et al. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. *Am J Epidemiol* 1989;129:785-99
- [10] Mrukowicz J, Szajewska H, Vesikari T. Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 (Suppl 2):S32-S7
- [11] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-S11
- [12] Meszner Z, Banyai K, Pazdiora P, et al. Retrospective analysis of childhood viral gastroenteritis in seven countries in Central and Eastern Europe (CEE). Paper presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain; May 18-20, 2005
- [13] Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8
- [14] Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, et al. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis* 1991;164:277-83
- [15] Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000;182:1602-9
- [16] World Health Organization Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:533-40
- [17] Rodrigo C, Salman N, Tatochenko V, Mészner Z, Giaquinto C., Recommendations for rotavirus vaccination: A worldwide perspective, *Vaccine*. 2010 Jul 12;28(31):5100-8
- [18] Forster J, Guarino A, Perez N, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009;123:e393-400
- [19] Thuret A, Patural H, Berthelot P, et al. Prospective follow-up of hospital-acquired diarrhoea in 28 paediatric wards of the south-east part of France during a winter season. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:131-7
- [20] Gelber SE, Ratner AJ. Hospital-acquired viral pathogens in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2002;26:346-56
- [21] Pediatric ROTavirus European CommitTEE (PROTECT) The pediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134:908-16.
- [22] Bouzón-Alejandro M, Redondo-Collazo L, Sánchez-Lastres JM, Martínón-Torres N, Martínón-Sánchez JM, Martínón-Torres F, and the ROTACOST research team. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study. *BMC Pediatr* 2011; 11: 81.
- [23] Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M, for the REVEAL Study Group. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 (suppl 1): S36-44.
- [24] Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (suppl 1): 48-55
- [25] Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19322.
- [26] Plosker GL. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™): a pharmacoeconomic review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developing countries. *Pharmacoeconomics* 2011;29: 989-1009.
- [27] Rozenbaum MH, Mangen MJ, Giaquinto C, Wilschut JC, Hak E, Postma MJ, for the Consensus Group on Dutch Rotavirus Vaccination (CoRoVa-Group). Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health* 2011; 11: 462.
- [28] Tilson L, Jit M, Schmitz S, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination in reducing rotavirus gastroenteritis in Ireland. *Vaccine* 2011; 29: 7463-73.
- [29] Jit M, Mangen MJ, Melliez H, et al. An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". *Vaccine* 2010; 28: 7457-59.
- [30] Pérez-Rubio A, Luquero FJ, Bouza JME. Socio-economic modeling of rotavirus vaccination in Castilla y León, Spain. *Infez Med* 2011;3: 116-75.
- [31] Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, Gray J, Mugford

- M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 44-55.
- [32] Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, Vesikari T. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers *Lancet Infect Dis* 2014;14:416-25
- [33] Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, Zwazl I, Schmidle-Loss B, Vécsei A, Kundi M. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria *Vaccine*. 2013 May 31;31(24):2686-91
- [34] Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):319-23
- [35] Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011;29(15):2791-6
- [36] Paulke-Korinek M., Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine* 2013;31(24):2686-2691
- [37] Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, Van Herck K *Vaccine*. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. 2011;29(29-30):4698-703
- [38] Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30;1 (Suppl):S21-S4
- [39] Zeller M, Rahmana M, Heylena E, De Costera S, De Vosa S, Arijis I, Novoa L, Verstappena N, Van Ransta M, Matthijssensa J. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium *Vaccine* 28 (2010) 7507-7513
- [40] Bilcke J, Van Damme P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Beutels P. The health and economic burden of rotavirus disease in Belgium. *Eur J Pediatrics* 2008;167:1409-19
- [41] Raes, M, Strens D, Vergison A, Reduction in Pediatric Rotavirus-related Hospitalizations After Universal Rotavirus Vaccination in Belgium, *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):120-125
- [42] Raes M, Verjans MP, Mewis A. Rotavirus gastroenteritis after launching rotavirus vaccines: epidemiological data from a regional hospital in Belgium. Nice, France: ESPID; 2010
- [43] Hanquet G, Ducoffre G, Vergison A, Neels P, Sabbe M, Van Damme P, Van Herck K Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium *Vaccine* 2011;29(29-30):4698-703
- [44] Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarró M, Heylen E, Zeller M, Azou M, Capiu H, De Koster J, Maernoudt AS, Raes M, Verdonck L, Verghote M, Vergison A, Matthijssens J, Van Ranst M, Van Damme P; RotaBel Study Group. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ* 2012;345:4752
- [45] Nohynek H, Salo H, Renko M, Leino T. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in September 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(35). Pii:19322
- [46] Nohynek H. The Finnish decision-making process to recommend a new vaccine: From vaccine research to vaccination policy. *Eur J Publ Health*. 2008;16(4):275-280.
- [47] Hemming M, Vesikari T. Detection of Rotateq® Vaccine-Derived Double Reassortant Rotavirus in a 7-Year-Old Child with Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 (epub ahead of print)
- [48] Hemming M, Rasanen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr* 2013;172:739-746
- [49] Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gomara M, Gray J, Mugford M. Exploring the cost effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008;136(1): 44-55.
- [50] Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine* 2007;25:3971-9
- [51] Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdan Y, Blicke J, Salo H, Edmunds W.J., Beutels P. An update to "The cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe". *Vaccine* 2010;28(47):7457-9
- [52] JCVI. JCVI statements on rotavirus vaccine. 2009
- [53] Atkins KE, Shim E, Carroll S, Quilici S, Galvani AP The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2012;30(48):6766-6776.
- [54] Koch J, Wiese-Posselt M., Renschmidt. Background paper to the recommendation for routine rotavirus vaccination of infants in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:957-984
- [55] http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20131229_vaccnourrissongastrorotavirus.pdf
- [56] Kudjavu Y, Le´vy-Bruhl D, Celentano LP, et al. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunization schedules in the EU-preliminary result so faVENICESurvey. *Euro Surveill* 2007;12:E070426.1.
- [57] Giaquinto C, Jackson AE, Vesikari T. Report of the second European expert meeting on rotavirus vaccination. *Vaccine* 2012;30:2237-44)

IL VACCINO ANTI-ROTAVIRUS: RACCOMANDAZIONI, MODALITÀ DI GESTIONE E PROPOSTE PER L'OFFERTA VACCINALE

Emanuela Lovato, Silvio Capizzi, Agostino Mancuso, Maria Lucia Specchia

SUMMARY

Secondo le ultime raccomandazioni della World Health Organization, i vaccini anti-rotavirus dovrebbero essere inclusi in tutti i programmi di immunizzazione delle nazioni, specialmente nei Paesi con un alto tasso di mortalità da gastroenteriti da rotavirus come il Sud-Est asiatico e l'Africa sub-sahariana. L'utilizzo della vaccinazione anti-rotavirus dovrebbe altresì essere parte di una più completa strategia per controllare la malattia diarroica, insieme ad altri provvedimenti di igiene e sanità pubblica, reidratazione, allattamento materno. I piani per l'introduzione di vaccini contro il rotavirus dovrebbero considerare una serie di aspetti, quali l'epidemiologia della malattia per età, l'impatto di sanità pubblica, una stima dei potenziali rischi, valutazioni di costo-efficacia, accessibilità del vaccino, impatto finanziario e operativo sul sistema di erogazione. L'introduzione del vaccino anti-rotavirus dovrebbe inoltre essere accompagnata da misure per garantire un'alta copertura vaccinale e la somministrazione tempestiva di ogni dose in base all'età consigliata.

La European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID) e la European Society for Paediatric Gastroenterology, Haepatology and Nutrition (ESPGHAN) raccomandano la vaccinazione anti-rotavirus a tutti i neonati sani in Europa (alto livello delle evidenze, beneficio netto, raccomandazione di grado 1A) con uno dei due vaccini licenziati dalla European Medicines Agency in Europa (Rotarix™ o RotaTeq™), entrambi vaccini mucosali a somministrazione orale caratterizzati da alta efficacia e buon profilo di sicurezza. Rotarix™ è un vaccino vivo monovalente, derivato dal più

frequente ceppo di rotavirus umano, il G1P8, attenuato attraverso una serie di passaggi in coltura. Rotateq™ è un vaccino vivo attenuato pentavalente, derivato da un ceppo bovino (WC-3) sottoposto al riassortimento con segmenti di RNA provenienti dai rotavirus umani. Il ciclo completo di vaccinazione prevede 2 dosi con Rotarix™ e 3 con Rotateq™, somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età e il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16ª settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età. Rotarix e Rotateq possono essere somministrati ai neonati prematuri con la medesima posologia e alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine. Entrambi i vaccini sono pronti all'uso e pertanto non necessitano di ricostituzione o diluizione e devono essere somministrati oralmente senza mescolarli con nessun altro vaccino o soluzione. Quando una tipologia di vaccino viene somministrato al bambino come prima dose, si raccomanda che venga somministrato lo stesso vaccino (e non un altro vaccino anti-rotavirus) anche come dose/i successiva/e.

Per quanto riguarda il contesto italiano, la Commissione Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)/Società Italiana di Pediatria (SIP) sottolinea la necessità di introdurre la vaccinazione contro il rotavirus e promuovere la sua offerta attiva nei tempi più brevi, compatibilmente con le altre priorità nelle strategie vaccinali sul territorio nazionale, nonché quella di promuovere le iniziative più efficaci per rendere accessibile la vaccinazione ai bambini dei Paesi poveri. Analoga risulta essere l'opinione della Società Italiana di Igiene,

Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SitI) che, in collaborazione con la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e con la SIP stessa, ha riportato la vaccinazione anti-RV nel recente aggiornamento del Calendario Vaccinale per la Vita. Ad oggi, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 non fa riferimento specifico alla vaccinazione anti-rotavirus e, dagli ultimi dati disponibili, il quadro italiano risulta essere alquanto frammentario, caratterizzato da una disomogeneità determinata dalla presenza di un gran numero regioni in cui la vaccinazione non è prevista. Alla luce delle raccomandazioni disponibili ed a partire dal calendario vaccinale completo, la somministrazione di Rotarix™ potrebbe avvenire contestualmente alla vaccinazione esavalente (DTPa, IPV, EpB, Hib) al terzo e al quinto mese d'età. Rispettando le indicazioni sui tempi di somministrazione, tale schedula, aggiungerebbe una serie di vantaggi di tipo logistico/economico, derivanti dal fatto che entrambe le somministrazioni avverrebbero contemporaneamente alle vaccinazioni tradizionali, senza comportare disagi per i genitori/caregiver, né la necessità di sedute aggiuntive per gli operatori. I Sistemi Sanitari Regionali, cui è demandata nel nostro Paese la responsabilità in ambito di processi vaccinali, devono farsi garanti di standard di qualità omogenei in qualsiasi articolazione del processo di vaccinazione. Il perseguimento di modelli organizzativi basati su logiche di rete e sulla definizione di standard e sistemi di misurazione e valutazione è pertanto auspicabile in quanto presupposto basilare per il miglioramento continuo della qualità dei processi assistenziali e per il successo dei programmi vaccinali.

LE RACCOMANDAZIONI PER LA VACCINAZIONE

Le ultime raccomandazioni della World Health Organization (WHO) in merito alla vaccinazione anti-rotavirus sono state diffuse nel mese di gennaio 2013 [1].

Per tutti gli interventi di immunizzazione su larga scala, la WHO prevede che vengano soddisfatti alcuni requisiti di qualità: sicurezza ed efficacia contro la malattia in tutte le popolazioni target; adattabilità ad orari e tempi dei programmi nazionali di immunizzazione

infantile; non significativa interferenza con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati contemporaneamente e in formulazione tale da soddisfare le limitazioni tecniche comuni, (ad esempio in termini di refrigerazione e di stoccaggio), oltre che prezzi appropriati per mercati diversi [2].

Anche alla luce dei risultati di diversi trial pubblicati come riportato in tali raccomandazioni, la WHO afferma che i vaccini anti-rotavirus dovrebbero essere inclusi, e considerati tra le priorità, in tutti i programmi di immunizzazione delle nazioni, e specialmente nei Paesi con un alto tasso di mortalità da gastroenteriti da rotavirus come il Sud-Est asiatico e l'Africa sub-sahariana. L'utilizzo della vaccinazione anti-rotavirus dovrebbe inoltre essere parte di una più completa strategia per controllare la malattia diarroica, insieme ad altri provvedimenti di igiene e sanità pubblica, reidratazione, nonché allattamento materno [1,3].

Secondo quanto emerge dalle raccomandazioni della WHO, i piani per l'introduzione di vaccini contro il rotavirus dovrebbero inoltre considerare una serie di aspetti, quali l'epidemiologia della malattia per età, l'impatto di sanità pubblica, una stima dei potenziali rischi, valutazioni di costo-efficacia, accessibilità del vaccino, impatto finanziario e operativo sul sistema di erogazione. L'introduzione di tale vaccino dovrebbe inoltre essere accompagnata da misure per garantire un'alta copertura vaccinale e la somministrazione tempestiva di ogni dose in base all'età consigliata [1].

Nel 2007, un gruppo di esperti a livello europeo nel campo della pediatria, della infettivologia, della virologia, della gastroenterologia, della epidemiologia e della Sanità Pubblica ha prodotto delle raccomandazioni evidence-based sulla vaccinazione anti-rotavirus e sulla prevenzione da rotavirus in Europa [4]. In tale contesto hanno avuto un ruolo attivo anche la European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID) e la European Society for Paediatric Gastroenterology, Haepatology and Nutrition (ESPGHAN) [5]. Tali raccomandazioni, nascono da un'analisi rigorosa e critica dei dati di letteratura, dalla revisione del processo di sviluppo dei due vaccini attualmente disponibili e sotto il supporto equo delle compagnie farmaceutiche produttrici di tali vaccini (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, per Rotarix™, e Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France per RotaTeq™) [6]. Scopo di tali raccomandazioni, così come quello del lavoro

complementare "Evidence-Based Guideline for the management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe", non era quello di sostituirsi ad eventuali pratiche già esistenti, quanto quello di fornire un supporto in assenza o in attesa di specifiche indicazioni nazionali [4,5,7].

Da tale documento emerge che la vaccinazione anti-rotavirus con uno dei vaccini licenziati dalla European Medicines Agency (EMA) in Europa (Rotarix™ o RotaTeq™) è raccomandata a tutti i neonati sani in Europa (alto livello delle evidenze, beneficio netto, raccomandazione di grado 1A); in particolare entrambi i vaccini Rotarix™ e RotaTeq™ possono essere utilizzati per la prevenzione della gastroenterite virale da Rotavirus, con alta efficacia e buon profilo di sicurezza [4].

In Italia, il "federalismo sanitario", sancito dalla modifica del titolo V della Costituzione (legge costituzionale n. 3 del 2001), assegna alle Regioni la responsabilità diretta del governo e della spesa per il raggiungimento degli obiettivi di salute. Diversamente da altri vaccini, per il rotavirus non esiste ancora una raccomandazione a livello nazionale e la possibilità che venga offerto in forma attiva dipende esclusivamente da scelte regionali. Ciò crea una varietà di scenari sia in termini di popolazione target, sia di distribuzione. Nel 2008, la Società Italiana di Pediatria (SIP) ha preparato in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) un documento sulla vaccinazione contro il rotavirus che tiene conto delle raccomandazioni delle società europee, dei dati epidemiologici nazionali e delle principali caratteristiche dell'organizzazione delle vaccinazioni in Italia [6].

Sulla base di ciò la Commissione FIMP/SIP sottolinea la necessità di:

- rendere accessibile tale vaccinazione a tutti i bambini sull'intero territorio nazionale in considerazione dell'ubiquità del rotavirus, a garanzia di eguale accesso alla prevenzione e di compatibilità dei vaccini disponibili con il calendario vaccinale italiano;
- introdurre la vaccinazione contro il rotavirus e promuovere la sua offerta attiva nei tempi più brevi, compatibilmente con le altre priorità nelle strategie vaccinali sul territorio nazionale;
- iniziare la vaccinazione precocemente, possibilmente alla 6° settimana di vita e completarla al più tardi entro la 24°

o la 26° settimana di vita (secondo lo schema specifico del vaccino utilizzato), in quanto la gastroenterite da Rotavirus è particolarmente frequente e pericolosa nei primi due anni di vita;

- vaccinare i bambini prematuri alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine;
- vaccinare i bambini con infezione presunta o certa da HIV, a discrezione del medico, anche se tale indicazione non è ancora recepita nella scheda tecnica dei vaccini; non vaccinare i bambini con immunodeficienza grave;
- rendersi promotori e protagonisti, in collaborazione con gli enti governativi, di un'attiva sorveglianza sulle infezioni da rotavirus, nonché sulla efficacia e sulla sicurezza dei vaccini;
- promuovere le iniziative più efficaci per rendere accessibile la vaccinazione ai bambini dei Paesi poveri. [6]

PROPOSTE PER L'OFFERTA DELLA VACCINAZIONE IN ITALIA

Ad oggi, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 non fa riferimento specifico alla vaccinazione anti-rotavirus [8]. Ciò contrasta con quanto sostenuto dai pediatri italiani, che auspicano un'ampia diffusione del vaccino anti-rotavirus e l'introduzione nella schedula vaccinale secondo criteri di priorità nazionale [9]. Analoga risulta essere l'opinione della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SitI) che, in collaborazione con la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), con la Società Italiana di Pediatria (SIP) e con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), sin dal 2012, ha inserito la vaccinazione anti-RV nel Calendario Vaccinale per la Vita, prevedendo, nella nuova proposta presentata recentemente, la co-somministrazione con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita, e sottolineando come *"la disponibilità di vaccini efficaci e sicuri per la prevenzione della gastroenterite acuta da Rotavirus (RV) ne renda raccomandato l'utilizzo in regime di offerta attiva e gratuita, sia per il notevole impatto di salute di tali gastroenteriti, sia per il loro rilevante costo sociale ed economico."* (Tabella 1) [10].

TABELLA 1

CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA - SITI-SIP-FIMMG-FIMP (2ª EDIZIONE 2014)

Vaccino	Ogg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV13		PCV13			PCV13	PCV13 ^{AA}			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13		
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR		oppure MPR + V	MPR	addizionale MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella								V							
Meningococco C							Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B							
HPV												HPV ^V : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza ⁹⁹					1 dose all'anno	1 dose all'anno		
Herpes Zoster														1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)		

	Cosomministrare nella stessa seduta		Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
	Somministrare in seduta separata		Vaccini per categorie a rischio

Tratto da: "Proposta di Calendario Vaccinale per la vita - 2ª edizione 2014" Siti-SIP-FIMMG-FIMP.

Disponibile on line al sito: <http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-la-vita-2014-1.pdf> (ultimo accesso: 13/11/2014).

##Raccomandato in offerta universale, cosomministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita.

Dagli ultimi dati disponibili, il quadro italiano risulta essere alquanto frammentario, caratterizzato da una disomogeneità determinata dalla presenza di un gran numero regioni in cui la vaccinazione non è prevista. Nel 2011, Alfonsi et al riportavano come la vaccinazione anti-rotavirus risultasse raccomandata in sole 5 Regioni (Basilicata, Lazio, Toscana, Puglia e Piemonte), pur con target e distribuzione molto diversi [11].

Dal 2012 la Regione Sicilia prevede la vaccinazione gratuita per tutti i nuovi nati [12].

Alla luce delle raccomandazioni descritte nel paragrafo precedente ed a partire dal calendario vaccinale completo, la somministrazione di Rotarix™ potrebbe avvenire contestualmente alla vaccinazione esavalente (DTPa, IPV, EpB, Hib) al terzo e al quinto mese d'età. Ciò permetterebbe di rispettare non soltanto l'indicazione ad effettuare la prima dose del vaccino dopo le 6 settimane di età, ma anche di somministrare la seconda dose con largo anticipo rispetto alle 24 settimane, indicate

come tempo massimo entro il quale completare l'iter vaccinale. Infine la distanza di due mesi tra la prima e la seconda dose consentirebbe di intervallare le stesse con un tempo (8 settimane) superiore a quello minimo indicato in 4 settimane.

Rispettando le indicazioni sui tempi di somministrazione, tale schedula, aggiungerebbe una serie di vantaggi di tipo logistico/economico, derivanti dal fatto che entrambe le somministrazioni avverrebbero contemporaneamente alle vaccinazioni tradizionali, senza comportare disagi per i genitori/caregiver, né la necessità di sedute aggiuntive per gli operatori. Più specificatamente, la scelta della co-somministrazione vs somministrazione isolata comporterebbe:

- risparmio di tempo per i genitori o chi accompagna il neonato;
- riduzione dei costi sanitari diretti;
- riduzione dei costi sanitari indiretti (i genitori non perderebbero giornate di lavoro aggiuntive).

ELEMENTI CHIAVE NEL PROCESSO VACCINALE

Come descritto nel paragrafo precedente, in Italia la responsabilità in ambito di processi vaccinali è demandata ai Sistemi Sanitari Regionali, che devono farsi garanti di standard di qualità omogenei in qualsiasi articolazione del processo di vaccinazione. Come descritto nell'esperienza proposta dalla Regione Friuli Venezia Giulia, ma estendibile a livello nazionale, i principali punti di riferimento del processo vaccinale sono rappresentati dalla rete o network (costituita da singoli attori o unità organizzative che erogano servizi in ambito vaccinale, quali i centri vaccinali dei Dipartimenti di Prevenzione, i medici di medicina generale (MMG) e i pediatri di libera scelta (PLS), i servizi di vaccinazione che erogano il servizio all'interno delle strutture sanitarie) e dal processo (rappresentato da un insieme di azioni svolte dai diversi attori che operano in modo sinergico a garanzia di standard quali-quantitativi omogenei ed elevati) [13].

La figura seguente (Figura 1) mostra i diversi livelli di responsabilità; ognuna delle parti costitutive illustrate, con livelli gerarchici diversi e con impegni differenti, assume delle responsabilità nei confronti della politica e del processo vaccinale, a partire dall'organo regionale che definisce le regole di riferimento e si pone come garante del processo nei confronti della collettività, fino al periferico centro vaccinale, ed al singolo professionista che realizzano la specifica pratica vaccinale nei confronti dell'utente.

Per promuovere il miglioramento della qualità nei processi di vaccinazione, è quindi necessario considerare 7 aree strategiche, correlate l'una con l'altra, all'interno della rete vaccinale (Figura 2):

- Politiche e leadership (individuazione di livelli di responsabilità integrati a garanzia di un corretto funzionamento dei servizi, nonché di un impatto sull'incidenza delle malattie infettive e cronico degenerative e sui guadagni di salute nella popolazione, ecc);
- Prevenzione ed educazione (considerando la vaccinazione come occasione per informare ed educare il paziente/cittadino o la famiglia/cargiver rispetto a fattori di rischio e corretti stili di vita);
- Sicurezza e qualità (per offrire servizi di elevata qualità e sicurezza è

necessario un approccio integrato tra tutti i soggetti coinvolti nel processo);

- Processo vaccinale (tutte le fasi che vanno dalla programmazione alla verifica dei risultati dell'attività di vaccinazione declinando le responsabilità, le risorse necessarie, i tempi e i risultati previsti);
- Gestione delle informazioni
- Performance
- Emergenze (in ambito vaccinale, le eventuali emergenze che gli operatori possono trovarsi ad affrontare sono rappresentate da fenomeni pandemici, disastri naturali, bioterrorismo (ad esempio vaiolo).

Per ogni area strategica è possibile declinare degli standard e degli specifici elementi di valutazione, misurabili a seconda del livello di responsabilità all'interno della rete, secondo uno schema a matrice (Tabella 2).

Il perseguimento di modelli organizzativi basati su logiche di rete e sulla definizione di standard e sistemi di misurazione e valutazione è auspicabile in quanto presupposto basilare per il miglioramento continuo della qualità dei processi assistenziali e per il successo dei programmi vaccinali.

GLI ASPETTI GESTIONALI

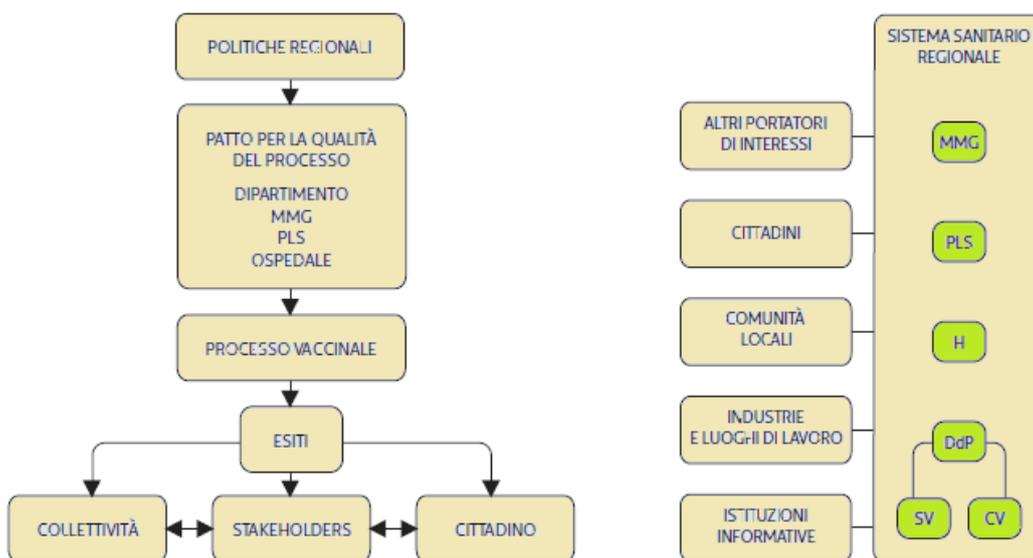
I vaccini somministrati per via orale sono definiti mucosali perché vengono somministrati direttamente attraverso le mucose dell'apparato digerente. Oltre alla via orale, le altre vie di immunizzazione mucosale più comuni sono la via intranasale, le vie rettale e vaginale e la via polmonare [14].

La vaccinazione mucosale offre numerosi vantaggi rispetto a quella parenterale, soprattutto nei degli agenti patogeni che infettano l'ospite attraverso le mucose (Figura 3) [15].

L'immunizzazione per via mucosale, infatti, induce anticorpi di tipo IgA nel sito di infezione che hanno la funzione di impedire la colonizzazione e l'eventuale invasione dei tessuti dell'ospite da parte del patogeno. Inoltre, per le proprietà intrinseche del sistema immunitario associato alle mucose, l'immunizzazione in un sito mucosale può indurre la secrezione di IgA in distretti mucosali distanti e questo offre il vantaggio di poter indurre un'immunità protettiva in distretti mucosali dove è difficile stimolare una risposta locale o dove è difficile

FIGURA 1

I PUNTI DI RIFERIMENTO DEL PROCESSO VACCINALE

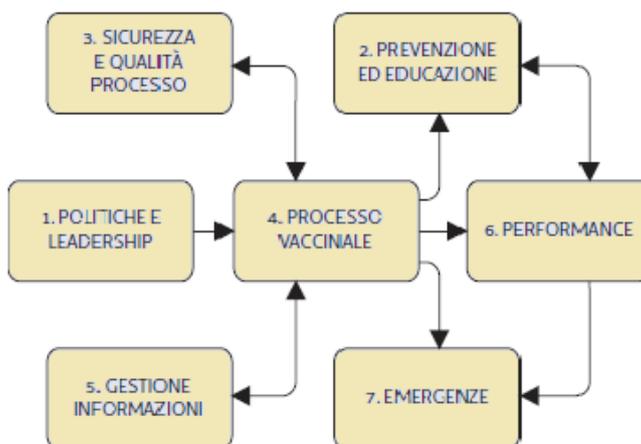


(MMG = Medici di Medicina Generale; PLS = Pediatri di Libera Scelta; DdP = Dipartimento di Prevenzione; SV = Servizio di Vaccinazione; CV = Centro Vaccinale; H = Ospedale)

[Modificato da: Epicentro - Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Gruppo Regionale per il miglioramento della Qualità dei Servizi di Vaccinazione della Regione Friuli Venezia Giulia. Promuovere il miglioramento della qualità nei processi di vaccinazione. Disponibile on line al sito: http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/I_Vaccinazioni.pdf (ultimo accesso 03/03/2014)]

FIGURA 2

LE AREE STRATEGICHE NEL PROCESSO VACCINALE E LE LORO INTERAZIONI



Modificato da: Epicentro - Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Gruppo Regionale per il miglioramento della Qualità dei Servizi di Vaccinazione della Regione Friuli Venezia Giulia. Promuovere il miglioramento della qualità nei processi di vaccinazione. Disponibile on line al sito: http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/I_Vaccinazioni.pdf (ultimo accesso 03/03/2014)

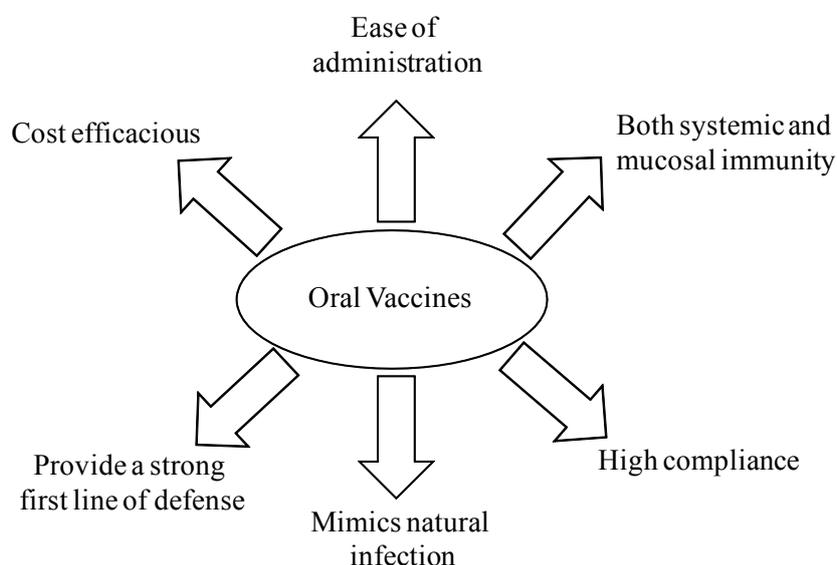
TABELLA 2

AREE STRATEGICHE E STANDARD							
AREE STRATEGICHE	STANDARD						
POLITICHE E LEADERSHIP	Identificazione delle responsabilità nelle varie fasi del processo, dalla definizione delle politiche agli aspetti gestionali, alle modalità di partecipazione.	Valutazione dell'esistenza di un'organizzazione finalizzata alla programmazione e alla gestione del processo vaccinale e sue caratteristiche.	Presenza e caratteristiche di un programma di miglioramento della qualità basato su monitoraggio e valutazione.	Valutazione della politica di gestione del personale in grado di rilevare i bisogni formativi, incentivare il coinvolgimento degli operatori e valorizzare le competenze.			
PREVENZIONE ED EDUCAZIONE	Possibilità per gli operatori di coinvolgere l'utente e fargli esercitare un ruolo attivo nel processo decisionale (strumenti culturali)	Possibilità per il personale del servizio di disporre sistematicamente di materiale scientifico aggiornato e dei dati di attività.	Possibilità per tutto il personale di attuare il processo del counselling vaccinale.	Svolgimento di campagne di promozione della salute per gli utenti, se previste dai piani aziendali.			
SICUREZZA E QUALITÀ	Ambienti di lavoro adeguati alla tipologia del servizio erogato, alle caratteristiche e alla numerosità dell'utenza e rispondenti a requisiti minimi organizzativi, tutela della privacy e sicurezza.	Osservanza di leggi vigenti in materia di sicurezza per la prevenzione dei rischi ambientali e la tutela di chi accede al servizio (utenti, operatori, visitatori).	Disponibilità di un programma per la buona gestione delle apparecchiature impiegate e degli impianti.	Adozione di una politica per la prevenzione dei rischi professionali e per la tutela degli operatori.	Esistenza di un sistema per monitoraggio, sorveglianza, controllo e prevenzione del rischio per la sicurezza di utenti e personale.		
PROCESSO VACCINALE	Presenza di un sistema documentale per le attività specifiche correlate ai processi di lavoro del servizio vaccinale (fase pre-vaccinale).	Definizione della politica di acquisizione dei vaccini (fase pre-vaccinale.)	Esistenza di una procedura per la programmazione e l'organizzazione delle sedute vaccinali (fase pre-vaccinale).	Definizione del contesto organizzativo nel quale si eroga il processo vaccinale nonché delle responsabilità degli operatori che vi partecipano (fase vaccinale).	Presenza per ogni tipologia di vaccinazione di una procedura specifica. (fase vaccinale)	Garanzia di assistenza post-vaccinazione. (fase post-vaccinale)	Garanzia di svolgimento di attività di ripristino del contesto di lavoro. (fase post vaccinale)
GESTIONE INFORMAZIONI	Presenza di manuale d'uso della linea vaccinazioni del SIR (Sistema Informativo Regionale) con modalità di accesso per: registrazione e gestione dati; gestione inviti; gestione magazzino; registrazione reazioni avverse; calcolo copertura vaccinale	Evidenza di applicazione dei provvedimenti di sicurezza per la riservatezza dati.	Inserimento dati nel SIR in tempo reale, o comunque in maniera sistematica e in modo tempestivo.	Adeguate e complete informazioni sul servizio e sull'attività di vaccinazione per l'utente.			
PERFORMANCE	Evidenza di rispondenza agli obiettivi di salute definiti dal Dipartimento di Prevenzione.	Evidenza che i soggetti che non aderiscono alle chiamate attive vengano contattati dal centro vaccinale.	Monitoraggio costante delle reazioni avverse	Redazione di un rapporto sull'attività del servizio.	Valutazione della soddisfazione dell'utente.	Valutazione periodica del clima interno al servizio come indicatore del livello di soddisfazione degli operatori.	
EMERGENZE	Presenza presso il dipartimento di prevenzione di un piano per affrontare un'emergenza prevenibile tramite vaccinazione.	Evidenza che il servizio sia inserito in una rete finalizzata alla gestione di emergenze prevenibili tramite vaccinazione.					

[Elaborato da: Epicentro - Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Gruppo Regionale per il miglioramento della Qualità dei Servizi di Vaccinazione della Regione Friuli Venezia Giulia. Promuovere il miglioramento della qualità nei processi di vaccinazione]

FIGURA 3

VANTAGGI DEI VACCINI MUCOSALI



Tratto da: Azhar Aziz M, Midha S, Waheed SM, Bhatnagar R. Oral vaccines: new needs, new possibilities. *BioEssays* 2007; 29:591-604.

praticare una vaccinazione diretta contro patogeni specifici di quel sito.

Oltre alla risposta IgA, la vaccinazione mucosale stimola in modo molto efficiente anche una risposta sistemica, simile cioè a quella stimolata dai vaccini parenterali e induce inoltre l'attivazione di linfociti T sia di tipo helper (CD4) che di tipo citotossico (CD8).

Un altro grosso vantaggio dei vaccini mucosali è che non sono invasivi e sono di facile somministrazione, quindi più accettabili dalla popolazione [14].

Entrambi i vaccini per la prevenzione della gastroenterite virale da Rotavirus, Rotarix™ e RotaTeq™, sono vaccini mucosali a somministrazione orale caratterizzati da alta efficacia e buon profilo di sicurezza.

Questi prodotti differiscono sia in relazione alla composizione antigenica che al numero di dosi del ciclo vaccinale e alla relativa tempistica (vedi Tabella 3).

Rotarix™ è un vaccino vivo monovalente, derivato dal più frequente ceppo di rotavirus umano, il G1P8 [16], attenuato attraverso una serie di passaggi in coltura.

Rotateq™ è anch'esso un vaccino vivo attenuato ma, a differenza del precedente, deriva da un ceppo bovino (WC-3) sottoposto al riassortimento con segmenti di RNA provenienti

dai rotavirus umani. Il risultato è un vaccino pentavalente. Ciascuno dei 5 virus contiene, oltre ai geni del ceppo WC-3, un singolo gene del rotavirus umano che codifica per una delle proteine VP4 o VP7 appartenenti ai più diffusi genotipi, e precisamente: G1, G2, G3, G4 e P [16]. I virus vaccinali di Rotateq hanno altre caratteristiche peculiari: si replicano meno facilmente nell'intestino rispetto a quelli selvaggi, per cui è necessario un più elevato titolo virale per l'immunizzazione [17].

Il ciclo completo di vaccinazione prevede 2 dosi con Rotarix™ e 3 con Rotateq™, somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16ª settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età [18].

Rotarix e Rotateq possono essere somministrati ai neonati prematuri con la medesima posologia e alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine [6].

Entrambi i vaccini sono pronti all'uso e pertanto non necessitano di ricostituzione o diluizione. Devono essere somministrati oralmente senza mescolarli con nessun altro vaccino o soluzione. La somministrazione è

TABELLA 3

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI VACCINI ANTI-ROTAVIRUS		
	ROTARIX	ROTATEQ
Composizione antigenica	Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* *prodotto su linee cellulari Vero	Tipo* G1 di rotavirus; Tipo* G2 di rotavirus Tipo* G3 di rotavirus; Tipo* G4 di rotavirus; Tipo* P1A di rotavirus * riassortante di rotavirus umano-bovino (vivo), prodotto su cellule Vero
Via di somministrazione	os	os
N. di dosi del ciclo vaccinale	2	3
Tempistica della I dose	a partire dalle 6 settimane di età e non oltre le 12 settimane di età	a partire dalle 6 settimane di età e non oltre le 12 settimane di età
Intervallo minimo tra le dosi	4 settimane	4 settimane
Termine del ciclo vaccinale	preferibilmente entro le 16 settimane di età, ma in ogni caso da completarsi entro le 24 settimane di età	preferibilmente entro le 20-22 settimane di età. Se necessario, la terza (ultima) dose può essere somministrata sino alle 32 settimane di età
Neonati prematuri	può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione	può essere somministrato a neonati prematuri, posto che il periodo di gestazione sia stato della durata di almeno 25 settimane
Natura e contenuto del contenitore	1,5 ml di sospensione orale in un applicatore orale preriempito (vetro tipo I) con un tappo a pistone (gomma butile) e un tappo protettivo (gomma butile)	2 ml di soluzione in tubetto preriempito comprimibile (LDPE - polietilene a bassa densità), con un cappuccio svitabile (HDPE - polietilene ad alta densità), in un astuccio protettivo
Precauzioni particolari per la conservazione	Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)	Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)
Periodo di validità	3 anni	2 anni

Modificato da: Rotarix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.ema.europa.eu (Ultimo accesso 30.12.2013) --- Rotateq. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.ema.europa.eu (Ultimo accesso 30.12.2013) --- WHO. Position paper on rotavirus vaccines published by the Weekly Epidemiological Record. No. 32, 2007, 82, 285–296 --- Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S38-48].

semplice e veloce: il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata, si rimuove il tappo dell'applicatore e si somministra l'intero contenuto per via orale, all'interno della guancia (Figura 4).

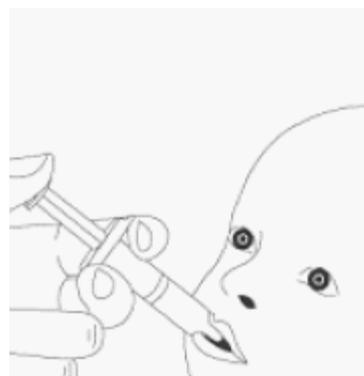
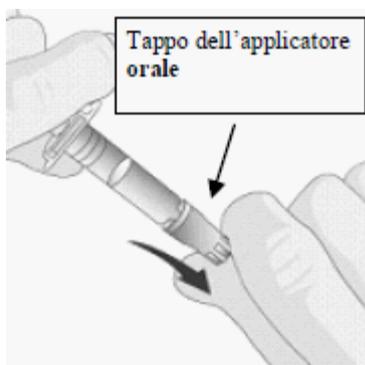
Nel caso in cui il bambino rifiuti o rigurgiti la maggior parte della dose del vaccino, può essere somministrata una dose ulteriore durante la stessa seduta di vaccinazione.

Quando una tipologia di vaccino viene somministrato al bambino come prima dose, si raccomanda che venga somministrato lo stesso vaccino (e non un altro vaccino anti-rotavirus) anche come dose/i successiva/e [19,20].

Il vaccino va conservato in frigorifero (2°C – 8°C) e deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Il periodo di validità è di 3 anni per Rotarix e 2 anni per Rotateq [19,20].

FIGURA 4

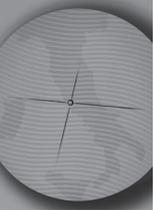
SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO



Tratto da: Rotarix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.ema.europa.eu (Ultimo accesso 30.12.2013).

Bibliografia

- [1] World Health Organization, Weekly epidemiological record, Rotavirus Vaccines, WHO Position Paper January 2013 2013;88;49-64
- [2] Global Programme for Vaccines (GPV) policy statement on vaccine quality. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1; disponibile on line al sito [www.who.int/vaccines-documents/ DocsPDF/ www9637.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf) (ultimo accesso 30.12.2013)
- [3] Soares-Weiser K et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Systemic Review, 2012, 11:CD008521.;
- [4] Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 May;46 Suppl 2:S38-48
- [5] Vesikari T. Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 May;46 Suppl 2:v-vi
- [6] Palma A, Ugazio A, Chiamenti G, Tozzi A, Tucci PL, Zuccotti GV, De Martino M; Commissione Interassociativa Vaccini della Società Italiana di Pediatri. Recommendations of the Italian Pediatricians on anti-Rotavirus vaccine. Minerva Pediatr. 2008 Feb;60(1):17
- [7] Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 May;46(5):619-21
- [8] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile online: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf> (Ultimo accesso: 12.11.2012)
- [9] Guarino A, Ansaldo F, Ugazio A, et al. Documento di consenso dei Pediatri Italiani sulla vaccinazione anti-Rotavirus. Minerva Pediatrica 2008;60:3-16
- [10] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica - Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SItI, SIP; FIMP, FIMMG) Disponibile online: <http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-la-vita-2014-1.pdf> (Ultimo accesso: 13.11.2014)
- [11] Alfonsi V, D'Ancona P, Giambi C, Rota MC. Vaccines. Inequalities in vaccination offer in Italy: how to get over regional offer differences?. Epidemiol Prev. 2011 Sep-Dec;35(5-6 Suppl 2):84-7
- [12] Regione Sicilia. Gazzetta ufficiale della regione Sicilia - Parte I n° 23 del 8/06/2012
- [13] Epicentro - Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia - Gruppo Regionale per il miglioramento della Qualità dei Servizi di Vaccinazione della Regione Friuli Venezia Giulia. Promuovere il miglioramento della qualità nei processi di vaccinazione. Disponibile on line al sito: http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/I_Vaccinazioni.pdf (ultimo accesso 03/03/2014)
- [14] Adjuvanti e vaccini mucosali. Istituto Superiore di Sanità. Disponibile online al sito: <http://www.iss.it/>



- vira/?lang=1&tipo=15
- [15] Azhar Aziz M, Midha S, Waheed SM, Bhatnagar R. Oral vaccines: new needs, new possibilities. *BioEssays* 2007; 29:591-604
- [16] Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-8
- [17] Giovannetti F. Rotavirus, una sfida globale. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. Disponibile online al sito: http://www.siaip.it/upload/riap/283_Rotavirus%20una%20sfida%20globale.pdf (Ultimo accesso: 20/01/2014)
- [18] EMA Summary of product characteristics. 25/07/2013 Rotarix -EMA/H/C/000639 -II/47 - Disponibile online al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf (ultimo accesso 08/01/2014)
- [19] Rotarix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.ema.europa.eu (Ultimo accesso 30.12.2013)
- [20] Rotateq. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: www.ema.europa.eu (Ultimo accesso 30.12.2013)



LA VACCINAZIONE ANTI-ROTAVIRUS IN ITALIA: VALUTAZIONE ECONOMICA

Stefano Capri⁽¹⁾, Maria Assunta Veneziano⁽²⁾

⁽¹⁾ Scuola di Economia e Management, Università LIUC, Castellanza.

⁽²⁾ Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (fino al 31 marzo 2014)

RAZIONALE

E' stato stimato che la gastroenterite da Rotavirus (di seguito GARV) colpisce annualmente in Italia circa 250.000 bambini di età compresa tra 0 e 5 anni [1]. La vaccinazione anti-rotavirus rappresenta un importante strumento di Sanità Pubblica in grado di prevenire le complicanze legate, soprattutto, alle forme medio-gravi di tale patologia.

Il presente capitolo si propone di valutare nel contesto italiano, mediante un'analisi di costo-efficacia (ACE), i costi e i benefici associati alla vaccinazione anti-RV. Gli scenari dell'analisi comprendono il confronto del Rotarix[®] con la non vaccinazione e - per completezza dell'analisi- anche l'altro vaccino disponibile, Rotateq[®], viene confrontato a sua volta con la non vaccinazione.

Al fine di analizzare il potenziale impatto economico associato all'estensione della vaccinazione con Rotarix[®] nel contesto nazionale, è stata condotta un'analisi di Budget Impact. Nell'ambito delle seguenti sezioni vengono riportati i dettagli delle analisi sopra esplicitate e i rispettivi risultati.

ANALISI COSTO-EFFICACIA

Materiali e metodi

Struttura del modello

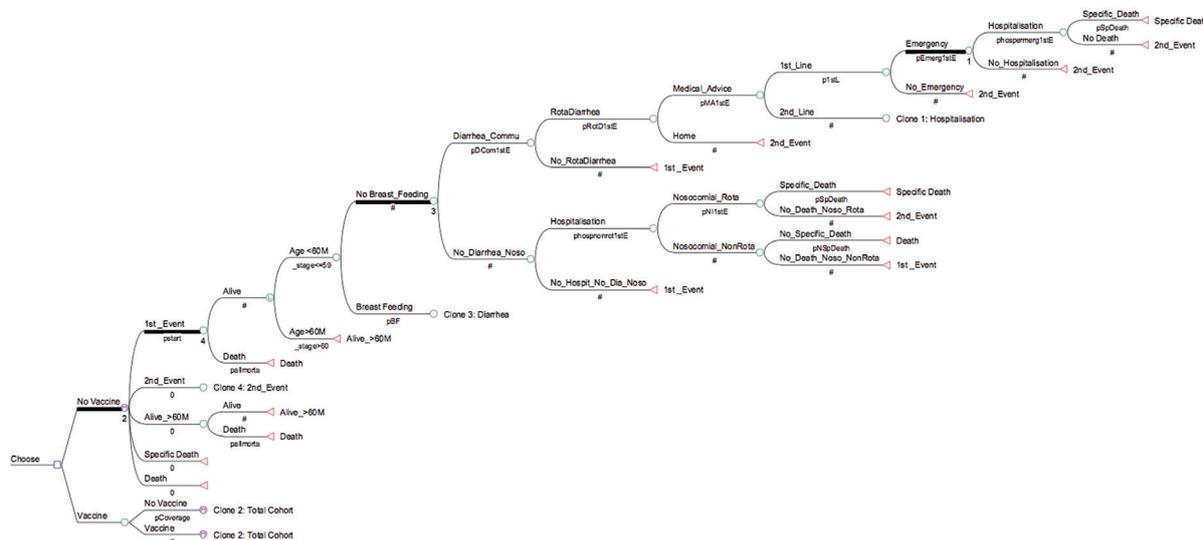
È stata sviluppata un'analisi di costo-efficacia sulla coorte di soggetti nati nel 2012 in Italia. È stato adoperato un modello decisionale di Markov deterministico chiamato Roxanne. Il modello è stato pubblicato per la prima volta

nel 2005 da Melliez et al. [2] e successivamente modificato. Le versioni precedenti sono state adoperate per gli studi italiani di valutazione economica della vaccinazione anti-rotavirus di Standaert et al. del 2008 [3] e di Vitale et al. del 2013 [1] e per analoghe analisi europee, in UK [4] e nei Paesi Bassi [5]. Il modello è stato costruito con il Software Tree-Age Pro ed è stato sviluppato con il supporto del software Microsoft Office Excel con Visual Basic per la calibrazione di alcune variabili.

Il modello simula l'andamento epidemiologico dell'infezione da rotavirus, le sue possibili conseguenze, i costi associati alle relative gestioni e gli effetti della vaccinazione nella coorte dei nuovi nati in Italia nel 2012 fino ai 5 anni di età in considerazione del fatto che è il periodo di maggior rischio visto che tutti i bambini vengono infettati da RV almeno una volta prima dell'età di 5 anni. Poiché la GARV presenta un picco di frequenza durante i mesi invernali, per tenere conto della stagionalità della patologia il modello è suddiviso in cicli di un mese. Ad ogni mese, ogni soggetto della coorte di partenza entrata nel modello può andare incontro o meno a un episodio di diarrea che potrebbe richiedere, in base alla gravità, una visita medica (gravità moderata), accesso al pronto soccorso e/o ricovero ospedaliero (forma grave). Dopo un primo evento di ospedalizzazione un bambino può correre nuovamente il rischio di contrarre nuovamente la GARV, ma il modello assume che questo secondo episodio sarà meno grave e quindi non richiederà ospedalizzazione. In generale, si tiene conto del fatto che un soggetto può andare incontro a un secondo episodio di GARV che sarà di natura lieve rispetto al primo. Si è considerato che le GARV possono essere trasmesse tra i

FIGURA 1

STRUTTURA GENERALE DEL MODELLO ROXANNE



pazienti in ospedale esposti al rischio di acquisire tale infezione durante la degenza ospedaliera [6]. Un'altra importante assunzione considerata dal modello con cui è stata condotta l'analisi, riguarda la protezione del 100% dal rischio di infezione da RV che viene fornita dall'allattamento al seno. Attualmente non vi è alcuna chiara evidenza di protezione dell'allattamento al seno verso il rischio di infezione. Se tale protezione venisse meno, questo aumenterebbe il beneficio della vaccinazione.

Prospettiva dell'analisi

La valutazione è stata condotta secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) di conseguenza sono stati inclusi nell'analisi solo i costi sanitari diretti riferiti al consumo di servizi e le prestazioni sanitarie direttamente attribuibili alla infezione da RV.

Dati inseriti nel modello: costi, dati epidemiologici e demografici

Costi

Come già riportato, essendo la prospettiva scelta per l'analisi quella del SSN, i costi considerati sono stati quelli diretti. A ciascuno stato di salute del modello di Markov (diarrea con o senza visita medica, accesso al pronto

soccorso, ricovero ospedaliero) è stato assegnato un costo. Tali costi, direttamente imputabili alla patologia oggetto di analisi, sono espressi in euro 2013.

Il costo della GARV lieve che non richiede visita medica è stato ipotizzato pari a zero.

Le visite presso pediatra di libera scelta sono state calcolate ipotizzando il reddito lordo del PLS (€140.000) e dividendolo per 255 che sono le giornate lavorative annue effettive in modo da ottenere il costo giornaliero (€549). Alla luce di tale valore, è stato calcolato il costo orario dividendo il costo giornaliero per 5 ore lavorative giornaliere (€110). Per avere poi il costo/visita, è stata assunta una durata media/visita di 10 minuti, pertanto si è ottenuto il costo/visita pari a €18,33.

L'accesso al pronto soccorso è stato valorizzato utilizzando il costo medio unitario di € 241 [7].

Al fine di stimare i costi associati ai ricoveri per GARV relativamente al codice del sistema ICD-9-CM-00861 (enterite da rotavirus) si può fare riferimento alle tariffe di rimborso DRG (Diagnosis Related Group) anche se non esiste un codice DRG specifico per tale patologia. I possibili codici ai quali la GARV può essere riferita sono associati a tariffe di rimborso diverse tra loro: DRG 184 (Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente sotto i 18 anni di età) pari a €785 e DRG 422(Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta

TABELLA 1

COSTI (€,2013) PER STATI DI SALUTE E DEI VACCINI		
VOCI DI COSTO	VALORI	FONTE
Visite presso PLS	€ 18	Stima
Costo accesso Pronto soccorso	€ 241	Ministero della Salute, 2011 Progetto Mattoni
Costo ricovero ospedaliero	€ 1.222,50	Ministero della salute - Decreto 18 ottobre 2012 - GU n. 23 del 28 gennaio 2013. Media dei DRG 422 (€1.660) e DRG 184 (€785)
Costo ricovero ospedaliero per infezioni nosocomiali	€ 2.156	Ministero dell'Economia e delle Finanze, 2007 - Gianino 2002, Bierman 2006
Costo vaccino Rotarix per dose	€ 33.50	Costo medio di aggiudicazione gare
Costo vaccine Rotateq per dose	€ 23.92	Costo medio di aggiudicazione gare
Costo di somministrazione	€ 0	Seduta vaccinale prevista in concomitanza con vaccinazione esavalente+antipneumococcico coniugato

sotto i 18 anni) pari a €1.660 È stata quindi fatta una media tra le due tariffe [che ha fornito un costo associato a ricovero per GARV corrispondente a € 1222.5 [8].

Il costo di una *infezione nosocomiale* è stato calcolato moltiplicando il costo medio per giornata di ricovero pari a €674 (€2007) [9], per la media delle giornate di ricovero nosocomiale. Tale media ottenuta sommando il valore di 1,2 giornate [10] al valore più alto di giornate incrementali pari a 5,2 [11]. Si ottiene così un costo dell'infezione nosocomiali pari a $(5,2+1,2)/2 \times €674 = €2.156$.

I costi dei vaccini Rotarix® e Rotateq® valorizzati nell'analisi sono pari a rispettivamente €33.50/dose per Rotarix® (ciclo vaccinale 2 dosi) e € 23.92/dose per Rotateq® (ciclo vaccinale 3 dosi) e son stati rilevati dal costo medio di gara. Per entrambi i vaccini anti-RV non è stato considerato nessun costo aggiuntivo di somministrazione visto che tali vaccini possono essere somministrati nel corso della stessa seduta vaccinale prevista per esavalente+antipneumococcico coniugato (3° e 5° mese di vita). Analogamente non si è introdotto nel modello alcun costo di somministrazione per la seduta vaccinale aggiuntiva richiesta dal vaccino Rotateq®.

Dati demografici e epidemiologici

Il dato demografico relativo alla numerosità della coorte dei nuovi nati è stato ricavato dal database dell'ISTAT [12], mentre quello relativo al numero di decessi dalla letteratura [13].

Le fonti dei *dati epidemiologici* sono state reperite dalla letteratura italiana o, qualora non disponibile, da quella europea, adoperando i criteri di scelta di qualità e rilevanza per quanto riguarda: numero di *eventi di GARV* [14], numero di *visite mediche* [15-16], numero di *accessi al pronto soccorso* [17], numero di *ricoveri ospedalieri da GARV* [17], numero di *infezioni nosocomiali* [18,19,6]. I ricoveri per infezioni nosocomiali sono stati calcolati sui tassi di occupazione (fascia età 0-5) di Health for All Italia 2010 e degenza media [19] e popolazione residente 2012 (fascia età 0-5) [12] e tasso di incidenza infezione nosocomiale da RV (5,3% nella fascia d'età 0-30 mesi) da Festini 2010 [6]. Il risultato è 11.045, ma per essere conservativi visto che non si conoscono i tassi dai 30 mesi di vita in poi applichiamo 8.000 che è un valore più prossimo all'opinione di esperti (es. Standaert 2008) [3].

Tutti i dati riportati, sono ovviamente riferiti alla popolazione pediatrica di età 0-5 anni.

Dati di efficacia

Ad ogni stato di salute/evento considerato sono stati associati, oltre ai costi visti in precedenza, anche valori di utilità (qualità della vita) utilizzati per misurare i benefici della vaccinazione.

Gli stati di salute/evento considerati sono stati i seguenti:

- sano
- diarrea

TABELLA 2

DATI DEMOGRAFICI ED EPIDEMIOLOGICI

	Valori	% Sulla coorte dei 531.372	Fonti
<i>Coorte di nascita (2012)</i>	531.372		Demo-Istat 2012 http://demo.istat.it/pop2012/index.html
<i>Eventi di diarrea da Rotavirus</i>	241.508	45,45%	Soriano-Gabarrò 2006
<i>Richiesta consiglio medico</i>	116.688	21,95%	Mattei A., Ann Ig 2009- Gil A. Vaccine 2004
<i>Accessi Pronto Soccorso</i>	52015	9,8%	Giaquinto 2008
<i>Ricovero per infezione da RV</i>	14586	2,70%	Giaquinto 2008
<i>Decessi conseguenti a infezione da RV</i>	2		Marchetti 2009
<i>Ricoveri per infezioni nosocomiali da RV</i>	8.000	1,50%	Health for All Italia 2010
			Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal_ministero&id=928
			Festini, 2010

TABELLA 3

UTILITÀ PER STATO DI SALUTE

STATI DI SALUTE	BAMBINI (>12 MESI)	NEONATI (0-12 MESI)
<i>Salute perfetta</i>	1.000	1.000
<i>Diarrea</i>	0.844	0.891
<i>Pronto soccorso</i>	0.425	0.425
<i>Visita medica pediatrica</i>	0.688	0.781
<i>Ospedalizzazione (diarrea grave)</i>	0.2	0.425
<i>Diarrea grave (nosocomiale)</i>	0.2	0.425

- visita Pediatra Libera Scelta
- accesso pronto soccorso
- ricovero ospedaliero
- morte

In mancanza di dati italiani, si è fatto riferimento alle utilità stimate da uno studio condotto in Gran Bretagna in cui il questionario EQ-5D (di valutazione della qualità della vita di lattanti e bambini nelle diverse forme di GARV) è stato somministrato a pediatri e medici di famiglia relativamente ai loro assistiti di età inferiore ai 5 anni affetti da GARV [20].

Herd immunity

All'efficacia del vaccino è stato aggiunto un'ulteriore effetto del 15% dovuto all'*herd immunity* (HI) come determinato da studi pubblicati [21,22]. La vaccinazione di una parte della popolazione pare abbia prodotto dei benefici indiretti anche sui bambini non vaccinati, a causa della ridotta circolazione virale nella comunità.

TABELLA 4

TABELLA RIASSUNTIVA CON I DETTAGLI DELLA VALUTAZIONE ECONOMICA	
PRINCIPALI VOCI	DETTAGLI
Obiettivo	Valutare il rapporto costo-efficacia di Rotarix e di Rotateq per la prevenzione delle gastroenteriti da rotavirus
Popolazione	Coorte di soggetti nati nel 2012
Comparators	Non vaccinazione e Rotateq
Prospettiva	SSN
Paese	Italia
Costi	Costi diretti sanitari
Orizzonte temporale	Lifetime
Valuta e anno	Euro 2013
Outcome	QALY
Risultati	ICER: costi incrementali per QALY
Tasso di sconto	3% (costi e outcomes)
Analisi di sensibilità	Analisi di sensibilità univariata per i principali parametri di interesse .

Attualizzazione di costi ed efficacia

I costi e gli effetti quando si manifestano oltre un anno dall'intervento devono essere scontati allo stesso tasso sociale di sconto; nella presente valutazione sono stati attualizzati con un tasso di sconto del 3% come da linee guida AIES [23].

Tasso di copertura vaccinale

Su parere di esperti, si è assunta una copertura vaccinale annuale del 75% che rappresenta un obiettivo concretamente raggiungibile.

Probabilità di transizione

Le probabilità di transizione nel modello esprimono la possibilità che si verifichino episodi di diarrea nella coorte oggetto di valutazione, seguite dalle probabilità di eventi successivi correlati alla gravità dell'infezione quali richiesta di consiglio medico, accesso al Pronto Soccorso, ricovero e morte. I coefficienti di probabilità tengono conto del fatto che l'incidenza di infezione da RV sia influenzata dalla stagione dell'anno (con picchi di maggior frequenza durante i mesi invernali) e dall'età del bambino (con picchi di maggior incidenza tra i 6 e i 24 mesi di età).

Misura di outcome

La principale misura di outcome prodotta dall'analisi è stata ottenuta dal risultato del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio) ovvero dal rapporto tra la differenza di costo dei due scenari diviso la differenza degli effetti che ne conseguono che viene espresso in costo per QALYs guadagnati (€/QALYs).

Tra i risultati vengono riportate anche le riduzioni di eventi di diarrea, del numero di ricoveri e delle infezioni nosocomiali conseguenti alla vaccinazione anti-RV.

RISULTATI

Caso base

Dai risultati dell'analisi di seguito riportati in dettaglio, emerge che la vaccinazione di massa contro RV consentirebbe di ridurre gli episodi di GARV e le conseguenti visite, accessi al pronto soccorso e ricoveri che ne conseguono. Tali riduzioni consentirebbero, un beneficio in termini economici per il SSN.

1) Rotarix® vs non vaccinazione

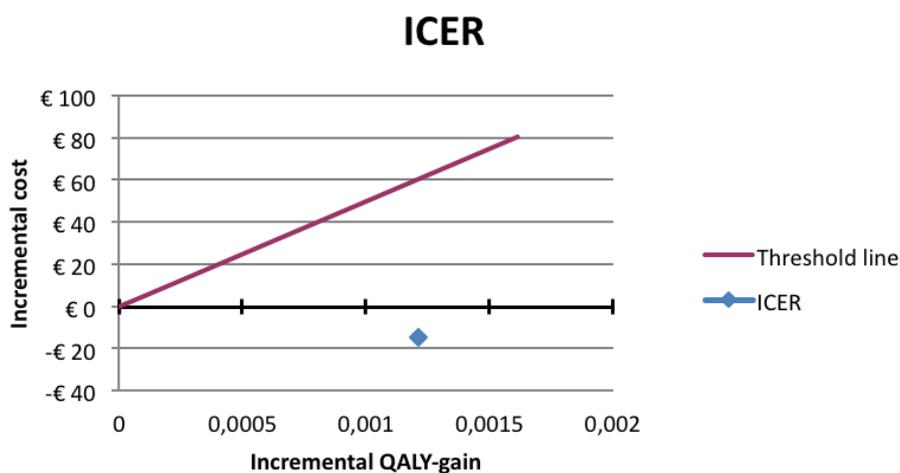
La valutazione economica condotta dimostra come Rotarix®, rispetto alla non vaccinazione, risulta essere dominante, comportando un risparmio conseguente a un minor impiego di risorse a fronte di un maggior guadagno in

TABELLA 5

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA ROTARIX® VS NON VACCINAZIONE			
	NON VACCINAZIONE	VACCINAZIONE (ROTARIX®)	VACCINAZIONE (ROTARIX®) VS NON VACCINAZIONE
COSTI TOTALI	€48.222.773	€40.465.103	-€7.757.670
COSTI TOTALI PER PAZIENTE	€90,8	€76,2	-€14,60
QALYS TOTALI			643
QALYS PER PAZIENTE	-0,0006	-0,0018	0,0012
ICER			Dominante (-€12.059)

FIGURA 2

ICER ROTARIX® VS NON VACCINAZIONE



termini di QALYs, come emerge dalla Tabella 5.

Per la singola coorte di soggetti vaccinati con Rotarix®, i costi totali stimati sull'intero periodo di vita risultano pertanto inferiori ai costi che si sosterebbero se non venisse vaccinata (la differenza, ovvero il risparmio, è pari a € 7.757.670, valore attualizzato, vale a dire il 16.8% circa della spesa sostenuta nel caso della non vaccinazione). A fronte di tale risparmio si ha un guadagno di 643 QALYs.

In una coorte di 531.372 nati nel 2012 in Italia, il numero di ospedalizzazioni causate dai RV (*ICD-9 00861*) in assenza di vaccinazione si stima essere di 14.586 unità. Assumendo che il 75% dei nuovi nati riceva due dosi del vaccino anti-RV, la vaccinazione porterebbe ad una riduzione del 63% dei casi di GARV (152.155 casi in meno), del 74% di ospedalizzazioni dovute a GARV (3.767 casi) e del 67% di infezioni nosocomiali da RV (5.367 casi in meno) con conseguente impatto sulla qualità della vita della popolazione oggetto dell'analisi.

Nelle Figure 4-6 sono rappresentati

gli andamenti nel tempo delle infezioni da rotavirus, dei ricoveri ospedalieri e delle infezioni nosocomiali da rotavirus confrontando la vaccinazione con Rotarix® verso la non vaccinazione.

L'effetto sugli esiti di salute determina un forte impatto economico dovuto al decremento delle visite mediche, delle ospedalizzazioni e degli accessi al pronto soccorso. Il costo incrementale dovuto al vaccino risulta più che compensato dalla riduzione dei costi associati alla patologia e questo è dovuto principalmente alla riduzione dei costi delle ospedalizzazioni e delle visite di emergenza.

2) *Rotateq® vs. no vaccinazione e confronto Rotarix® vs Rotateq®*

La valutazione economica condotta dimostra come la vaccinazione con Rotateq® sia anch'essa cost-saving, in quanto comporta un guadagno di QALY per un risparmio di 5.774€/QALYs (ICER) (Tabella 6).

La vaccinazione con Rotateq® costa €

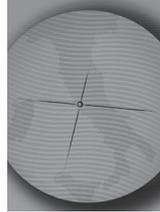


FIGURA 3

IMPATTO DELLA VACCINAZIONE CON ROTARIX® SU NUMERO DI CASI DI GARV, OSPEDALIZZAZIONI E DECESSI

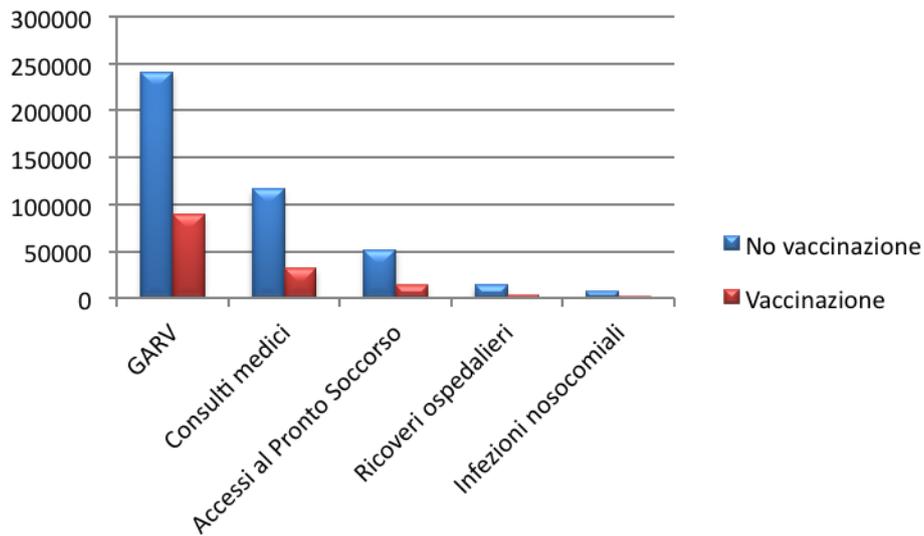


FIGURA 4

EPISODI DI DIARREA DA ROTAVIRUS CON E SENZA VACCINAZIONE ROTARIX® NEI 5 ANNI

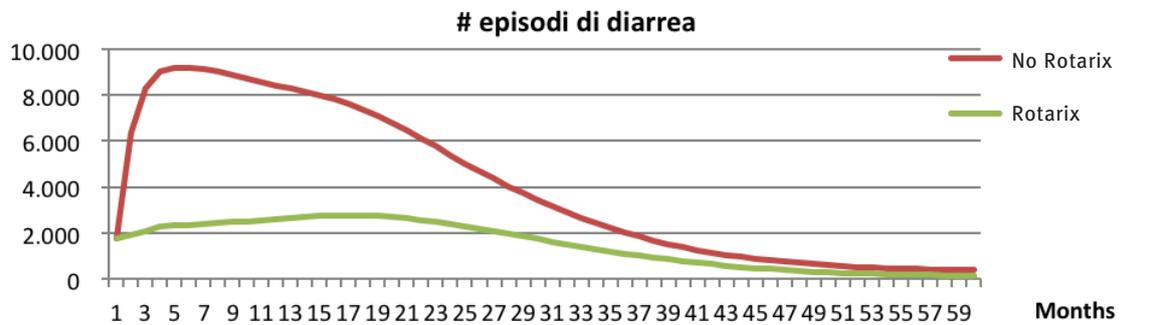


FIGURA 5

NUMERO DI RICOVERI PER INFEZIONE DA ROTAVIRUS CON E SENZA VACCINAZIONE CON ROTARIX® NEI 5 ANNI

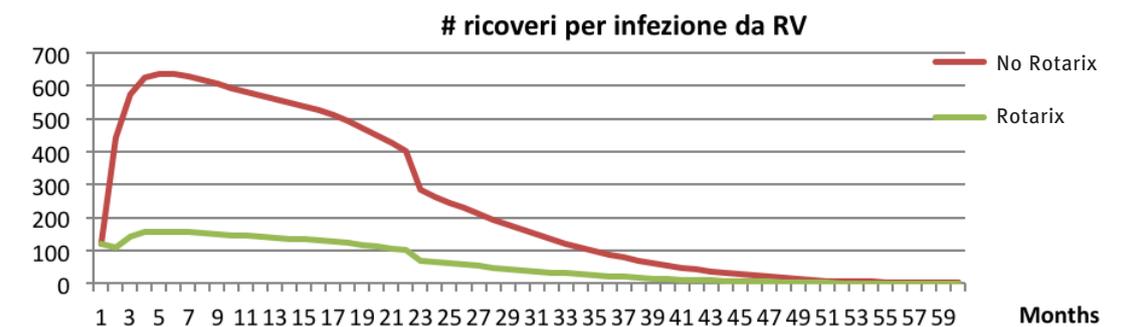


FIGURA 6

NUMERO DI INFEZIONI NOSOCOMIALI DA ROTAVIRUS CON E SENZA VACCINAZIONE CON ROTARIX® NEI 5 ANNI

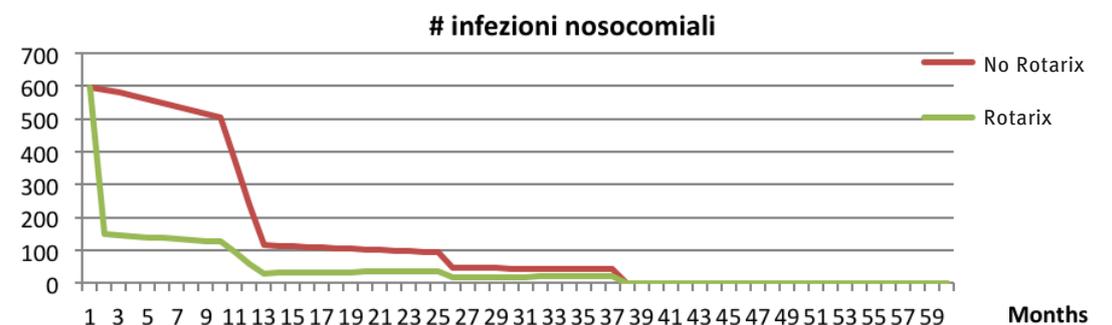


TABELLA 6

RISULTATI ANALISI COSTO-EFFICACIA ROTATEQ® VS NON VACCINAZIONE

	NON VACCINAZIONE	VACCINAZIONE (ROTATEQ®)	VACCINAZIONE (ROTATEQ®) VS NON VACCINAZIONE
COSTI TOTALI	€ 48.222.773	€ 45.340.358	-€ 2.882.415
COSTI TOTALE PER PAZIENTE	€ 91	€ 85	-€ 5
QALYS TOTALI			499
QALYS PER PAZIENTE	0,0009	-0,0018	-0,0009
ICER			-€ 5.774

TABELLA 7

RISULTATI DEL CONFRONTO ROTARIX® VS ROTATEQ®

	ROTARIX®	ROTATEQ®	DIFFERENCE
Costs	40.465.102,58	45.340.358,15	-4.875.255,56
QALM	-3.858,88	-5.588,02	1.729,14
QALYs			144,10
ICER			-33.833,58

Rotarix® Dominante

FIGURA 7

EPISODI DI DIARREA DA ROTAVIRUS DOPO VACCINAZIONE CON ROTARIX® E ROTATEQ® NEI PRIMI 5 ANNI DI ETÀ

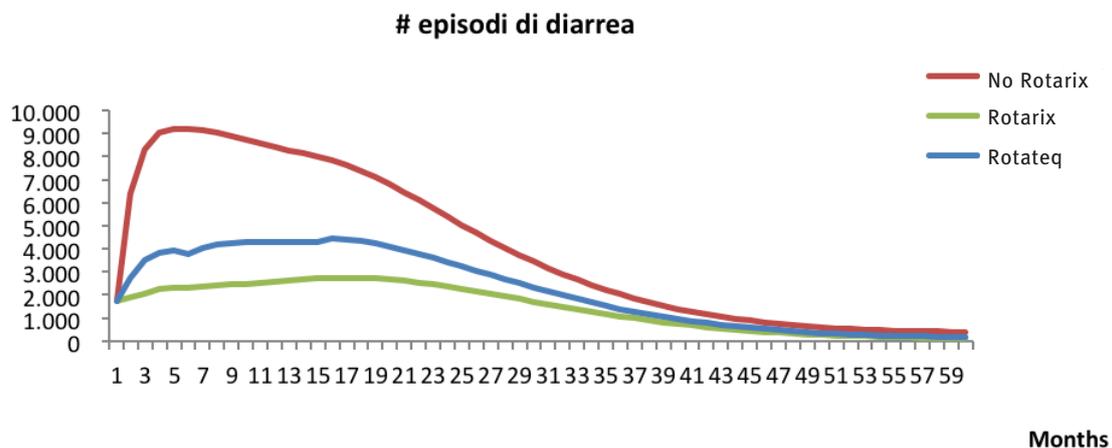


FIGURA 8

EPISODI DI RICOVERI PER INFEZIONE DA ROTAVIRUS DOPO VACCINAZIONE CON ROTARIX® E ROTATEQ® NEI PRIMI 5 ANNI DI ETÀ

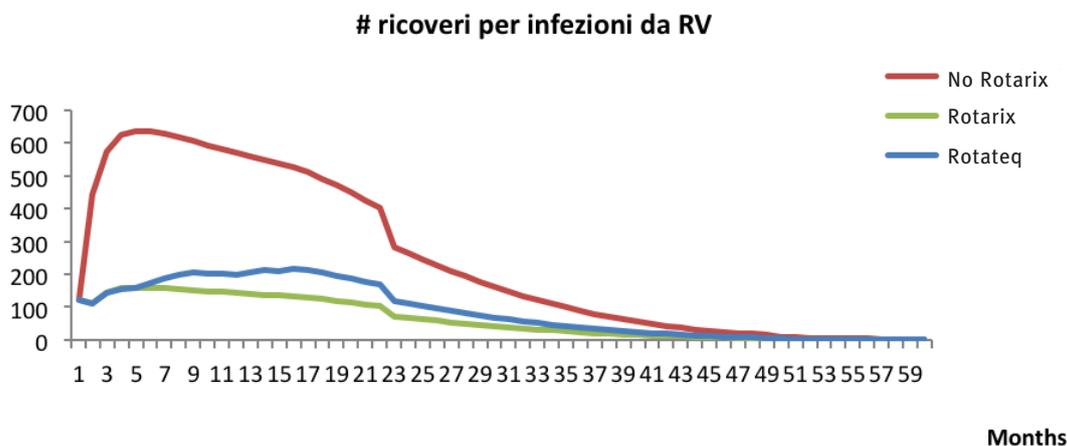
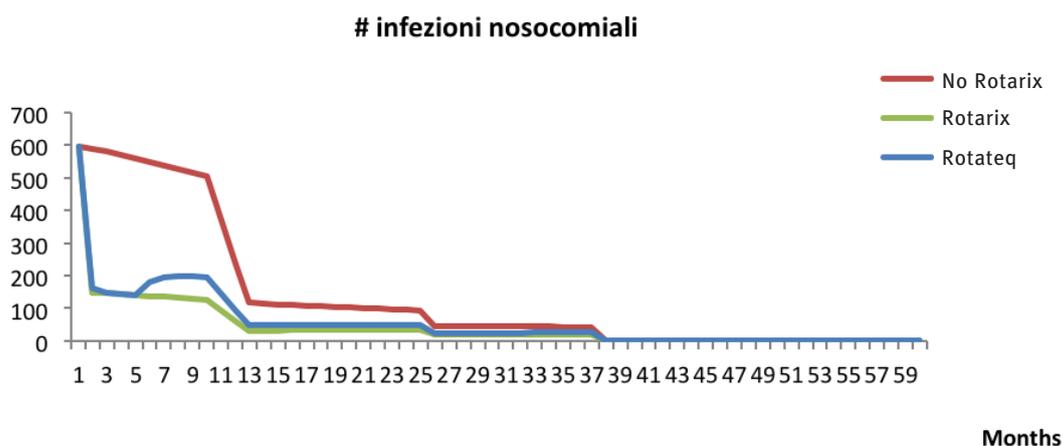


FIGURA 9

EPISODI DI INFEZIONI NOSOCOMIALI DA ROTAVIRUS DOPO VACCINAZIONE CON ROTARIX® E ROTATEQ® NEI PRIMI 5 ANNI DI ETÀ



2.882.415 in meno della non vaccinazione e genera 499 QALYs.

In conclusione, alla luce dei risultati derivanti dal confronto tra i due vaccini anti-rotavirus, il Rotarix® risulta essere dominante rispetto al Rotateq® (Tabella 7).

ANALISI DI SENSIBILITÀ

È stata condotta un'analisi di sensibilità univariata, facendo variare singolarmente i diversi parametri inseriti nel data input, in modo da valutare la robustezza dei risultati del caso base relativi alle assunzioni che le sottendono e come i singoli parametri

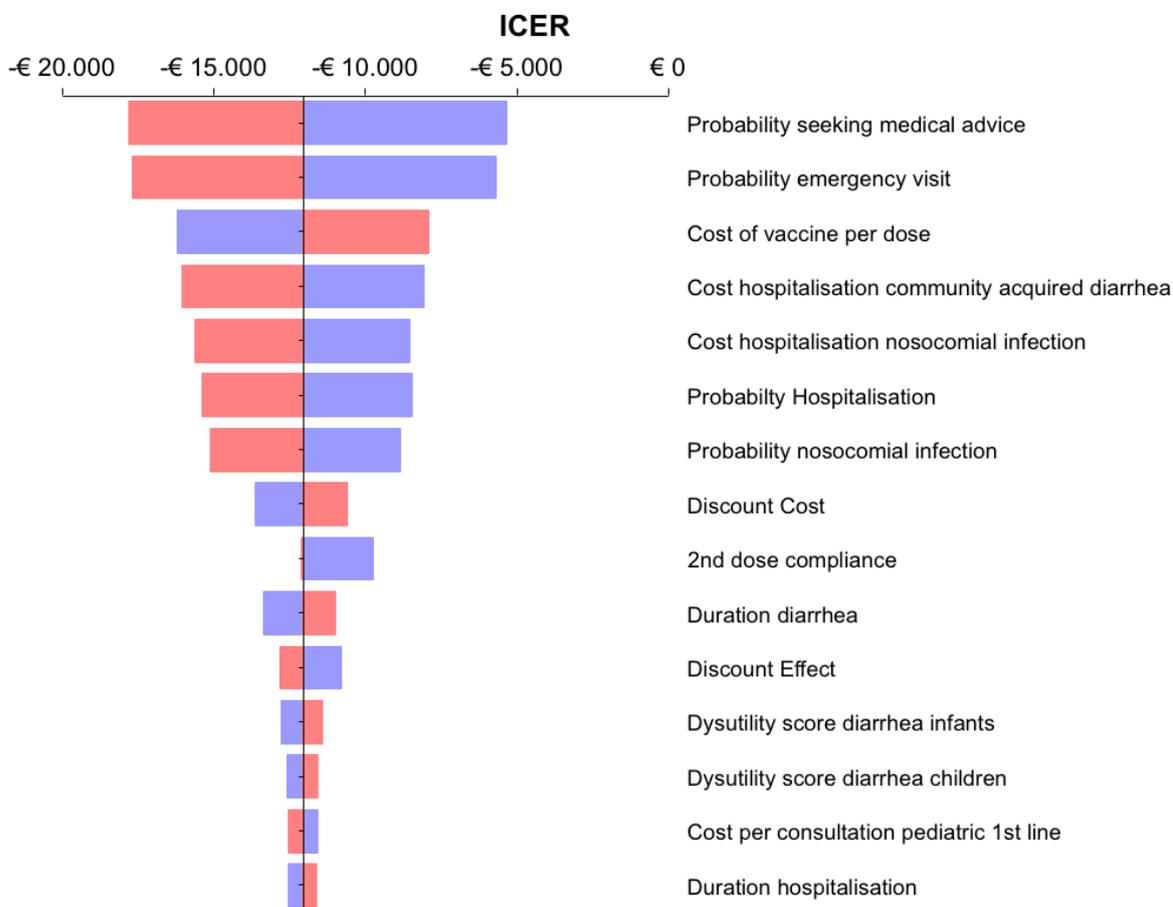
influenzano il risultato. I parametri sono stati fatti variare singolarmente da un minimo a un massimo.

I risultati sono stati presentati in forma di diagramma tornado per il costo incrementale per QALY guadagnato.

L'analisi di sensibilità univariata, condotta sui parametri inclusi all'interno della presente valutazione economica, dimostra che i risultati del caso base sono robusti. Da tale analisi risulta che i parametri che maggiormente influenzano i risultati sono il numero di richieste di consiglio medico, gli accessi al pronto soccorso, il costo del vaccino, le ospedalizzazioni.

FIGURA 10

DIAGRAMMA TORNADO DELL'ANALISI DI SENSITIVITÀ UNIVARIATA



BUDGET IMPACT ANALYSIS DELLA VACCINAZIONE CON ROTARIX® IN ITALIA

L'Analisi di Impatto sul Budget (BIA) è stata effettuata al fine di stimare quali potrebbero essere le conseguenze finanziarie dell'introduzione della vaccinazione anti-RV con il Rotarix® nel contesto nazionale in un orizzonte temporale di 5 anni secondo la prospettiva del SSN.

I due scenari confrontati sono stati quelli con e senza vaccinazione anti-RV con il vaccino Rotarix®. Tale analisi finanziaria è complementare alla valutazione di costo-efficacia. Sono stati adoperati gli stessi dati inseriti nel modello di costo-efficacia (cfr. sezione precedente), sono stati, invece, ipotizzati diversi tassi di copertura vaccinale, per i 5 anni di interesse, che partono dal 45% per il primo anno e crescono gradualmente fino al 75% il quinto anno. Tali percentuali

sono pari a 45%, 52,5%, 60%, 67,5% e 75% (Tabella 8).

La BIA prende in considerazione solo i costi sanitari diretti, poiché anche in questo caso la prospettiva è quella del SSN. Non si applica nessun tasso di attualizzazione, né sui costi né sui benefici, poiché la BIA calcola i flussi finanziari nel tempo. Il prezzo considerato del vaccino è lo stesso identificato nell'analisi di costo-efficacia.

RISULTATI ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

Vaccinando ogni anno la coorte dei nuovi nati si ottiene gradualmente di anno in anno un risparmio dovuto alla diminuzione della gestione delle prestazioni sanitarie legate alla cura della patologia in questione. In relazione al tasso di copertura crescente, la spesa per

TABELLA 8

TASSI DI COPERTURA IPOTIZZATI PER 5 ANNI. PERCENTUALI CALCOLATE SU QUELLA CORRISPONDENTE ALL'OBIETTIVO MASSIMO DI COPERTURA CHE È STATA IPOTIZZATA PARI AL 75%					
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	ANNO 4	ANNO 5
Copertura vaccinale annuale (% su nuovi nati)	45%	52,5%	60%	67,5%	75%

TABELLA 9

DIFFERENZA DI BUDGET TRA VACCINAZIONE CON ROTARIX® E NON VACCINAZIONE NEI PRIMI 5 ANNI DI CAMPAGNA VACCINALE					
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	ANNO 4	ANNO 5
Costo patologia da RV senza vaccinazione (A)	€ 48.222.773	€ 48.222.773	€ 48.222.773	€ 48.222.773	€ 48.222.773
Costo patologia da RV dopo vaccinazione con Rotarix (B)	€ 52.672.853	€ 47.218.105	€ 44.600.414	€ 43.411.206	€ 43.289.325
costo vaccino (C)	€ 21.361.154	€ 24.921.347	€ 28.481.539	€ 32.041.732	€ 35.601.924
costo patologia (B-C)	€ 31.311.698	€ 22.296.758	€ 16.118.875	€ 11.369.474	€ 7.687.401
Differenza budget (B-A)	€ 4.450.080	-€ 1.004.668	-€ 3.622.359	-€ 4.811.567	-€ 4.933.448

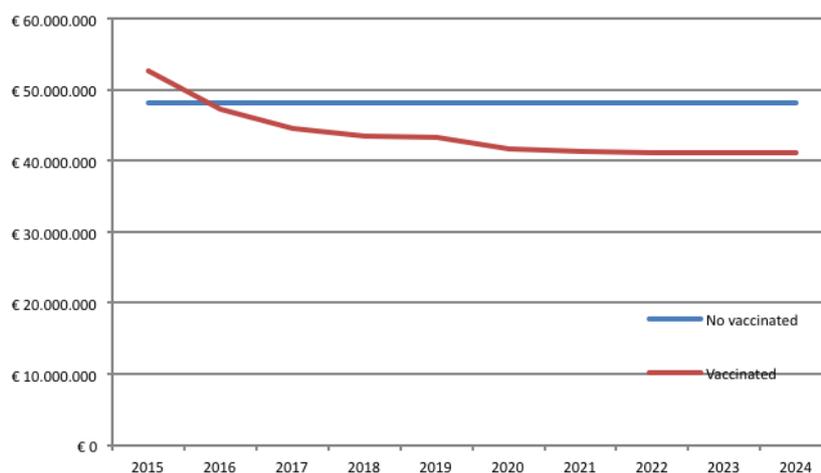
Differenza budget alla fine V anno

-€ 9.921.961

FIGURA 11

ANDAMENTO NEL TEMPO DEL BUDGET SANITARIO RELATIVO ALLA PATOLOGIA DA RV IN PRESENZA E IN ASSENZA DI UNA CAMPAGNA VACCINALE CON ROTARIX®

Total BI with and without vaccination



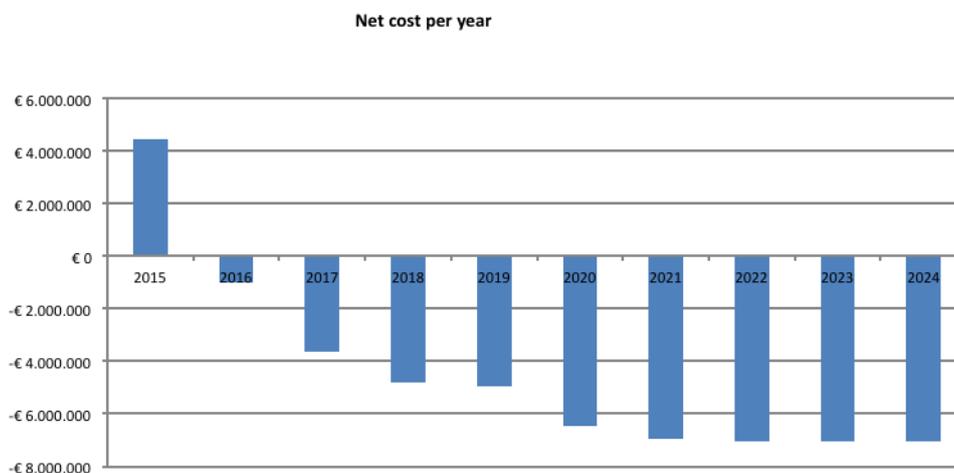
L'acquisizione dei vaccini cresce fino al quinto anno. Come si può vedere nella Tabella 9, il risparmio è visibile già dal secondo anno con una riduzione della differenza del budget che passa dai € 4.450.800 del primo anno a -€ 1.004.668 del secondo (il segno negativo indica un risparmio) fino a scendere, gradualmente negli anni successivi e ad arrivare al valore

di -€ 4.933.448 nel quinto anno, per una differenza di budget totale di -€9.921.961 nei cinque anni.

Nella figura 11 è raffigurata la differenza di budget ed è ben visibile la riduzione dei costi conseguenti alla campagna vaccinale e il conseguente risparmio che si ottiene dal secondo anno in poi.

FIGURA 12

IMPATTO SUL BUDGET DELLA VACCINAZIONE CON ROTARIX® SU 10 ANNI



CONCLUSIONI

La vaccinazione contro l'infezione da RV nel contesto italiano risulta essere cost-saving e dominante rispetto alla non-vaccinazione. Vaccinando una coorte di 531.372 bambini con Rotarix® si guadagnano, sui 5 anni della simulazione qui presentata, circa 643 QALYs e si risparmiano €7.757.670. Vaccinando con Rotateq® si ha invece una riduzione dei costi

per la coorte dei vaccinati pari a €2.882.415 e, rispetto a Rotarix®, un guadagno inferiore di QALYs che in questo caso sono pari a 499.

Nell'analisi di impatto sul budget della vaccinazione con Rotarix® si ha un risparmio totale per il SSN nei cinque anni pari a €9.921.961. La vaccinazione con Rotarix® porta risparmi già dal secondo anno che sono via via crescenti negli anni successivi.

Bibliografia

- [1] Vitale F., Barbieri M., Dirodi B. et al., Una valutazione economica completa della vaccinazione estensiva contro i rotavirus con il vaccino RIX4414 a livello nazionale e regionale in Italia. [in Italian] *Ann. Ig.* 2013; 25: 1-14
- [2] Melliez H., Boelle PY, Baron S, et al. Morbidity and cost of rotavirus infections in France [in French]. *Med Mal Infect.* 2005; 35 (10): 492-9
- [3] Standaert B., Marocco A. et al., Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino Rix4414 contro i rotavirus. *PharmoEconomics Italian Research Articles*, March 2008, Vol 10, Issue 1, pp 23-35
- [4] Martin A., Batty A., Roberts J.A et al. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414(RotarixTM) in the UK. *Vaccine*, 2009; 27:4520-4528
- [5] Lucas M.A. Goossens, Standaert B et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with RotarixTM (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*, 2008; 26:1118-1127
- [6] Festini F, Cocchi P., Mambretti D. et al., Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2010;10:235
- [7] Ministero della Salute. Mattoni SSN - Mattone 11 - Pronto Soccorso e Sistema 118 Disponibile online al sito: http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf (Ultimo accesso: 19.03.2014)
- [8] DRG, Ministero della Salute - Decreto 18 ottobre 2012 - GU n. 23 del 28 gennaio 2013. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Disponibile online al sito: http://www.crob.it/crob/files/docs/10/63/33/DOCUMENT_FILE_106333.pdf (Ultimo accesso: 19.03.2014)

- [9] Ministero dell'Economia e delle Finanze - Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica, Libro verde sulla spesa pubblica, Roma, 6 settembre 2007
- [10] Gianino E, Mastretta P, Longo A et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breastfed and non-breastfed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50: 13-7
- [11] Biermann KP, Neri S, Reali MF et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections in a pediatric hospital over a 3-year period. *Minerva Pediatr* 2006; 58: 477-82
- [12] Demo-Istat 2012. Disponibile online al sito: <http://demo.istat.it/pop2012/index.html>
- [13] Marchetti F, Assael B, Gabutti G, Guarino A. et al, Monitoring the rate of hospitalization before rotavirus immunization in Italy utilizing ICD9-CM regional databases, *Human Vaccines* 2009;5:3, 1-5;
- [14] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus diseases in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:S7-S11
- [15] Mattei A., Epidemiological impact of RV gastroenteritis in the Abruzzo Region: SDO analysis *Annali di igiene* 2009; 21 (1): 41-50
- [16] Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A., Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine*. 2004 Jun 2;22(17-18):2221-5
- [17] Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B et al. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. *Infection.*, 2008 Aug;36(4):351-7
- [18] Health for All Italia 2010 <http://www.istat.it/archivio/14562> (ultimo accesso: 19.03.2014)
- [19] numero ricoveri 2011 Ministero Salute http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=928 (ultimo accesso: 19.03.2014)
- [20] Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008.
- [21] Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis* 2011; 204: 980-6.
- [22] Lernout T?, Theeten H., Leuridan E. et al Do vaccines save lives? Yes they do! *Acta Med Port*, 2014;27(2):160-2
- [23] Linee guida AIES. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche sanitarie*, 2009; 10-91:99



ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTI-ROTAVIRUS

Maria Luisa Di Pietro

Istituto di Sanità Pubblica, Facoltà di Medicina e chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

L'infezione da Rotavirus, a trasmissione prevalentemente oro-fecale, è la causa principale di gastroenterite acuta nei neonati e nei lattanti [1]. Mentre nei primi l'infezione si associa a sintomi modesti se non addirittura assenti, nei secondi (in modo particolare tra i 3 e i 24 mesi) si possono manifestare febbre, vomito, diarrea persistente e - molto raramente - interessamento respiratorio, epatico, renale, linfonodale e neurologico. Tra le complicanze, la disidratazione e lo squilibrio idro-elettrolitico non compensati in modo adeguato possono essere causa di conseguenze anche fatali.

Il profilo di morbilità e di mortalità da Rotavirus è drammaticamente differente a livello mondiale: infatti, laddove è possibile intervenire in modo repentino con il trattamento reidratante, l'incidenza dei decessi è molto contenuta. Basti pensare che, delle circa 453.000 morti attribuite - nel mondo - ad un'infezione da Rotavirus la maggior parte si verifica in Sud-est asiatico e nell'Africa sub-Sahariana [2].

Con riferimento alla sola Europa, si stima che le gastroenteriti acute da Rotavirus siano responsabili - ogni anno - di 231 decessi, di oltre 87.000 ospedalizzazioni e quasi 700.000 visite mediche [3]. Per fare un esempio. Nel periodo 2001-2008, il 70% dei bambini sotto i 5 anni di età ospedalizzati in Germania per gastroenterite acuta presentava un'infezione da Rotavirus [4]. Ed ancora, in Inghilterra e in Galles, vengono richieste - ogni anno - 14.300 ospedalizzazioni e 133.000 visite mediche per gastroenteriti acute e severe da Rotavirus per bambini al di sotto dei 5 anni di età [5]. E' stato visto in precedenza, nel capitolo dedicato all'analisi epidemiologica della malattia quale sia l'impatto in termini di casi, visite mediche, ospedalizzazioni e decessi in Italia (cfr. Capitolo 2 *Dimensione*

epidemiologica e burden della gastroenterite da Rotavirus in Italia). Si ritiene, tra l'altro, che questo dato sia sottostimato a causa della mancanza di un sistema di sorveglianza nazionale e parzialmente ricostruibile alla luce di soli studi regionali o locali.

A motivo della dimensione epidemiologica, le gastroenteriti da Rotavirus hanno un forte impatto sulla salute della collettività infantile e un importante carico economico per la sanità pubblica. Per queste ragioni, lo sviluppo di un vaccino anti-Rotavirus è stata considerata una priorità della comunità scientifica a partire già dagli anni '70 [6].

Il primo vaccino orale anti-Rotavirus è stato il Rotashield® (Wyeth-Lederle Vaccines), autorizzato negli stati Uniti nel 1998 e ritirato pochi mesi dopo [7] a seguito della conferma del rischio importante di intussuscezione intestinale (11-21 per 100.000 vaccinati) [9].

Nel 2006, sono stati - invece - approvati da EMA (European Medicine Agency) due vaccini anti-Rotavirus di nuova generazione e somministrabili per via orale: Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals) e RotaTeq® (Sanofi Pasteur MSD). Il Rotarix® è, in particolare, oggetto di questa valutazione etica in un processo di Health Technology Assessment (HTA).

LA DOMANDA ETICA

L'obiettivo dei programmi di HTA è quello di supportare - alla luce delle evidenze acquisite - l'introduzione di nuove tecnologie nei differenti sistemi sanitari.

Nella valutazione di una tecnologia sanitaria, è necessario tenere presente - accanto ai dati relativi alla sicurezza, all'efficacia e all'impatto economico - anche la dimensione

etica e, in modo particolare, l'impatto della stessa sulla salute/vita del paziente e l'equità nell'accesso ai trattamenti. E, infatti, l'analisi etica è - oramai - parte integrante del processo di HTA [10].

Se lo scopo di un programma di HTA è sia di facilitare le scelte dei decisori sia di arginare la diffusa tendenza a introdurre tecnologie "innovative" non sempre supportate da adeguate evidenze, in un sistema sanitario, [11], nel caso delle vaccinazioni il ruolo sembra essere diverso. A causa, infatti, della diffusa "diffidenza" che accompagna - nell'opinione pubblica - i programmi di prevenzione immunitaria, la valutazione in HTA delle vaccinazioni dovrebbe portare ad incoraggiarne l'uso sempre che siano soddisfatti tutti i requisiti di appropriatezza necessari.

D'altra parte, avere a disposizione un vaccino per difendersi da un'infezione porta con sé, in genere, vantaggi per la salute e qualità della vita del soggetto vaccinato e - attraverso il meccanismo di *herd immunity* - per la società tutta: "l'atto del singolo acquista significato solo se collocato nel quadro generale di un'azione collettiva" [12].

La prevenzione dell'insorgenza dell'infezione e del correlato quadro patologico comporta, inoltre, una serie di vantaggi in termini sia di riduzione della sofferenza, del dolore e della dipendenza da parte del paziente, sia di contenimento della spesa sanitaria (riduzione dei costi per assistenza sanitaria, per i trattamenti farmacologici o per l'eventuale ricovero ospedaliero). Perché porsi, allora, una domanda etica sull'uso di un nuovo vaccino? Molteplici, come vedremo, le problematiche etiche. E, il porsi di fronte ad un nuovo processo tecnologico porta - già - con sé domande di senso (direzione) e di significato.

LA METODOLOGIA DI VALUTAZIONE ETICA

L'analisi etica in un processo di HTA è condizionata da almeno tre elementi: 1. le caratteristiche della tecnologia da valutare, 2. l'orientamento etico, a cui si fa riferimento; 3. la metodologia adottata [13].

L'orientamento etico e la metodologia sono strettamente connessi tra di loro. Il metodo è, infatti, sempre dettato dallo scopo che si intende raggiungere e non esiste un metodo specifico della valutazione etica, se non nel senso che si assume la metodologia di indagine

specifico della riflessione etica dalla quale essa dipende.

La specificità del metodo della riflessione etica in HTA non sta, allora, nel metodo, ma nell'insieme dei contenuti che la riflessione etica si trova ad affrontare: chiarificare e valutare processi ed azioni, che sono mediate dalla conoscenza scientifica e dalla prassi tecnologica. Per far questo, è necessario stabilire - innanzitutto - una gerarchia di beni da tutelare, anche per superare le inevitabili difficoltà qualora i suddetti beni dovessero entrare in conflitto tra di loro [14].

Per la valutazione etica della vaccinazione anti-Rotavirus, si fa riferimento a un approccio centrato sulla persona nella sua realtà concreta e con i suoi specifici bisogni. D'altra parte, è la persona che interviene su un bene (la vita) che non ha posto nel mondo e su leggi ed equilibri che lo precedono e lo coinvolgono. E la sua responsabilità verso gli altri non può essere assoggettata soltanto alle leggi dell'avere, del produrre e del mercato; il suo agire non è misurato solo dalle intenzioni ma anche dalle singole azioni.

Una visione centrata sulla persona impone, volendo parafrasare Kant, di agire in modo da trattare sé stessi e gli altri sempre come fine e mai soltanto come mezzo. In questa ottica, il *bonum*, il valore ultimo che misura l'agire morale, è proprio la promozione dell'essere e della preziosità (o dignità) della persona in quanto persona. E principio primo è il rispetto incondizionato della inviolabilità della persona (e quindi della sua vita) e la tutela della sua libera espressione, a cui fanno - poi - seguito la ricerca del bene comune e la solidarietà interumana [15].

Alla luce di questo orientamento etico, si prevede uno schema di analisi scandito in tre momenti:

- l'esposizione del fatto biomedico, ossia la raccolta dei dati sulla tecnologia (*fase conoscitiva*);
- l'approfondimento del significato antropologico-filosofico-valoriale del ricorso alla tecnologia in esame (*fase valutativa*). Si tratta di valutare se l'introduzione e l'impiego di una tecnologia si rapporti o meno con il bene integrale della persona. I valori di riferimento e in gerarchia tra di loro sono: la difesa della vita fisica, la promozione della salute e della qualità di vita, il rispetto delle scelte libere

e responsabili, la ricerca del bene comune;

- l'elaborazione del parere etico conclusivo, nel quale fare emergere sinteticamente anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i *decision-makers* dovrebbero tener conto, allorché venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia oggetto di studio (*fase prescrittiva*).

FASE CONOSCITIVA

Rotarix® contiene un ceppo vivo attenuato di Rotavirus umano (Rix4414). Il vaccino, somministrato in due dosi, trova indicazione nell'immunizzazione attiva dei neonati e dei lattanti dalla sesta alla ventiquattresima settimana di età, al fine di prevenire le gastroenteriti dovute ad infezioni da Rotavirus. Secondo le informazioni fornite con il prodotto, "la prima dose può essere somministrata dall'età di 6 settimane. Ci dovrebbe essere un intervallo di almeno 4 settimane tra le due dosi. La vaccinazione dovrebbe essere effettuata preferibilmente entro le 16 settimane di età, ma deve essere completata entro 24 settimane di età" [16].

La possibilità di somministrare Rotarix® in sole due dosi, contemporaneamente ad altri vaccini monovalenti o combinati e senza alcuna restrizione sul consumo di cibo e bevande sia prima sia dopo la vaccinazione, rende la tecnologia molto interessante in ambito sanitario. L'obiettivo di questa valutazione in HTA è, allora, proprio quello di revisionare i dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità della vaccinazione anti-Rotavirus alla luce delle più recenti evidenze, di valutare il rapporto costo/efficacia rispetto all'alternativa della non vaccinazione, sì da poterne supportare l'acquisizione da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

FASE VALUTATIVA

a. Rapporto rischi/benefici.

Di una tecnologia sanitaria bisogna valutare l'utilità clinica e la proporzionalità tra i benefici ricercati e i rischi prevedibili. La vita fisica è, infatti, per l'essere umano il valore "fondamentale" e - in quanto tale - esige il

massimo rispetto. Non vanno, quindi, evitati solo i danni, ma anche promossi la salute e il benessere del soggetto in esame.

I dati disponibili, ottenuti con numerosi RCT di fase I, II e III, disegnati in doppio cieco *versus* placebo (cfr. Capitolo 3. *Profilo clinico del vaccino Rix4414*), mettono in evidenza che Rotarix® è in grado di aumentare la dimensione della protezione con una riduzione statisticamente significativa dei tassi di ospedalizzazione per gastroenteriti da Rotavirus [17]. Secondo studi effettuati negli USA e in Europa, quanto detto si verificherebbe anche in fasce d'età diverse da quella dei soggetti vaccinati: un indice dell'effetto di protezione indiretta (*herd immunity*) generato dai vaccini anti-Rotavirus anche con coperture vaccinali sub-ottimali.

A fronte di questa alta efficacia in termini preventivi, suscita - però - non poche perplessità il profilo di sicurezza di entrambi i vaccini anti-Rotavirus oggi disponibili (Rotarix® e RotaTeq®).

Per quanto riguarda il Rotarix®, anche se le informazioni dell'EMA appaiono in generale rassicuranti [18], vi sono evidenze sull'associazione - in alcuni casi - tra vaccinazione e intussuscezione intestinale. E così, a fronte di studi che mettono in evidenza (cfr. Capitolo 3. *Profilo clinico del vaccino Rix4414*) un profilo di reattogenicità e sicurezza sovrapponibili al placebo, ve ne sono altri di fase IV che segnalano la presenza di questa importante complicanza [19-23]. Secondo un recente studio, effettuato in Germania, il rischio di intussuscezione intestinale aumenterebbe solo nel caso di somministrazione tardiva del vaccino anti-rotavirus [24]. Per questa ragione, viene raccomandato di iniziare la vaccinazione tra le 6 e le 12 settimane di età.

b. Rispetto dell'autonomia del paziente

Il rispetto dell'autonomia richiede che la persona, a cui viene proposto un trattamento, deve essere messa nelle condizioni di scegliere quanto sia più indicato per il miglioramento della propria condizione e qualità di vita. Questo richiede un adeguato processo comunicativo all'interno del quale offrire le informazioni necessarie e rilevare il consenso, cercando nel contempo di rimuovere tutti gli ostacoli che impediscono l'espressione di autonomia e motivando il paziente ad aderire al trattamento proposto.

L'esigenza dell'osservanza del consenso informato agli atti medici è, fra l'altro, inserita nella stessa *Costituzione Italiana* (art. 32 e 13) e nel *Codice Penale* (art. 50, *Consenso dell'avente diritto*) ed espressa anche nel *Codice di Deontologia Medica* (artt. 30-35) [25]. Da un punto di vista etico, la corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole. Oggetto della conoscenza devono essere, in modo particolare, la tipologia del trattamento proposto, i rischi che esso comporta e le eventuali alternative [26].

Nel caso delle vaccinazioni, la rilevazione del consenso è riconducibile in gran parte alle regole generali del consenso informato ai trattamenti sanitari. Il momento comunicativo deve essere, però, fortemente motivante dal momento che il contesto di intervento è preventivo e la dimensione di massa - che accompagna la somministrazione di vaccini - non deve indurre i medici ad acquisire il consenso in modo frettoloso e approssimativo. Bisogna, inoltre, evitare una somministrazione frettolosa dei vaccini, che non ne valuti attentamente l'impatto sul soggetto da vaccinare.

Dal momento che il target della vaccinazione anti-Rotavirus è costituito da neonati e lattanti, i soggetti da informare sono i genitori, ai quali andrà spiegata l'entità oggettiva del rischio del vaccino rispetto alla possibilità di infezione. In particolare, andrà segnalato il rischio di intussuscezione intestinale, spiegandone i sintomi, le modalità di osservazione, le indicazioni da fornire nel momento in cui si rivolgono in un centro di primo soccorso: il tutto per favorire diagnosi e intervento immediato da parte dei sanitari. Sarà nella libertà e nella responsabilità dei genitori scegliere se vaccinare o meno il proprio figlio.

c. La ricerca del bene comune: una questione di giustizia.

Un elemento ulteriore di valutazione etica è la compatibilità o meno del trattamento proposto con un'equa allocazione delle risorse sanitarie. La limitatezza delle risorse economiche in sanità impone, infatti, scelte che vanno fatte secondo criteri di giustizia.

Il fondamento di una scelta "giusta" deve essere, ancora una volta, la persona nella sua realtà concreta; l'obiettivo è quello di metterla nelle condizioni di raggiungere il

massimo potenziale di salute consentito dalla propria situazione. Muovendo, allora, dalla distinzione classica tra giustizia *commutativa* (regola e controlla i rapporti tra gli individui, ovvero gli scambi, le transizioni e i contratti) e giustizia distributiva (distribuisce le risorse disponibili), si avrà che la prima porta a dare a ciascuno ciò che gli spetta oggettivamente (in quanto essere umano) e concretamente (in ragione del bisogno specifico); la seconda impegna il singolo a realizzare se stesso "nella" realizzazione del bene comune. E', però, possibile pensare ad un "bene comune" quale punto di incontro tra i bisogni individuali e le necessità sociali?

Se "la società è una relazione, una relazione reale (perché pone qualcosa di reale negli individui che la compongono e che l'arricchiscono), ed è costituita per il bene degli individui, per il bene comune [...]", il "bene comune significa dire il bene di tutti e di ciascuno, un bene che non deve - allora - mai togliere all'individuo quello che è essenziale per essere uomo" [27]. Il bene comune incontra, allora, la sua chiave di lettura e la sua ragione d'essere in una realtà dinamica e partecipativa: dinamica in quanto vive la tensione tra natura e storia; partecipativa in quanto si costituisce nel confluire stesso delle persone, tanto da avere spessore nella misura in cui tutti vi partecipano.

Nel caso specifico delle vaccinazioni, è da mettere in evidenza - innanzitutto - il loro duplice valore preventivo attraverso sia la salvaguardia di chi vi si sottopone sia la tutela di coloro che circondano il soggetto vaccinato e che sarebbero esposti, altrimenti, al rischio di contagio. In secondo luogo, se il vaccino in esame presenta un rapporto rischi/benefici proporzionato ed è anche costo/efficace, si dovrà consentire ai genitori di accedere gratuitamente alla vaccinazione.

Nell'ambito di questo processo di HTA, l'analisi economica [cfr. Capitolo 6. *La vaccinazione anti-rotavirus in Italia: valutazione economica*] ha dimostrato che la vaccinazione anti-Rotavirus è costo-efficace rispetto alla non vaccinazione. Nel caso del Rotarix[®], poi, il vaccino risulta dominante rispetto non solo alla non vaccinazione, ma anche al RotaTeq[®]. Secondo la stessa valutazione, si prevede un aumento della spesa per il SSN fino al quinto anno di vaccinazione della popolazione target, con un risparmio significativo negli anni successivi a partire dal sesto.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE: INDICAZIONI ETICHE E PROBLEMATICITÀ

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che:

1. Rotarix® risulta efficace in termini di protezione sia diretta sia indiretta (*herd immunity*) dall'infezione da Rotavirus;
2. la problematica del consenso informato relativa alla sua somministrazione non solleva particolari questioni e ad essa vanno, dunque, applicati tutti i principi generali che regolano la materia nel caso di altri trattamenti;
3. l'implementazione del vaccino nei sistemi sanitari risponde ai criteri di un'equa allocazione delle risorse sanitarie.

A fronte di quanto detto, va - però - tenuta in adeguata considerazione la segnalata associazione tra vaccinazione anti-Rotavirus e casi di intussuscezione intestinale.

Dal punto di vista organizzativo, si dovranno - allora - assicurare i seguenti passaggi:

1. la predisposizione di colloqui

personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame il particolare contesto clinico del soggetto [28];

2. il chiarimento in sede di acquisizione del consenso da parte dei medici della responsabilità dei genitori anche a fronte dei vaccini raccomandati;
3. la verifica di un uguale accesso al vaccino da parte della popolazione su tutto il territorio nazionale, in relazione alle altre strategie vaccinali;
4. la segnalazione di eventuali rischi da vaccinazione anti-Rotavirus agli organismi competenti. Andranno, infine, allertati i genitori, i pediatri e i centri di primo soccorso, su - rispettivamente - il controllo, l'interpretazione e la tempestiva risoluzione dei casi di intussuscezione intestinale, con la previsione anche di percorsi ospedalieri preferenziali per i piccoli pazienti.

Bibliografia

- [1] Clark H, Offit P, Parashar U, Ward R. Rotavirus Vaccines. In Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, 5th ed., Philadelphia: Saunders, 2008: 715-734
- [2] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger Than 5 Years before the Introduction of Universal Rotavirus Vaccination Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 12(2):136-141
- [3] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S7-S11
- [4] Koch J, Wiese-Posselt M. Epidemiology of rotavirus infections in children less than 5 years of age: Germany, 2001-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:112-117
- [5] Nakagomi O, Iturriza-Gomara M, Nakagomi T, Cunliffe NA. Incorporation of a rotavirus vaccine into the national immunisation schedule in the United Kingdom: a review. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Nov;13(11):1613-1621
- [6] Marwick, C. Rotavirus Vaccine a Boon to Children. *JAMA* 1998; 279(7):489-490
- [7] Withdrawal of rotavirus vaccine, recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly, Rep*. 1999; 48:1007
- [8] Kramarz P, France EK, Destefano F, Black SB, Shinefield H, Ward JI, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:410-416;
- [9] Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *NEJM* 2001; 344:564-572
- [10] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:617-623
- [11] ten Have H. Medical Technology Assessment and Ethics. *Ambivalent Relations*. *Hastings Center Report* 1995; 25(5): 13-19
- [12] Comitato Nazionale per la Bioetica. *Le vaccinazioni*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1995
- [13] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312
- [14] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale*

- 2004; 23: 1-11
- [15] Sgreccia E. Human person and personalism, *Cuad Bioet.* 2013; 24(80):115-123
- [16] Committee for Medical Products in Human Use (CHMP) (2013) Summary of product characteristics, Rotarix rotavirus vaccine, live,attenuated._Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf. Accessed 8 Oct 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR
- [17] Uhlig U, Kostev K, Schuster V, et al., Impact of Rotavirus Vaccination in Germany: Rotavirus Surveillance, Hospitalization, Side Effects and Comparison of Vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print]
- [18] Rotarix: Product Information European Medicines Agency (EMA); 2013: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000639/human_med_001043.jsp&mid=WC0b01ac058001d1246
- [19] Haber P, Patel M, Pan Y, et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. *Pediatrics.* 2013;131:1042-1049
- [20] U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA releases final study results of a mini-sentinel post-licensure observational study of rotavirus vaccines and intussusception. 2013. In: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm356758.htm>
- [21] Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1427-1434
- [22] Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusceptions after monovalent rotavirus vaccination. *NEJM* DOI:10.1056/NEJMoa1311738
- [23] Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* DOI:10.1056/NEJMoa1303164
- [24] Oberle D, Jenke aC, von Kries R, et al. Rotavirus vaccination. A risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsbl* 2014; 57: 234-24
- [25] Di Pietro ML. Principi di Bioetica e relazione medico-paziente. In Giusti G. (ed.), *Trattato di Medicina Legale e scienze affini.* Padova: CEDAM, 2009: 541-617
- [26] Comitato Nazionale per la Bioetica. *Informazione e consenso all'atto medico.* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 1992
- [27] Vanni Rovighi S., *Istituzioni di filosofia,* Brescia: La Scuola, 1982: 150
- [28] Palma A, Ugazio A, Chiamenti G, Tozzi A, Tucci PL, Zuccotti GV, De Martino M; Commissione Interassociativa Vaccini della Società Italiana di Pediatri. Recommendations of the Italian Pediatricians on anti-Rotavirus vaccine. *Minerva Pediatr.* 2008 Feb; 60(1):17



ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI

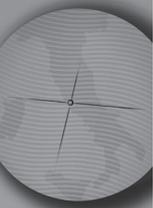
Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

- L'infezione da Rotavirus (RV) è la causa principale di gastroenterite acuta nei neonati e nei lattanti: colpisce i bambini sotto i 5 anni di età con frequenza particolarmente elevata e i lattanti.

Nei neonati l'infezione si associa a sintomi modesti se non addirittura assenti per la presenza di anticorpi materni, nei lattanti (in modo particolare tra i 3 e i 24 mesi) si possono manifestare febbre, vomito, diarrea persistente, raramente interessamento respiratorio, epatico, renale, linfonodale e neurologico. Tra le complicanze, la disidratazione e lo squilibrio idroelettrolitico non compensati in modo adeguato possono essere causa di conseguenze anche fatali. La diagnosi è prevalentemente clinica, mentre per la diagnosi eziologica si usano test immunoenzimatici o immunocromatografici.
- Il Rotavirus è molto contagioso, si trasmette con grande facilità e può sopravvivere a lungo nell'ambiente; la sua trasmissione avviene soprattutto per via oro-fecale, ma anche per via respiratoria.
- Il trattamento clinico non differisce dalla gestione di analoghe forme diarroiche a diversa eziologia e viene effettuato mediante reidratazione per via orale o con sondino naso-gastrico. Altre terapie efficaci, affiancate alla reidratazione, sono il trattamento con lo zinco e i probiotici.
- Il profilo di morbosità e di mortalità da RV è differente a livello internazionale: infatti, laddove è possibile intervenire in modo repentino con il trattamento reidratante, l'incidenza dei decessi è molto contenuta.
- In Europa, si stima che le gastroenteriti acute da RV siano responsabili ogni anno di 231 decessi, di oltre 87.000 ospedalizzazioni e quasi 700.000 visite mediche.
- In Italia una stima del carico globale di malattia riporta che le gastroenteriti acute da Rotavirus colpiscono - ogni anno - più di 400.000 bambini al di sotto dei 5 anni, con 320.000 casi gestiti a domicilio, 10.000 ospedalizzazioni, 80.000 visite mediche e 11 decessi. Tuttavia questo dato si ritiene sia sottostimato a causa della mancanza di un sistema di sorveglianza nazionale e parzialmente ricostruibile alla luce di soli studi regionali o locali. Anche l'impatto delle infezioni nosocomiali da RV che complicano e prolungano il decorso ospedaliero di bambini ricoverati per altra patologia potrebbe essere meglio misurato da un appropriato sistema di sorveglianza.
- Non essendo una patologia soggetta a obbligo di notifica e con diagnosi eziologica non necessaria, i valori di incidenza si riferiscono prevalentemente ai pazienti che giungono all'attenzione medica o all'ospedalizzazione.
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emanato nel 2009 una raccomandazione affinché la vaccinazione anti-RV venga inclusa nei programmi vaccinali di tutti i Paesi.
- I principali Paesi europei e per l'Italia la Regione Siciliana e alcune ASL (Lucca, Sanluri, Lanusei, Oristano) hanno già aderito implementando la vaccinazione, riscontrando una riduzione di casi e di conseguenti ricoveri ospedalieri.
- Considerata l'efficacia clinica dei vaccini attualmente disponibili e la loro contenuta reattogenicità, l'adozione di una strategia di prevenzione potrebbe contribuire significativamente al contenimento dell'incidenza delle gastroenteriti da RV, permettendo quindi un risparmio di risorse

economiche e sociali da parte sia del SSN che della popolazione generale.

- Nel 2006, sono stati approvati dalla European Medicine Agency (EMA) due vaccini anti-Rotavirus: Rotarix® (vaccino monovalente, in due dosi orali) e RotaTeq® (vaccino tetravalente, in tre dosi orali). Entrambi possono essere somministrati ai neonati prematuri ciascun vaccino con la posologia autorizzata (2 o 3 dosi) e alla stessa età cronologica dei bambini nati a termine; sono pronti all'uso e pertanto non necessitano di ricostituzione o diluizione e devono essere somministrati oralmente senza mescolarli con nessun altro vaccino o soluzione.
- Rotarix, è composto da un ceppo di rotavirus umano (RIX4414) vivo, attenuato prodotto su linee cellulari Vero con una carica virale non inferiore a $10^{6.0}$ CCID₅₀; è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età, L'efficacia clinica, soprattutto nella prevenzione degli episodi gravi o delle ospedalizzazioni, si è dimostrata elevata arrivando al 100%. Il profilo generale di sicurezza e tollerabilità del vaccino è risultato paragonabile a quello del placebo negli studi clinici. I dati post-marketing evidenziano un rischio attribuibile di invaginazione secondo l'OMS o fino a 6 /100.000 secondo l'RCP di Rotarix.
- Per quanto riguarda la valutazione economica, la vaccinazione contro l'infezione da RV nel contesto italiano risulta essere cost-saving e dominante rispetto alla non-vaccinazione. Vaccinando una coorte di 531.372 bambini con Rotarix® sui 5 anni della simulazione considerata nel presente rapporto si guadagnano circa 643 QALYs nel confronto con la non vaccinazione e il risparmio in termini di costi totali è pari a €7.757.670. Vaccinando con Rotateq® si ha invece una riduzione dei costi per la coorte dei vaccinati pari a €2.882.415 e, rispetto a Rotarix®, un guadagno di QALYs pari a 499. Nell'analisi di impatto sul budget si ha un risparmio totale per il SSN nei cinque anni pari a €9. 921.961, ipotizzando una introduzione graduale con coperture crescenti dal primo al quinto anno fino al 75%.
- La European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID) e la European Society for Paediatric Gastroenterology, Haepatology and Nutrition (ESPGHAN) raccomandano la vaccinazione a tutti i neonati sani in Europa (alto livello delle evidenze, beneficio netto, raccomandazione di grado 1A). In Italia la Commissione Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)/Società Italiana di Pediatria (SIP) sottolineano la necessità di introdurre la vaccinazione e promuovere la sua offerta attiva nei tempi più brevi, compatibilmente con le altre priorità nelle strategie vaccinali sul territorio nazionale. Analoga posizione è stata presa dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) che, in collaborazione con la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) e con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), ha inserito la vaccinazione in offerta attiva e gratuita nel recente aggiornamento del Calendario Vaccinale per la Vita.
- Da un punto di vista organizzativo, i Sistemi Sanitari Regionali dovrebbero garantire standard di qualità omogenei del processo di vaccinazione. Sarebbe inoltre auspicabile il perseguimento di modelli organizzativi basati su logiche di rete e sulla definizione di standard e sistemi di misurazione e valutazione, in quanto presupposto basilare per il miglioramento continuo della qualità dei processi assistenziali e per il successo dei programmi vaccinali.
- La somministrazione di Rotarix potrebbe avvenire contestualmente alla vaccinazione esavalente al terzo e al quinto mese d'età. Rispettando le indicazioni sui tempi di somministrazione, aggiungerebbe una serie di vantaggi di tipo logistico/economico, senza gravare ulteriormente sull'organizzazione dei servizi vaccinali.
- Dalla valutazione etica emerge che Rotarix® risulta efficace in termini di



protezione sia diretta sia indiretta (*herd immunity*) dall'infezione da Rotavirus; la problematica del consenso informato relativa alla somministrazione non solleva particolari questioni; l'implementazione del vaccino nei sistemi sanitari risponde ai criteri

di un'equa allocazione delle risorse sanitarie. A fronte di quanto detto, va tenuta comunque in adeguata considerazione l'associazione tra vaccinazione anti-Rotavirus e casi di intussuscezione intestinale.

