



*The management
of paediatric allergy:
in whose hands?
from bench to bedside*

Milan 19th - 21st
January 2006

Hotel Executive

In cooperation with
ACAAI and EAACI



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MILANO

Dal mito alla realtà

Paediatric allergy
from bench to bedside

INFEZIONE DA ROTAVIRUS ED ATTUALITÀ VACCINALI

G. Caramia

*Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona*

I Rotavirus sono dei virus a RNA, appartengono alla famiglia dei Reoviridae e, dei sei gruppi serologici identificati, tre e precisamente i gruppi A, B e C infettano gli esseri umani. Sono da tempo conosciuti come una delle principali cause di gravi gastroenteriti acute soprattutto nella prima infanzia. Da una meta-analisi di 124 studi condotti in 52 paesi tra il 1973 e il 2003, risulta che i sierotipi G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] sono responsabili dell'88,5% dei casi di diarrea nei bambini nel mondo e di più del 90% in Europa (1). In Finlandia e negli Stati Uniti del Nord il sierotipo più comune è il G1, mentre negli Stati Uniti del Sud è più frequente il G3. Il G2 è più diffuso nel Sud America mentre il sierotipo G4 è più comune in Europa.

Tali patogeni sono di tipo endemico e causano, in particolare quelli del gruppo A, gravi forme di diarrea tra i neonati ed i bambini nel periodo invernale nelle zone a clima temperato mentre, nelle aree tropicali, sono presenti tutto l'anno. Sono responsabili di numerosi ricoveri ospedalieri e di 440.000 morti/anno fra i bambini della prima infanzia in tutto il mondo, soprattutto però nei paesi sottosviluppati. Negli USA ogni anno danno luogo a 50.000 ricoveri ospedalieri e 20 morti (2-5). In Europa si stima che ogni anno la gastroenterite acuta da Rotavirus (R-AGE) sia responsabile di 100.000 ricoveri di soggetti in età pediatrica per cui entro il 5 anno di vita 1 bambino su 50 viene ricoverato per tale patologia: ogni anno inoltre 1 milione di bambini necessitano di visite specialistiche e si verificano 385 decessi (2-5). La malattia incide pertanto in maniera notevole anche in Europa sui costi annuali della sanità: in Francia il costo sarebbe pari a 30 milioni di Euro ed in Austria i costi delle infezioni nosocomiali ammontano a 6,2 milioni di Euro (6,7).

Le conoscenze sulla circolazione di rotavirus in Italia sono frammentarie e non consentono di delineare un quadro aggiornato e di valenza nazionale, sia sui sierotipi virali prevalenti, sia sui costi. Una recente indagine però ha valutato l'impatto dei costi per pazienti di età inferiore ai 4 anni curati ambulatoriamente che frequentavano l'asilo nido o la scuola materna ottenendo risultati simili a quelli della letteratura internazionale. La frequenza dell'affezione è stata infatti valutata pari a 0,97 casi di diarrea all'anno per ogni bambino con un costo di circa 71 Euro per quelli sopra ai 36 mesi, 116 per quelli sotto i 36 <mesi ed una media di 109 Euro: . In considerazione che i bambini sotto i 36 mesi sono circa 1,6- 1,8 milioni si hanno 1,5-1,7 milioni di episodi enteritici ogni anno per cui il costo ammonta a 150-180 milioni di Euro.

Il 75% dei costi di tale patologia era dovuta alla perdita dell'attività lavorativa. Infatti circa il 43% dei genitori (83% madri e 15% padri, 1-2% nonni) hanno dovuto interrompere l'attività lavorativa perdendo in media circa 1,2 giornate lavorative. La terapia, somministrata soprattutto ai bambini di età inferiore ai 36 mesi, è consistita per il 47% in pre e/o probiotici, il 26% in soluzioni reidratanti, l'11% in antipiretici, l'11% in antiemetici (8).

Il periodo di incubazione varia da 1 a 3 giorni. Spesso il primo sintomo è il vomito cui segue la diarrea per 4-8 giorni. In alcuni casi per la notevole virulenza del ceppo, il vomito e la diarrea sono tali che, senza una adeguata assunzione di liquidi ed elettroliti, con soluzioni reidratanti orali per la disidratazione di grado lieve-moderato e per via endovena nelle forme veramente gravi, si instaura una disidratazione isotonica con acidosi per cui, soprattutto i bambini più piccoli e defedati vanno incontro a morte. Nei casi meno gravi, per l'alterazione della mucosa intestinale può derivare anche una temporanea intolleranza al lattosio dalla quale generalmente i bambini guariscono completamente. Per prevenire una patologia tanto impegnativa, si è ritenuto opportuno sviluppare dei vaccini anti-Rotavirus in quanto è stato constatato che le infezioni naturali determinano un certo grado di immunità protettiva (infatti i bambini entro i 5 anni di età possono andare incontro anche a più di un'infezione a causa della diversità dei sierotipi che la causano). Tale riscontro e il grave impatto sulla salute pubblica e sui bilanci economici della sanità ha spinto i ricercatori e l'industria farmaceutica ad accelerare la messa a punto di vaccini efficienti, sia per i paesi in via di sviluppo, dove la mortalità dovuta a questo patogeno è elevata, sia per quelli industrializzati, nei quali a fronte di una mortalità modesta si riscontra tuttavia una morbilità rilevante che incide vistosamente sui bilanci familiari e della sanità (7,8). In seguito a numerosi studi, è stato reso disponibile un vaccino riassortante (procedimento che avviene normalmente in natura per i Rotavirus e che consiste nel combinare i geni di due tipi di rotavirus, uno bovino, che non causa malattia nell'uomo, con i diversi rotavirus umani di differente sierotipo per ottenere un virus non patogeno per l'uomo ma in grado di indurire un'elevata risposta immunitaria) umano-bovino

pentavalente (G1, G2, G3, G4, P1) (PRV) che è stato impiegato in uno studio multicentrico internazionale randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco, su 70.301 bambini in Italia, Finlandia, Germania, Svezia, Belgio, Messico, Guatemala, Costa Rica, Jamaica, Taiwan e Stati Uniti. Sono stati inclusi nello studio ed arruolati solo bambini sani ai quali è stata somministrata la prima dose (di vaccino o placebo) ad una età compresa tra 42 e 84 giorni di vita mentre la seconda e la terza dose sono state somministrate ad intervalli di 4-10 settimane (9).

Prima della somministrazione di ciascuna dose di vaccino i bambini sono stati sottoposti ad accurata visita generale con raccolta dell'anamnesi, registrazione di peso, lunghezza, temperatura rettale, modalità di allattamento, caratteristiche dell'alvo. Quando previste sono state somministrate le vaccinazioni di legge (antipoliomielite tipo Salk, antidifterite, antitetano ed antiepatite B), associate ad antipertosse e anti-Haemophilus Influentiae tipo b (utilizzando vaccino intramuscolare esavalente). Per valutare la sicurezza del vaccino, tutti i bambini sono stati seguiti nel tempo con una sorveglianza attiva e passiva. La sorveglianza attiva prevedeva: un contatto telefonico al 7°, 14°, 42° giorno dopo ogni somministrazione di vaccino/ placebo; un contatto telefonico ogni 6 settimane fino ad un anno di età dopo la terza dose; l'aggiornamento di un database computerizzato per i bambini eventualmente persi al follow-up. La sorveglianza passiva prevedeva l'educazione dei genitori a comunicare al personale dello studio eventuali casi di invaginazione intestinale o accessi in pronto soccorso per gastroenterite. Per soddisfare la definizione di malattia da Rotavirus un soggetto doveva presentare entrambi i seguenti criteri: 1) 3 o più scariche di feci liquide o più molli rispetto alla norma per un periodo di 24 ore e/o forte vomito; 2) il Rotavirus doveva essere identificato in un campione di feci raccolte entro 14 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Nessuno dei bambini vaccinati ha manifestato effetti collaterali gravi nel corso del follow-up; in particolare non è stato registrato alcun caso di invaginazione intestinale conseguente alla vaccinazione. Raramente, nei giorni immediatamente successivi alla somministrazione della dose di vaccino/ placebo sono stati rilevati effetti collaterali minori quali irritabilità, comparsa di coliche gassose, vomito, alterazione dell'alvo e febbre.

Al termine del follow-up durato due anni, i bambini vaccinati hanno presentato una riduzione dei ricoveri ospedalieri del 95,8% e del 93,4% delle visite al pronto soccorso (9).

L'indagine condotta con il vaccino riassortante umano-bovino pentavalente (PRV), una delle più vaste indagini cliniche mai condotta nella storia dei vaccini, ha evidenziato una notevole riduzione nella richiesta di ricoveri e delle prestazioni sanitarie per infezione da Rotavirus.

Da quanto sopra esposto, appare evidente che il vaccino trova la sua massima indicazione nei lattanti a partire dalle 6 settimane di vita con il vantaggio che può essere somministrato in contemporanea con le normali vaccinazioni.

Vi sono fondati motivi per ritenere che il vaccino PRV, facilmente somministrabile e senza effetti collaterali, avrà in breve tempo ampia diffusione per i molti disagi e costi che riesce ad evitare.

- 1 - Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15:29-56.
- 2 - Moulin F, Marc E, Lorrot M, et al. Hospitalizations for Acute Community-Acquired Rotavirus Gastroenteritis: a 4-Year Survey. *Arch Pediatr.* 2002; 9: 255-61
- 3 - 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.
- 4 - Heaton PM, Goveia MG, Miller JM, et al. Development of a Pentavalent Rotavirus Vaccine against Prevalent Serotypes of Rotavirus Gastroenteritis *J Infect Dis.* 2005; 192:S17-21
- 5 - Esposito S, Savastio S, Taccagno A, Bona G. Esperienza clinica sulla sicurezza di un nuovo vaccino antirovirus. *Atti XXII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute Ancona 2005; www.bambinoprogettosalute.it*
- 6 - Melliez H, Boelle PY, Baron S, et al "Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France." *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005, no. 35 (2005): 175-176.
- 7 - Fruhwirth M, Berger K, Ehlken B, et al. Economic Impact of Community and Nosocomially Acquired Rotavirus Gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 184-88.
- 8 - Fontana M, Zuin G, Cancheri P, et al.: Cost associated with outpatient diarrhoea, in infants and toddler: a worldwide study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Digestive and Liver disease* 2004; 36: 523-27.
- 9 - Itzler R, Matson D, Vesikari T, et al. The effectiveness of a pentavalent (Human-Bovine) reassortant rotavirus vaccine (PRV) to reduce hospitalizations and emergency Department (ED) visits for rotavirus gastroenteritis. 2005 Pediatric Academic Societies (PAS) annual meeting. Washington, D.C., USA, May 14-17, 2005; 1-2. 2005.