

## Digest

### VACCINI ANTIROTAVIRUS

SAFETY AND EFFICACY OF AN ATTENUATED VACCINE AGAINST SEVERE ROTAVIRUS GASTROENTERITIS  
RUIZ-PALACIOS GM, PEREZ-SCHAEI I, VELASQUEZ FR, ET AL.  
*N Engl J Med* 2006;354:11-22

SAFETY AND EFFICACY OF A PENTAVALENT HUMAN-BOVINE (WC3) REASSORTANT ROTAVIRUS VACCINE  
VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P, ET AL.  
*N Engl J Med* 2006;354:23-33

THE PROMISE OF NEW ROTAVIRUS VACCINE  
GLASS R, PARASHAR UD  
*N Engl J Med* 2006;354:75-7

Due contributi importanti, accompagnati da un editoriale impegnativo, sono usciti sul primo numero dell'anno 2006 di *New England Journal of Medicine*. L'argomento è lo stesso: nuovi vaccini antirotavirus.

Si ricorderà che un vaccino bioingegnerizzato rhesus-umano tetravalente (*Rotashield*, Wyeth Laboratories) era stato prodotto, commercializzato e raccomandato per la vaccinazione routinaria nei lattanti negli Stati Uniti, nel 1998, e che è stato poi ritirato dal commercio per la dimostrata associazione con un aumentato rischio di invaginazione intestinale nel periodo immediatamente successivo (3-14 gg) alla somministrazione. Tale evento era ragionevolmente da attribuire a una "piccola enterite", che a volte produceva invece febbre, vomito, diarrea, dolori addominali, ematochezia (ed evidentemente anche una iperperistalsi con invaginazione nei bambini predisposti). In effetti, a un anno di distanza dal vaccino, la differenza di rischio tra i vaccinati e i non vaccinati si azzerava (evidentemente per la maggiore frequenza di enterite tra i bambini non protetti). Tuttavia, quel primo vaccino fu rapidamente ritirato dal commercio e nemmeno riproposto, per ovvi motivi di immagine, nei Paesi in cui il rischio di morte per diarrea è ancora molto alto (circa 500.000 morti all'anno, nel mondo), da oscurare il rischio potenziale comunque molto basso, e alla fine anche dubbio, dell'invaginazione.

Contemporaneamente, due nuovi vaccini sono stati sperimentati e pubblicizzati. Entrambe le osservazioni hanno largamente "promosso" il vaccino.

Il primo è un vaccino orale monovalente (*Rotarix*, Glaxo-SmithKline), un virus umano vivo e attenuato, derivato dal rotavirus (HRV) più comune, G1 P[8]. Pur essendo monovalente, il vaccino dà comunque, come l'infezione naturale, una protezione crociata verso gli altri ceppi. Si somministra in due dosi a 2 e 4 mesi di vita.

La sperimentazione multicentrica (Ruiz-Palacios, et al.) su larga scala (63.225 lattanti) si è svolta contemporaneamente in Finlandia e in 11 Paesi dell'America Latina. Tutti i bambini, sia i vaccinati che i controlli (placebo), in numero eguale, sono stati seguiti per una media di 100 giorni dopo la prima dose, per valutare il rischio di invaginazione; un sottogruppo più ristretto, ma adeguato a valutare l'esistenza o meno di un vantaggio significativo (20.169), è stato seguito per un ulteriore periodo di 10 mesi, per misurarne l'effetto protettivo.

Nei 31 giorni dopo la prima e la seconda vaccinazione ci sono state 13 invaginazioni, di cui 6 nel gruppo dei vaccinati e 7 nel gruppo dei controlli ( $p=0,08$ ), e nell'anno successivo ce ne sono state altre 12, di cui 3 tra i vaccinati e 9 nei controlli: in totale, 9 contro 16 ( $p=0,08$ ), sicché si potrebbe quasi dire che c'è un possibile (non incomprensibile) effetto protettivo contro l'invaginazione.

Durante il primo anno di vita si sono verificate 12 gastroenteriti severe nel gruppo dei vaccinati (2/1000) e 77 nel gruppo placebo (13,3/1000), con una efficacia del vaccino nei riguardi della diarrea grave o molto grave da rotavirus pari all'84,7% per 2 dosi e all'81,1% per una sola dose, con una efficacia del 90,8% nei riguardi dell'infezione specifica per il sierotipo usato. I casi totali di diarrea (da qualunque causa), sufficientemente rilevanti da richiedere reidratazione, sono stati 30,9/1000 tra i vaccinati e 51,7/1000 nel gruppo placebo con un effetto protettivo del 41%. Del 42% è stata la riduzione dei ricoveri. Non c'è stata, nell'anno, differenza di mortalità tra i due gruppi, né per questa né per altre cause: nell'insieme 56 morti tra i vaccinati, di cui 4 per diarrea e 16 per polmonite, e 43 nel gruppo placebo, di cui 2 per diarrea e 6 per polmonite.

Il secondo vaccino (*Rotateq*, Sanofi Pasteur MSD) è un vaccino pentavalente, basato su un ceppo bovino, WC3, riassortante, che contiene un singolo gene che codifica per proteine del capsido per i più comuni sierotipi (G1, G2, G3, G4 P[8]). Il relativo studio (Vesikari, et al.) differisce dal primo essenzialmente per essere stato effettuato negli Stati Uniti e in Finlandia. La dimensione della coorte studiata, suddivisa in due gruppi eguali, vaccino e placebo, è di 68.038 bambini. Una invaginazione, durante l'anno di osservazione, si è verificata in 12 soggetti del primo gruppo e in 15 del secondo, senza nessun rapporto temporale con la somministrazione del vaccino o del placebo. L'effetto protettivo del vaccino nei riguardi del ricovero o della visita in Pronto Soccorso per una diarrea da rotavirus dei sierotipi G1-G4 è stato del 94,5%, e nei riguardi delle forme severe (sempre da rotavirus) è stato del 98%.

L'efficacia nei riguardi dei ricoveri per gastroenterite da qualunque causa è stata del 63% nel primo anno di vita.

La mortalità generale nel primo anno è stata di 24 su 34.035 vaccinati e di 20 su 34.003 del gruppo placebo, prevalentemente per SIDS.

L'editoriale di commento, e il suo titolo, *The promise of new rotavirus vaccine*, è fortemente positivo, con minime note critiche. I due vaccini risultano perfettamente sicuri ed efficaci nello stesso grado, pur essendo stati studiati in contesti diversi e con disegni non identici. Le differenze sull'effetto protettivo nei riguardi della diarrea severa da rotavirus (98% di protezione con vaccino polivalente contro 85% con vaccino monovalente) possono spiegarsi con i criteri non identici di valutazione, con la differenza tra i tipi di popolazione studiata e con la diversa metodologia della ricerca eziologica. L'effetto protettivo molto buono sulle diarree severe da qualunque causa, specie nel primo studio, effettuato nei Paesi poveri, dove a priori il sospetto di eziologia batterica è più alto, sta a indicare che in realtà, nelle diarree gravi, il rotavirus è di gran lunga la causa o la concausa più importante.

## Digest

L'assenza di rischio di invaginazione potrebbe forse essere legata in parte all'età (i primi mesi di vita), in cui l'evento è per sé più raro. Sarà necessario vaccinare ancora alcune centinaia di migliaia di bambini prima di poter dare l'assenso a una vaccinazione sistematica, e solo allora potrà essere valutato l'effetto economico dovuto al risparmio di visite, di ricoveri, di assenza dal lavoro dei genitori.

Il vaccino, evidentemente, potrebbe avere un impatto sulla salute molto migliore nei Paesi molto poveri, quelli dove si verificano le 500.000 morti da diarrea. Tuttavia, perché il costo di questa vaccinazione risulti affrontabile, bisognerà lasciar trascorrere un tempo sufficiente di largo utilizzo nel mondo ricco per ridurre consistentemente il prezzo del prodotto.

### Commento

Forse il commento del recensore sarà un po' meno entusiasta, anche se non può non sottolineare la grande attenzione portata dagli enti di sorveglianza e dagli operatori diretti, negli Stati Uniti, ai rischi da vaccino, la prontezza con la quale è stato individuato il piccolo, inatteso, e probabilmente limitato nel tempo, maggior rischio di invaginazione col primo vaccino sperimentato nel '99, il Rotashield, e la sua conseguente immediata eliminazione dal commercio.

Nemmeno si può sottacere lo sforzo quasi gigantesco delle due sperimentazioni sul campo, che hanno coinvolto quasi 1.500.000

bambini, l'accuratezza dei controlli e la bontà dei risultati.

Tuttavia, non si possono sottacere nemmeno alcuni altri aspetti su questa vaccinazione quanto meno non prioritaria, anche se la diarrea è un'importante causa di ricovero. Il vaccino, sia nei Paesi ricchi che nei Paesi non poveri, non ha minimamente inciso sulla mortalità, già abbastanza bassa. Poiché si è visto che il bisogno di sicurezza cresce, e non cala con l'aumento della sicurezza (come dimostra l'andamento dei ricoveri pediatrici in Italia e l'affollamento dei Pronto Soccorso), non è detto che il vaccino porterà una diminuzione delle spese sanitarie dirette o indirette, in Europa o negli Stati Uniti.

La sua utilizzazione nel mondo poverissimo, quello in cui muoiono di diarrea 500.000 bambini all'anno, dovrebbe aspettare che i costi della ricerca vengano pagati dalla sua utilizzazione nel mondo ricco; questa è una interessante, e forse non abbastanza pensata forma, di collaborazione tra i mondi. Prima di pensare al vaccino, tuttavia, si dovrebbe ricordare che altre più economiche e facilmente applicabili misure di protezione, come la somministrazione di zinco o di vitamina A, molto efficaci non solo sulla mortalità da diarrea, hanno già mostrato di poter dimezzare la mortalità dovuta a quest'ultima, e che sono misure largamente inapplicate; inoltre, con un quarto di dollaro al giorno si potrebbe fornire una dieta normocalorica, normoproteica, e arricchita di oligoelementi e vitamine a ogni lattante africano.

Associazione Culturale Pediatri di Puglia e Basilicata,  
dello Stretto, dei Due Mari, Campania, Molise, Salento

## GLI ARGONAUTI

### VII Incontro tra pediatri delle regioni meridionali

#### Matera, 5-6-7 maggio 2006



#### Venerdì 5 maggio

##### Mattino ore 9.00-13.00

- 9.00-10.00 L'elogio della cortesia (G. Axia)
- 10.00-11.00 Scenari clinici (Specializzandi)
- 11.00-12.00 Cosa prescrivono i pediatri (S. Conti Nibali)
- 12.00-13.00 Primo: non nuocere (G. Tognoni)

#### Sabato 6 maggio

##### Mattino ore 9.00-13.00

- 9.00-10.00 La dermatite atopica: novità? (E. Bonifazi)
- 10.00-10.20 Scenario clinico (Specializzandi)
- 10.20-11.20 Il pediatra di famiglia e il bambino con disabilità (E. Lapacciana)

##### 11.20-13.30 I bisogni inevasi del disabile:

- Imparare dalle associazioni (N. Coppedè)
- Imparare dai genitori (R. Marchetti)
- Imparare dallo specialista (T. Calvario)
- Discussione

#### Domenica 7 maggio

##### Mattino ore 9.00-13.00

- 9.00-10.00 Scenari clinici (Specializzandi)
- 10.00-10.50 La storia naturale della cefalea (V. Guidetti)
- 10.50-11.40 La storia naturale dei disturbi del sonno (A. Moschetti)
- 11.40-12.20 La storia naturale delle malattie infiammatorie intestinali (G. Magazzù)
- 12.20-13.00 Poor, poorer, poorest (N. D'Andrea)

#### I corsi di formazione di venerdì e sabato

##### Pomeriggio ore 14.00-18.00

- Dermatologia (E. Bonifazi)
- Cefalea (V. Guidetti, A. Galli)
- Prick test e allergologia (G. Pietroforte)
- Gastroenterologia pediatrica (G. Magazzù)
- Valutazione del comportamento e dello sviluppo affettivo-emozionale (A. Romano)
- Nefrourologia pediatrica (MC. Mencoboni)
- Aggiornamento e internet (F. Siracusano e Specializzandi)