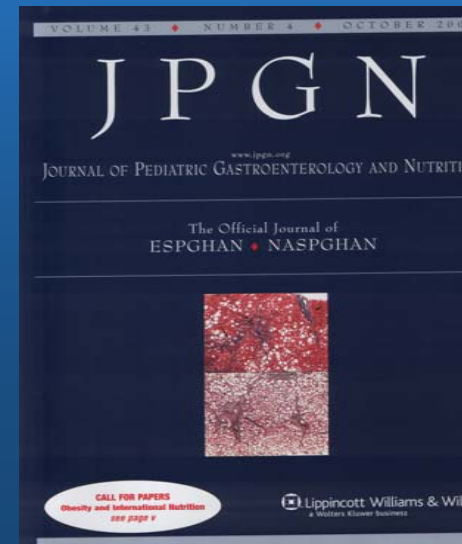


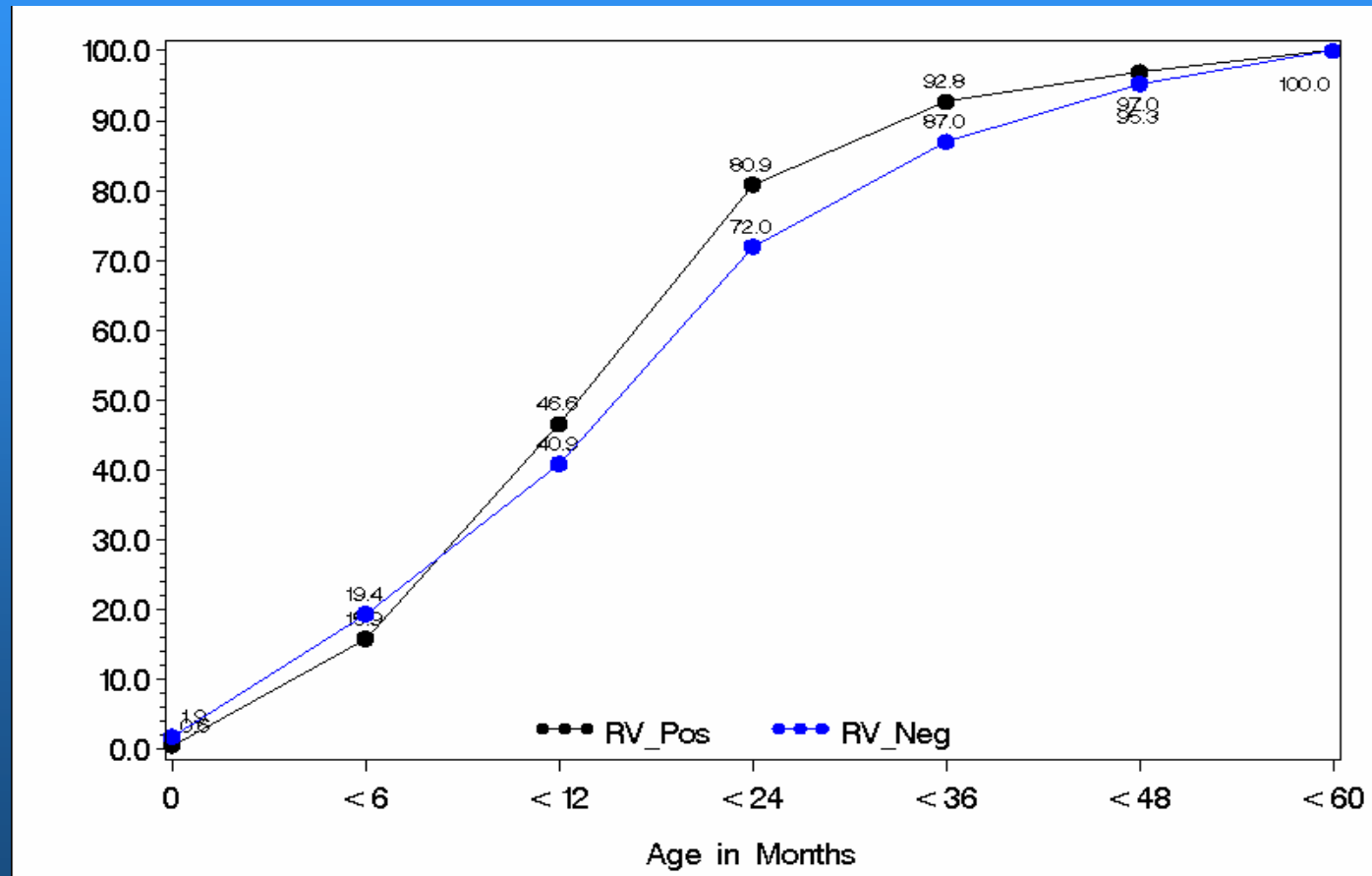
La prevenzione delle gastroenteriti da Rotavirus

XX Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

Alfredo Guarino
Dipartimento di Pediatria
Università Federico II
di Napoli
Caserta 30 maggio 2008

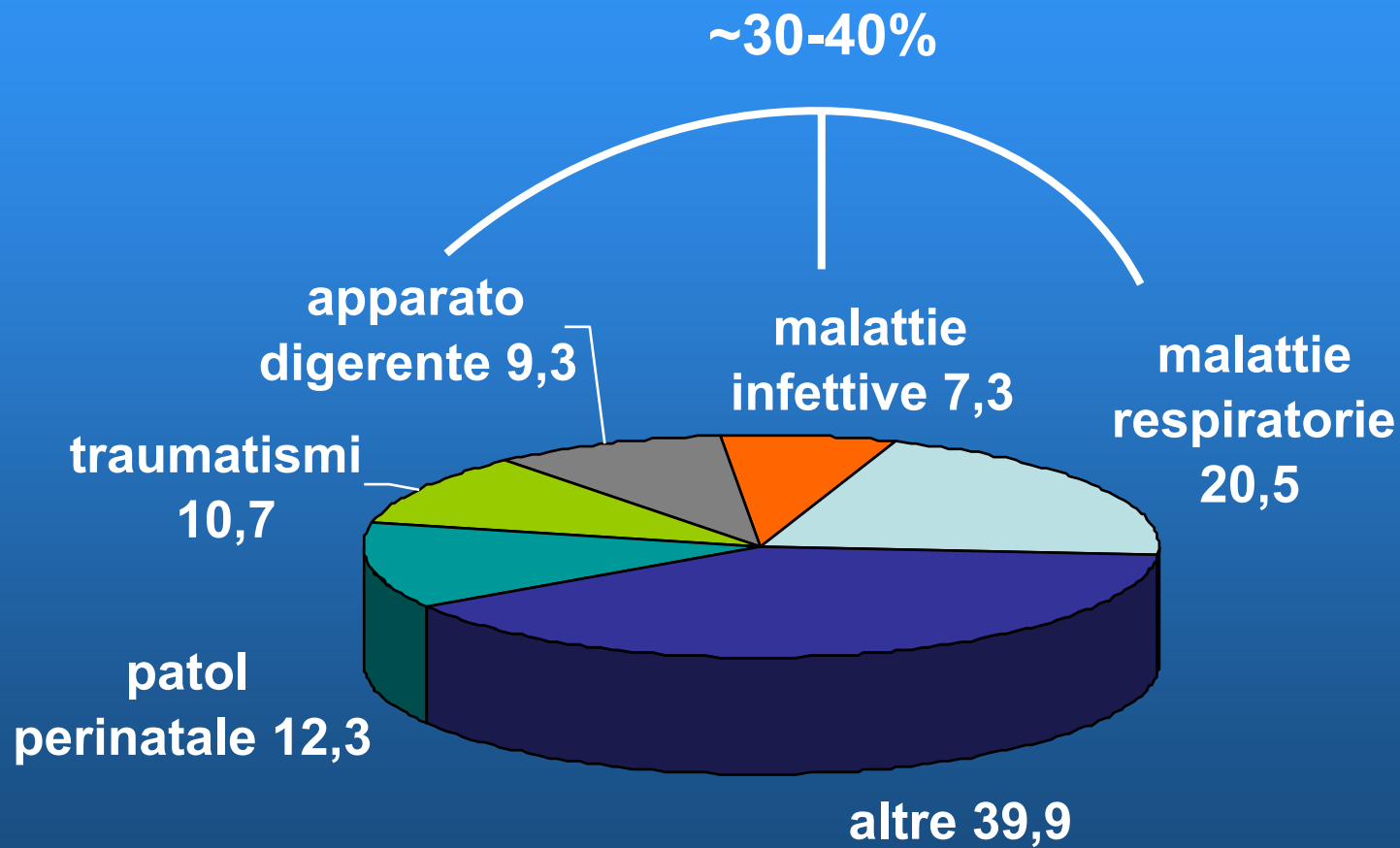


European Collaborative Hospital-Based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis among Children Aged <5 Years



Forster J, Guarino A et al, 2008

Principali cause di ricovero in età pediatrica (0-14 anni) (%)

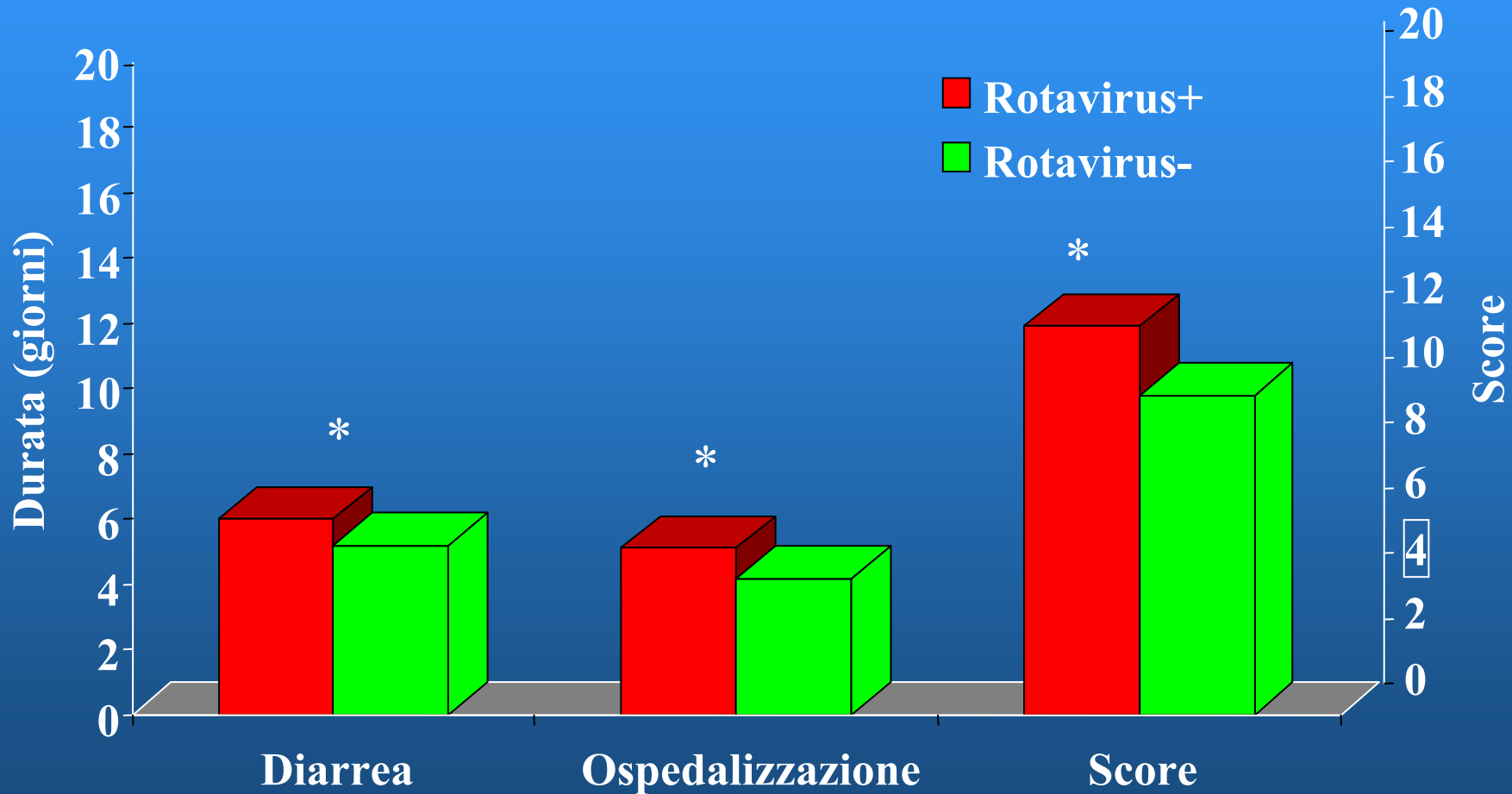


Target di prevenzione: primi 5 DRG in degenza ordinaria (0-14) anni*

DRG	n. Dimessi	% sul totale
esofagite, gastroenterite miscellanea app. digerente	98.991	10,8%
neonati a termine con affezioni maggiori	58.221	6,3%
tonsillectomia e/o adenoidectomia	55.508	6,0%
otite media e infezioni alte vie respiratorie	51.425	5,6%
neonati con altre affezioni significative	49.769	5,4%

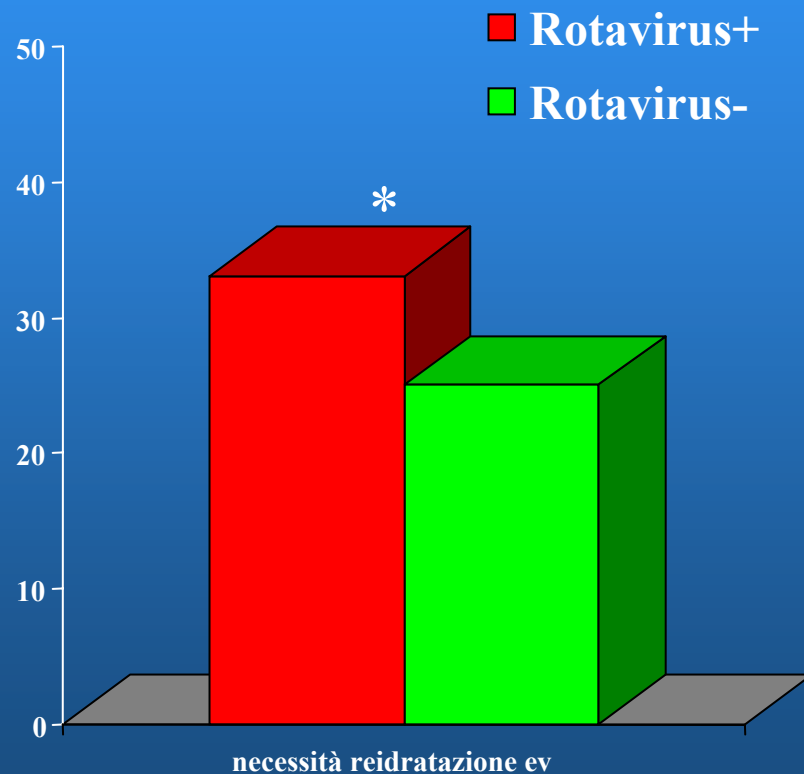
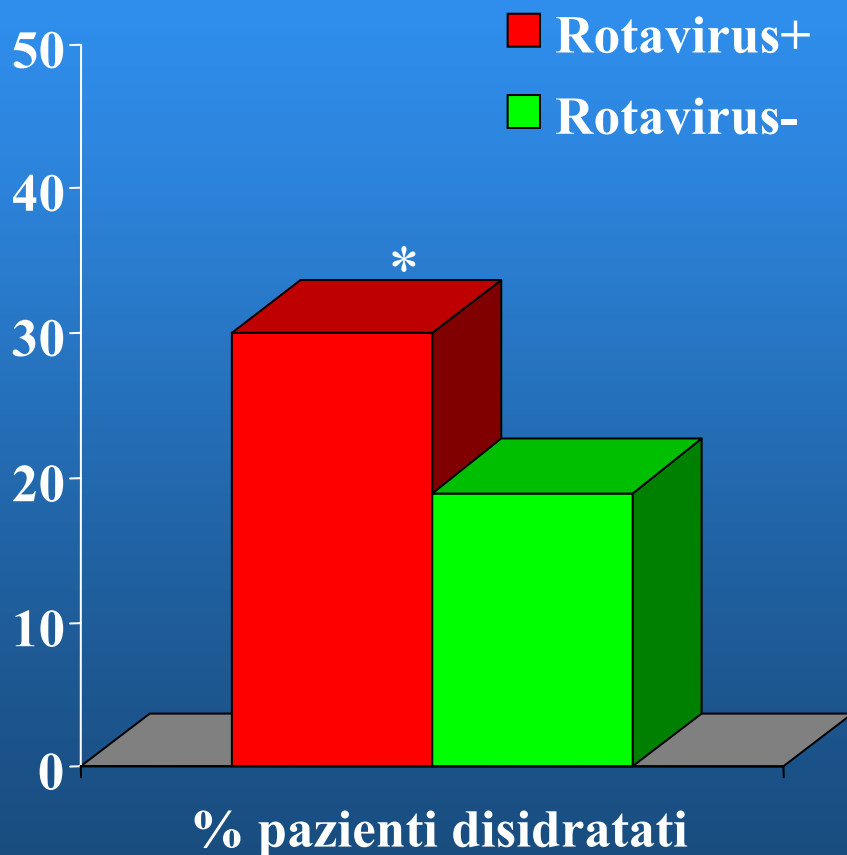
* Totale ricoveri 1 milione/anno

Durata e gravità della diarrea in bambini <5 anni positivi e negativi per Rotavirus (n=911)



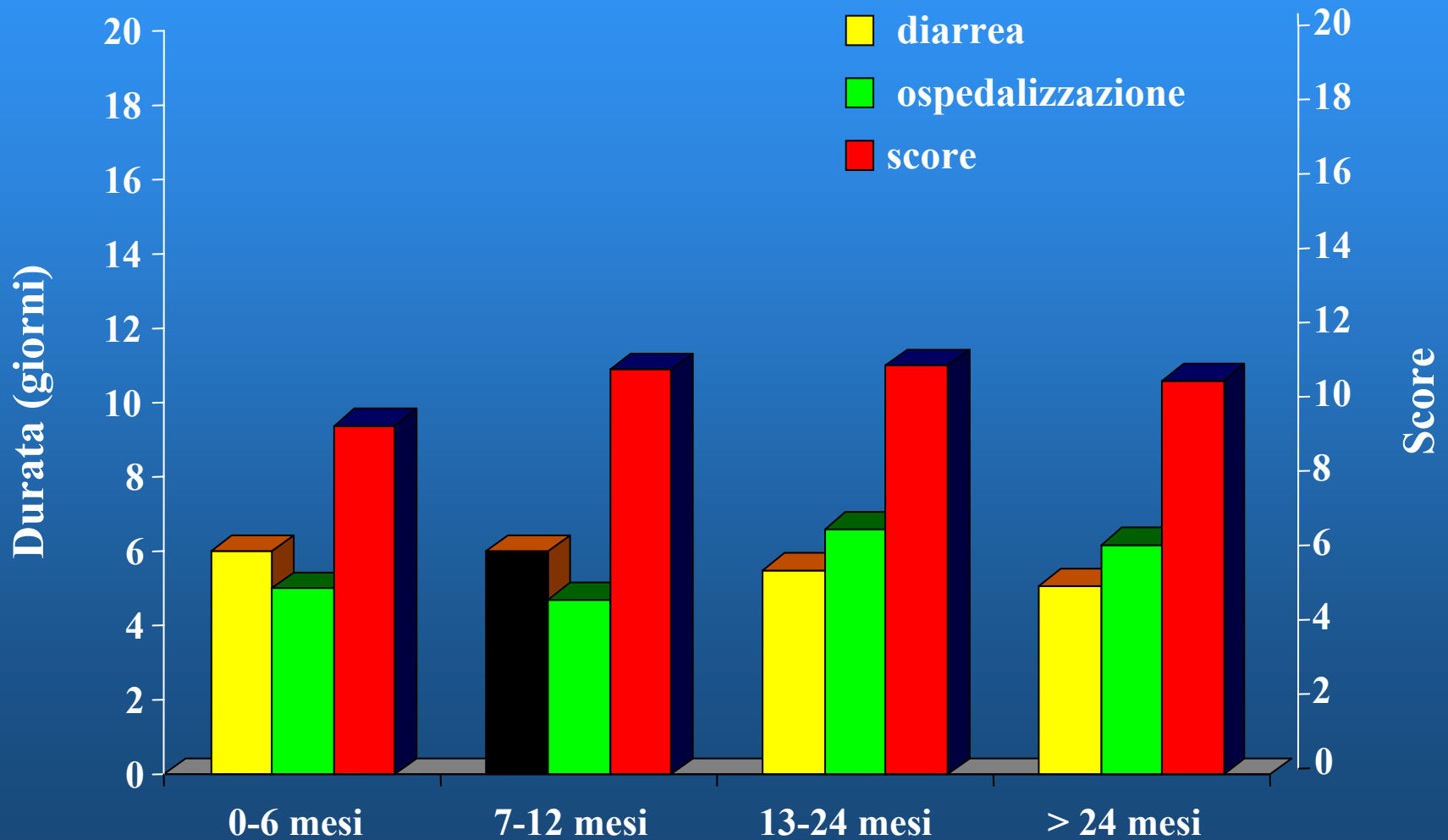
* $p < 0.05$

Incidenza di disidratazione (>5%) in bambini positivi e negativi per Rotavirus



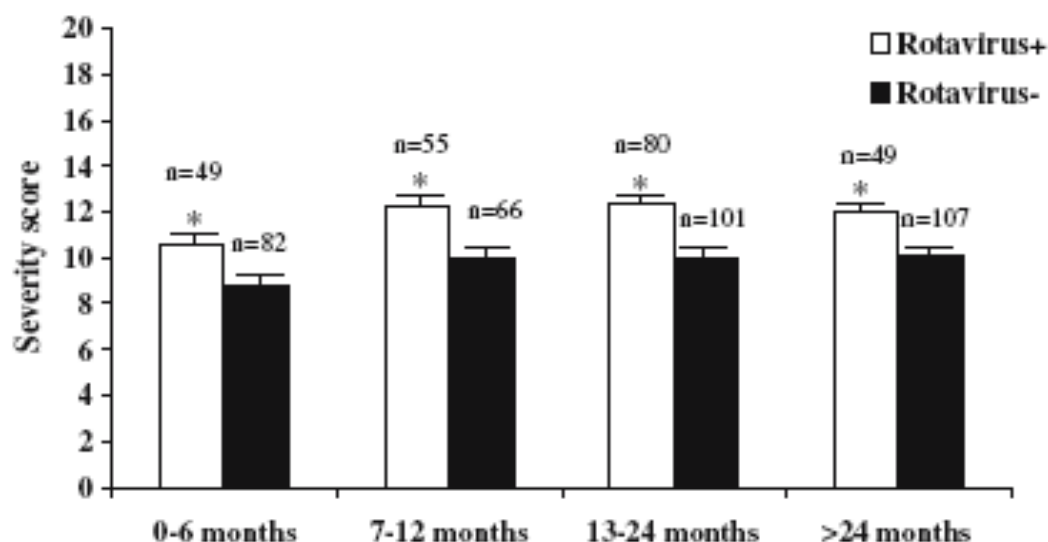
* $p < 0.05$

Durata e gravità della diarrea in relazione all'età



Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study

Fabio Albano • Eugenia Bruzzese • Antonino Bella •
Antonio Cascio • Lucina Titone • Serenella Arista •
Giancarlo Izzi • Raffaele Viridis • Paola Pecco •
Nicola Principi • Massimo Fontana • Alfredo Guarino

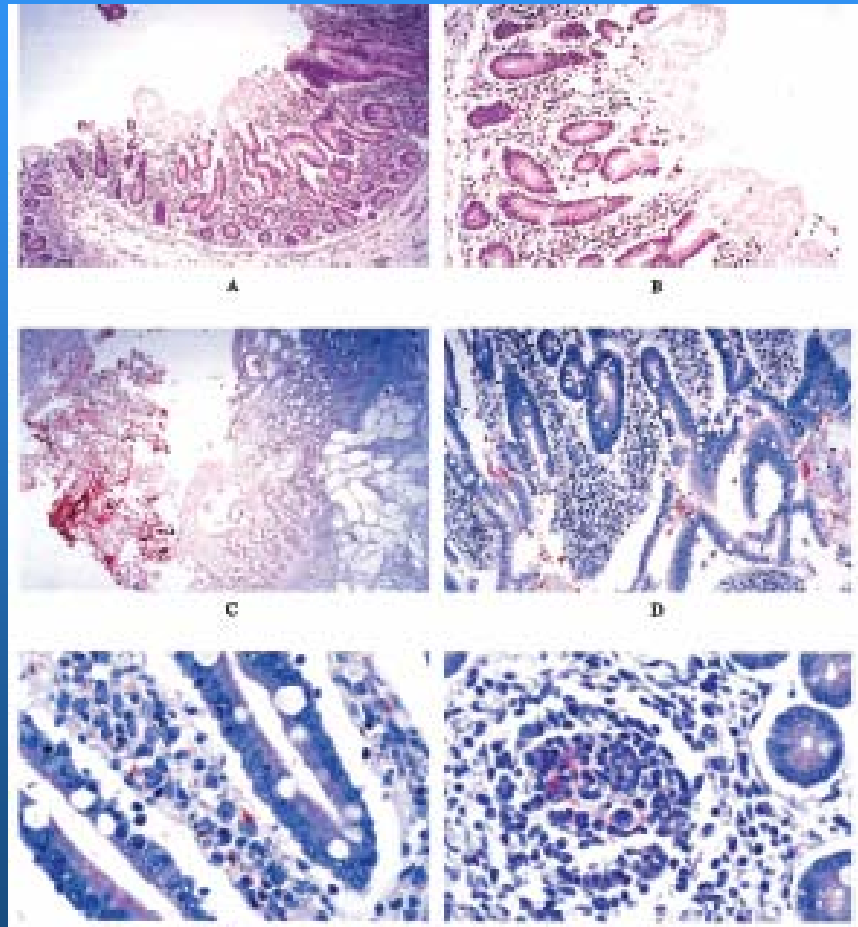


* = $p < 0.05$

Fig. 3 Severity score in rotavirus-positive and rotavirus-negative children matched for age. In each age group, the score was significantly increased in rotavirus-positive children compared to those who were rotavirus-negative

Un'infezione che va al di là dell'intestino

- Fegato
- Pancreas
- Reni
- **SNC/SNE**
- Milza
- Linfonodi
- Polmoni
- Surrene



Ipotesi sul ruolo del Rotavirus come trigger di patologie croniche/gravi

- IBS
- IPLV
- Celiachia
- Esacerbazioni IBD
- Meningoencefalite
- Atresia delle vie biliari
- Riduzione delle prestazioni intellettuali (scolastiche)

VOLUME 46

◆ SUPPLEMENT 2 ◆

MAY 2008

J P G N

www.jp gn.org

JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION

ESPID/ESPGHAN EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS
FOR ROTAVIRUS VACCINATION IN EUROPE

ESPGHAN/ESPID EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR THE
MANAGEMENT OF ACUTE GASTROENTERITIS IN
CHILDREN IN EUROPE

TIMO VESIKARI AND ALFREDO GUARINO
GUEST EDITORS



Valutazione dei dati

- **Livello (forza) delle evidenze**
 - Valutazione obiettiva che riflette la qualità' dei dati in studi pubblicati
 - Da I a V
- **Grado di raccomandazione**
 - Valutazione soggettiva che considera *sia* il livello di evidenza che altri fattori (es rischi, costi etc, relativi alla singola situazione)
 - Da A a D

Evidence tables

Table 1A(i). Evaluation of efficacy of RIX 4414 (Rotarix) for the prevention of rotavirus gastroenteritis (RVGE) of any severity - results of randomised, double-blind, placebo controlled trials

Study number	Study publication (abstracts)	Location (country)	Population (N randomised)	Interventions (experimental vs control)	Outcome	Results		RRR (%) (95% CI)	ARR (%) (95% CI)	Follow-up period	Comments
						Vaccine	Placebo				
GSK 004	1. Vesikari T, 2004 ^b	Finland	Healthy infants 6-12 weeks of age <u>N=405</u>	RIX4414 vs placebo lower vaccine titre 10 ^{4.7} (final titre 10 ^{6.5})	Any RVGE ^c	7/245	13/123	73 (35.7-88.6)	7.7 (2.6-14.6)	2 weeks post dose 2 - end of 1 st epidemic season	ATP (90.9% of randomised) other vaccines ≥ 6 weeks apart
						6/241	11/120	73 (30.7-89.3)	6.7 (1.9-13.4)	2 nd epidemic season	ATP (89.1% of randomised followed in 2 nd season)
GSK 036	2. Vesikari T, 2006 ^d	France, Germany, Spain, Czech Republic, Italy, Finland	Healthy infants 5-18 (mean 11.5) weeks of age <u>N=3,994</u>	RIX4414 vs placebo	Any RVGE ^c	24/2,572	94/1,302	87 (80-91.7)	6.3 (4.9-7.6)	2 weeks post dose 2 through end of 1 st season (mean 6 months)	ATP (97% of randomised) concomitant routine immunisations (DTPa-IPV/Hib, HBV; 8.6% also MCV; 10.9% also PCV) according local immunisation schedules
						7.4 (0.1-91.7)			6.8 (5.4-8.4)	From dose 1 (day 0) through end of 1 st	ITT (100% completeness of

safety and efficacy of RV vaccines:

- Evaluated in 11 randomised-controlled trials
- involving 146,000 infants worldwide
- large safety and efficacy

Evidence tables

Table 1B(ii). Evaluation of efficacy of pentavalent human-bovine reassortant vaccine (RotaTeq) for the prevention of severe rotavirus gastroenteritis (RVGE) - results of randomised, double-blind, placebo controlled trials

Study number	Study publication (abstracts)	Location (country)	Population (N randomised)	Interventions (experimental vs control)	Outcome	Results		RRR (%) (95% CI)	ARR (%) (95% CI) ^F	Follow-up period	Comments
						Vaccine	Placebo				
ERCK 5	7. Vesikari T, 2006 ^a	Finland, USA	Healthy infants 6-12 weeks of age N=5,673	PRV vs placebo	Severe RVGE (>16 Clark score)	1/2,207	51/2,305	98.0 (88.3-100.0)	2.2 (1.6-2.9)	2 weeks post third dose through end of the first full epidemic season	ATP (79,5% of randomised), clinical efficacy sub-study serotypes G1-4 only concomitant routine immunisations (??; no OPV)
						2/813	17/756	88 (49.4-98.7)	2 (1-3.4)	2 nd epidemic seasons	ATP (27,7% of randomised); serotypes G1-4 only
						Office visits for RVGE	13/2834	98/2839	86 (74-93)	3 (2.3-3.8)	2 weeks post third dose through end of the first full epidemic season
ERCK 5	8. Vesikari T, 2006 (Vaccine)	Finland	Healthy infants 2-8 months of age (median 5) N=1,349	PRV (3 different titres) vs placebo	Severe RVGE (>16 Clark score)	2.7x10 ⁷ : 0/276 7.9x10 ⁶ : 0/237 2.4x10 ⁶ : 0/253	8/264	100 (83.5-100)	3 (1.5-5.9)	2 weeks post dose 3 through the end of 1 st epidemic season	ATP (76% of randomised); RR calculated for a vaccine titres, serotypes G1-4 only
ERCK 7	9. Block S, 2007	Finland, USA	Healthy infants 6-13 weeks of age (median 10) N=1,310	PRV vs placebo	Severe RVGE (>16 Clark score)	0/551	6/564	100 (13-100)	1.1 (0.4-2.3)	2 weeks post dose 3 through the end of 1 st epidemic season	ATP (85% of randomised); serotypes G1-4 only; concomitant routine vaccination (47%), other 2 weeks later; OR not <42 d prior 1 st dose or un-

Human attenuated Rotavirus Vaccine

Rotarix™ GSK

- Studi su oltre 65.000 pazienti (USA, Finlandia)
- Reattogenicità: lieve, non superiore a placebo
- Rischio di invaginazione: eguale al placebo
- **Efficacia protettiva: 70-85% (*tutti*)**
85-93% (*gravi*)
- Sierotipi protetti: tutti i ceppi umani
- Dosi: 2
- Compatibilità con altri vaccini: totale
- **Costo vaccino: 37.31 €/dose per SSN = 74.62 €**
82 €/dose per FARMACIA = 164 €

Human-bovine Reassortant Rotavirus Vaccine (HRRV) **RotaTeq – SANOFI Pasteur Merck**

- Studi su oltre 68.000 pazienti (Finlandia, Sud America)
- Reattogenicità: lieve, non superiore a placebo
- Rischio di invaginazione: eguale al placebo
- **Efficacia protettiva: 74% (*tutti*)**
98% (*gravi*)
- Sierotipi protetti: G1, G2, G3, G4, G9, P8,
- Dosi: 3 (a 2, 4, 6 mesi) per via orale
- Compatibilità con altri vaccini: totale
- Costi: circa 160 €

Raccomandazioni europee

Lattanti sani

- I vaccini hanno un buon profilo di sicurezza. Sono efficaci e possono ridurre l'impatto delle malattie da Rotavirus in Europa
 - Dati di elevata qualità; chiaro beneficio; raccomandazione forte (1 A)
- Entrambi i vaccini disponibili possono essere somministrati da soli o insieme con i vaccini inattivati iniettabili. Il vaccino anti Rotavirus è compatibile con i calendari vaccinali europei.
 - Dati di elevata qualità; chiaro beneficio; raccomandazione forte (1 C+)

Raccomandazioni europee

- La somministrazione contemporanea di vaccino anti Rotavirus e poliovirus (OPV) orale non e' consigliata. Appare opportuno un intervallo di almeno due settimane
 - Alta qualità, chiaro beneficio, forza intermedia, raccomandato: 2 A
 - I dati a sostegno della somministrazione contemporanea di vaccino anti Rotavirus e polio orale sono insufficienti. Si attendono nuovi dati

Raccomandazioni europee

Lattanti sani

- La prima dose va somministrata tra le 6 e le 12 settimane e il ciclo vaccinale deve essere completato entro i 6 mesi di età (Rotarix 2 dosi; Rotateq 3 dosi)
 - Alta qualità; chiaro beneficio, fortemente raccomandata: 1 A
 - Non ci sono dati sufficienti a valutare il rischio di invaginazione se la prima dose è data oltre i 3 mesi di vita
 - Il picco di invaginazione si verifica tra i 4 e 9 mesi di età
- Non è raccomandata la vaccinazione ai lattanti >3 mesi

Raccomandazioni europee

Condizioni particolari

- Il vaccino anti Rotavirus può essere dato a prematuro alla stessa età dei lattanti sani secondo parere medico
- Bambini con infezione da HIV possono essere vaccinati secondo parere medico
 - Qualità dei dati mediocre, beneficio non chiaro, forza della raccomandazione esigua: 2 C
- Lattanti con immunodeficienza grave: non è raccomandata la vaccinazione
 - Qualità bassa; beneficio non chiaro; raccomandazione forte: 1 C
 - La raccomandazione è basata su dati disponibili per altri vaccini vivi

Raccomandazioni europee

- E' raccomandato il monitoraggio delle reazioni e degli effetti collaterali della vaccinazione
 - Dati di elevata qualità; chiaro beneficio; raccomandazione forte: 1 C+

LINEE GUIDA ITALIANE PILASTRI DEL DOCUMENTO

**Raccomandazioni
Europee**

**Dati clinico-
epidemiologici
italiani**

**Organizzazione e
Legislazione
italiana**



Documento di consenso dei Pediatri Italiani sulla vaccinazione anti-Rotavirus

A. GUARINO¹, F. ANSALDI², A. UGAZIO³, G. CHIAMENTI⁴, G. BONA⁵,
A. CORRERA⁶, P. DI PIETRO⁷, G. MELE⁸, M. G. SAPIA⁹

Genesi del documento

Il board scientifico responsabile del documento è stato inizialmente promosso dalla Società Italiana di Pediatria (SIP) su richiesta della Sanofi Pasteur MSD (SPMSD), un'azienda farmaceutica che produce il vaccino contro il Rotavirus (RV).

Nel corso della prima riunione la SIP ha deciso di produrre un documento di Consenso sulla vaccinazione anti-RV in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), e di lavorare senza vincoli con azien-

¹Dipartimento di Pediatria
Università degli Studi di Napoli Federico II
Napoli, Italia

²Dipartimento di Scienze della salute
Università di Genova, Genova, Italia

³Dipartimento di Pediatria
Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia

⁴Area Vaccini
Federazione Italiana Medici Pediatri

⁵Vicepresidente Società Italiana di Pediatria
⁶Dipartimento di Pediatria

Ospedale SS Annunziata, Napoli, Italia
⁷Presidente Società Italiana di Pediatria

⁸Presidente Federazione Italiana Medici Pediatri
⁹Consigliere Società Italiana di Pediatria

Epidemiologia e costi dell'infezione da Rotavirus

TABELLA I. — *Stima dell'epidemiologia della malattia da Rotavirus in Italia**.

Casi gestiti a domicilio*	Visite mediche*	Ricoveri*	Decessi*	Accessi in pronto soccorso ^{3, 9, 18}
321 700	80 425	10 053	11	25-35 000

*Sulla base del modello epidemiologico-matematico dei CDC¹.

TABELLA II. — *Stime dei costi in euro della gastroenterite da Rotavirus a carico del SSN e a carico delle società in relazione alla modalità di gestione in Italia**.

	Ospedalizzato		Accesso in pronto soccorso		Ambulatoriale	
	SSN	Comunità/famiglia	SSN	Società	SSN	Comunità/famiglia
Costi medici diretti	1 255	1 269	202	222	22	36
Costi non medici	0	10	0	13	0	16
Costi indiretti	0	622	0	364	0	240
Totale	1 255	1 901	202	599	22	292

*Modificata da Giaquinto C *et al.*²⁴. SSN: Sistema Sanitario Nazionale.

Impatto economico dell'infezione da Rotavirus

Ospedalizzato		Accesso in pronto soccorso		Ambulatoriale	
SSN	Comunità/ famiglia	SSN	Società	SSN	Comunità/ famiglia
2.550.000	19.010.000	6.060.000	17.070.000	1.760.000	23.360.000

79.810.000 euro

Impatto della vaccinazione di massa sull'ospedalizzazione per gastroenterite da Rotavirus

<i>DRG</i>	<i>n. Dimessi</i>	<i>% sul totale</i>
Esofagite, gastroenterite e miscellanea app. digerente	98.991	10,8%



Con la vaccinazione di massa si
eviterebbero 10000 ricoveri (100%)
per enterite da Rotavirus

pari all' 1% del totale dei ricoveri in pediatria per
tutte le malattie in pediatria per anno in Italia

La collocazione del Rotavirus nel panorama italiano delle vaccinazioni

Quali priorità?

Epidemiologia: scenari delle infezioni prevenibili con vaccino

Malattia	Frequenza	Gravità	Costi totali della malattia/costi del vaccino	Note
Meningite (C)	Modesta	Elevata	Modesti/Elevati (58 €)	Specificità elevata
Varicella	Elevata	Modesta	Elevati/Elevati (82 €)	Controindicata se copertura <90%
Influenza	Altissima, concentrata nel tempo	Modesta (mortalità assoluta > meningite)	Elevati/Modesti (12 €)	Finestra vaccinale stretta Necessità di rivaccinazione
Rotavirus	Elevata, concentrata nel tempo	Modesta	Elevati/Molto elevati (165 €)	Novità, problemi organizzativi,
Papilloma	Intermedio	Elevata (a distanza)	Elevati/Elevatissimi (480 €)	Nuova strategia , impatto culturale
Pneumococco	Intermedia	Medio-alta	Modesti/Elevati (88 €)	Rischio di selezionare ceppi nocivi

Confronto tra la percezione di gravità e i dati epidemiologici e clinici

Malattia	Casi/anno in Italia	Ospedalizzazioni/anno	Decessi/anno	Percezione della gravità
Gastroenterite da Rotavirus	250-500.000**	10.000**	11**	Modesta
Meningite da Meningococco C	102 (2004)	102 (2004)	10-19§*	Altissima
Meningite da Streptococcus pneumoniae	300 (2004)		57§	Alta
Meningite da Haemophilus B	116 (1995, prima della disponibilità del vaccino combinato)		4(1995)§ 1 (1995)§	Altissima
Influenza	19 (2004)			
0-24 mesi				Modesta
5-60 mesi	138.000	2.310	3	
Varicella	138.000	577	3	
	88.710 (2006)	Circa 500 (2001-2003)	2-8 (2001-2003)	Modesta

Dati Ministero senza e con sepsi, ** Calcolato sulla base del modello CDC, § calcolato in base a Hoeprich et al ⁴⁷

Pediatri e vaccinazione anti-Rotavirus

Americani¹

Italiani²

N° Pediatri	431	200
Risposte al questionario	71%	75%
Favorevoli alla vaccinazione	85%	76%

1- Kempe A. et al Pediatrics 2007

2- Lo Vecchio A. et al Pediatrics 2007

Barriere alla vaccinazione anti-Rotavirus

ITALIANI

- ✓ Non protegge da tutte le forme di gastroenterite (63%)
- ✓ Costi elevati del vaccino (48%)
- ✓ La gastroenterite non rappresenta un problema clinico degno di prevenzione (46%)

AMERICANI

- ✓ Copertura assicurativa del vaccino (91%)
- ✓ Timore di effetti collaterali (79%)
- ✓ Rimborso non adeguato (67%)
- ✓ Riluttanza dei genitori (20%)

Decisioni relative all'inserimento del Rotavirus in altre nazioni europee

Distribuzione gratuita:	Belgio/Lussemburgo/ Austria
No distribuzione gratuita:	Germania/Francia
Raccomandata (senza supporto economico):	Slovacchia
Non raccomandata:	Spagna

La vaccinazione anti-Rotavirus non è inserito nel piano vaccinazioni

- Distribuzione gratuita per HIV



alcune ASL

- Distribuzione gratuita per gruppi a rischio
- No distribuzione gratuita



alcune ASL

- Co-payment



Pediatria di famiglia: RUOLO PRIMARIO

Evidenze di efficacia della somministrazione di Immunoglobuline nella diarrea da Rotavirus

In vivo:

- Sono efficaci nel bambino con diarrea protratta da Rotavirus
(*J Pediatr Infect Dis* 1991)
- Riducono la durata della diarrea e l'ospedalizzazione nei
bambini immunocompetenti (*Pediatrics* 1994)
- Sono efficaci nel bambino con AIDS e diarrea severa da
Rotavirus (*AIDS* 1996)
- Devono essere utilizzate nel bambino ospedalizzato
(Lancet 2002)

In vitro:

- Neutralizzano il Rotavirus
- Prevengono l'infezione dell'enterocita
- Ripristinano l'integrità cellulare
(*Pediatr Res* 1996)

Effetto della somministrazione di Ig in pazienti con gastroenterite acuta da Rotavirus

