

Anti-rotavirus e invaginazione intestinale: nessuna evidenza per sospendere la vaccinazione universale

Paolo Bonanni*^o, Carlo Signorelli[§]

* Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

§ Dipartimento SBIBIT, Università di Parma

^o Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

Parole chiave Vaccino anti-rotavirus, Costo-efficacia, Sicurezza, Invaginazione intestinale.

Riassunto La nota analizza gli effetti collaterali seri del vaccino anti-rotavirus con particolare riguardo all'invaginazione intestinale, anche alla luce delle ragioni che hanno indotto le autorità sanitarie francesi alla sospensione nell'aprile 2015 della raccomandazione di vaccinazione universale precedentemente assunta. Considerando le evidenze scientifiche attuali e gli orientamenti motivati di altri paesi europei, gli autori concludono che non vi sono, al momento, ragioni per interrompere l'offerta vaccinale universale nell'infanzia del vaccino anti-rotavirus che mostra un profilo beneficio-rischio favorevole ed è caratterizzata da un ottimo profilo costo-efficacia.

Anti-rotavirus and intussusception: no evidence to discontinue the universal vaccination policy

Key words Rotavirus vaccine, Cost-effectiveness, Safety, Intussusception.

Summary This report analyses the serious side effects of rotavirus vaccine with particular regard to intussusception, especially in light of the reasons which prompted the French health authorities to suspend, in April 2015, the previously approved recommendation of universal vaccination. Considering the current scientific evidence and the well motivated guidelines set by other European countries, the authors conclude that there are no reasons at the present time to suspend the universal offer of anti-rotavirus vaccination to infants, since it shows a favourable benefit-risk ratio and it is characterized by an excellent cost-effectiveness profile.

L'introduzione di una politica preventiva come un nuovo programma di vaccinazione universale deve considerare benefici e rischi dell'intervento. Ciò è stato puntualmente fatto dal Board del Calendario per la Vita nel predisporre la proposta del calendario vaccinale delle Società Scientifiche pubblicato nel 2014 che ha tenuto anche conto delle evidenze scientifiche allora disponibili sulla vaccinazione anti-rotavirus (1).

È noto da tempo, che la vaccinazione possa determinare un lieve incremento dell'incidenza di base (peraltro piuttosto elevata, specie intorno al 5° mese di

vita) dei casi di invaginazione (o intussuscezione) intestinale, tanto che tale possibilità è inserita nelle schede tecniche dei due vaccini oggi disponibili, non è stato ritenuto un motivo ostativo alla raccomandazione della immunizzazione universale contro la più comune causa di gastroenterite in età pediatrica, particolarmente debilitante nei primi mesi di vita, e causa di rilevanti di complicanze che richiedono spesso terapie urgenti ed ospedalizzazione.

L'attenta analisi di alcuni recenti articoli (2-10) che trattano la questione invaginazione intestinale post-vaccinazione anti-rotavirus, rivela come in nessun caso le conclusioni degli Autori mettano in dubbio la opportunità di continuare a sostenere con forza la vaccinazione. Peraltro, la focalizzazione esclusiva sugli eventi avversi degli interventi preventivi rischia di oscurare la motivazione fondamentale di ogni intervento di vaccinazione, che è quella di ridurre casi di malattia, ospedalizzazioni ed eventuali morti che, fortunatamente, sono eventi rari - anche se possibili - nel caso delle infezioni da rotavirus nei Paesi industrializzati. Nella Tabella 1 vengono riportate le considerazioni finali di tali articoli, che hanno valutato i rischi e i benefici della vaccinazione anti-rotavirus.

La decisione dell'Haut Conseil de la Santé Publique francese (HCSP) (11) di sospendere il programma di vaccinazione universale in Francia - approvato nel novembre 2013 - è stata adottata dopo il clamore mediatico seguito all'articolo di *Le Canard enchaîné* (12) del 1 aprile 2015 relativo a due morti successive alla vaccinazione anti-rotavirus. Peraltro, a ciò ha fatto seguito una nota del Global Advisory Committee on Vaccines Safety (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che ha pubblicato a sostegno della vaccinazione anti-rotavirus una posizione precisa (13) nella quale, in merito alle due morti temporalmente associate all'intussuscezione intestinale in Francia, esso ha evidenziato che in un caso l'infante era morto senza ricevere alcuna cura 7 giorni dopo la vaccinazione anti-rotavirus e nell'altro caso la morte era stata seguente alla terza dose del vaccino e finora, sulla base dei dati pubblicati, la terza dose non è stata mai associata ad un rischio di intussuscezione. Inoltre, poiché la terza dose è generalmente somministrata ad un'età con la più alta incidenza di intussuscezione, questa associazione è stata ritenuta con ogni probabilità una mera coincidenza temporale.

Nella conclusione del documento si ritiene che "Sulla base del riesame dei dati

TABELLA 1 - Considerazioni contenute in alcuni recenti articoli scientifici che hanno valutato il profilo rischio/beneficio della vaccinazione anti-rotavirus in relazione al rischio di invaginazione intestinale

‘C’è forte evidenza emergente di un significativa protezione diretta ed indiretta contro la gastroenterite da rotavirus da parte dei vaccini anti-rotavirus, in Australia e globalmente, incluse le morti prevenute, che supererà sostanzialmente ogni effetto negativo dell’invaginazione’

(Buttery, Vaccine 2011)⁽²⁾

‘Il rischio è modesto, e ristretto ad una breve finestra temporale. Non supera il beneficio della vaccinazione, ma i genitori dei bambini vaccinati dovrebbero essere informati per reagire appropriatamente ai primi sintomi’

(Escolano, Vaccine 2015)⁽³⁾

‘Il piccolo numero stimato di invaginazioni attribuibile alla prima dose di vaccino rotavirus è superato dai benefici della vaccinazione anti-rotavirus’

(Haber, Vaccine 2015)⁽⁴⁾

‘Il numero assoluto di morti e ospedalizzazioni evitate a causa della vaccinazione supera di gran lunga il numero delle invaginazioni che potrebbero essere state associate alla vaccinazione’

(Patel, N Engl J Med 2011)⁽⁵⁾

‘Tra gli infanti statunitensi di età compresa tra 4 e 34 settimane che avevano ricevuto il vaccino rotavirus pentavalente, il rischio di invaginazione non era aumentato rispetto ai non vaccinati’

(Shui, JAMA 2012)⁽⁶⁾

‘I benefici della vaccinazione anti-rotavirus negli infanti sono stati trovati superiori rispetto ai possibili piccoli rischi della invaginazione’

(Weintrub, N Engl J Med 2014)⁽⁷⁾

‘I rischi dell’invaginazione devono essere considerati alla luce dei dimostrati benefici della vaccinazione anti-rotavirus’

(Yih, N Engl J Med 2014)⁽⁸⁾

“Si stima che il vaccino sia in grado di prevenire tre morti da rotavirus, 13.000 ricoveri da rotavirus, 27.000 visite d'emergenza per rotavirus e 74.000 consultazioni in bambini di età <5 anni, e di portare ad un risparmio annuo di oltre £ 11 milioni, ogni anno. [...] I benefici stimati di Rotarix® superano ampiamente i rischi potenziali in Inghilterra”.

(Clark, Vaccine 2014)⁽⁹⁾

“Questi risultati indicano che RotaTeq® non ha fornito un alto livello di protezione in Europa contro gastroenteriti da Rotavirus di qualsiasi severità. [...] Questi dati sono molto promettenti per il potenziale impatto sulla salute pubblica in Europa di RotaTeq® con uso diffuso per neonati e bambini.”

(Vesikari, Vaccine 2009)⁽¹⁰⁾

di sicurezza degli ultimi anni, tra cui il rischio di intussuscezione, il GACVS continua ad affermare che il profilo di sicurezza degli attuali vaccini anti-rotavirus è accettabile, con i benefici della vaccinazione che superano notevolmente i rischi. I benefici della vaccinazione contro il rotavirus sono particolarmente importanti nei paesi poveri di risorse, in cui la malattia resta un'importante causa di mortalità tra i bambini” (14, 15). In Europa i dati dell'ultimo report annuale di “Eurorota” (16) indicano che l'Italia, nel periodo da Settembre 2006 ad Agosto 2014, ha fatto registrare il maggior numero di isolamenti (8821) di rotavirus a testimonianza della rilevanza di questa infezione (Tabella 2).

TABELLA 2 - Numero di ceppi di rotavirus isolati, per Paese e stagione, tra settembre 2006 e agosto 2014

Country	2006/07	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	Total
Austria	NA	NA	NA	NA	179	137	105	143	564
Belgium	NA	610	413	381	527	281	373	230	2815
Denmark	185	277	260	318	225	231	175	62	1733
Finland	142	266	227	52	98	50	30	25	890
France	578	766	810	923	909	879	1153	1087	7105
Germany	39	964	752	736	368	462	269	43	3633
Greece	NA	NA	591	423	366	507	229	420	2536
Hungary	388	586	436	386	314	475	238	30	2853
Italy	346	1289	753	1379	1121	1304	1110	919	8221
Netherlands	16	139	863	560	384	284	379	138	2763
Slovenia	353	631	468	436	473	493	382	447	3683
Spain	544	662	537	616	824	1479	495	731	5888
Sweden	32	578	115	109	111	150	169	258	1522
UK	845	910	975	877	681	791	1074	659	6812
Total	3468	7678	7200	7196	6580	7523	6181	5192	51018

Fonte: parzialmente modificato da EuroRotaNet, 2014⁽¹⁶⁾

Note: NA= paese che non fa parte del network. In blu=periodo post-vaccino

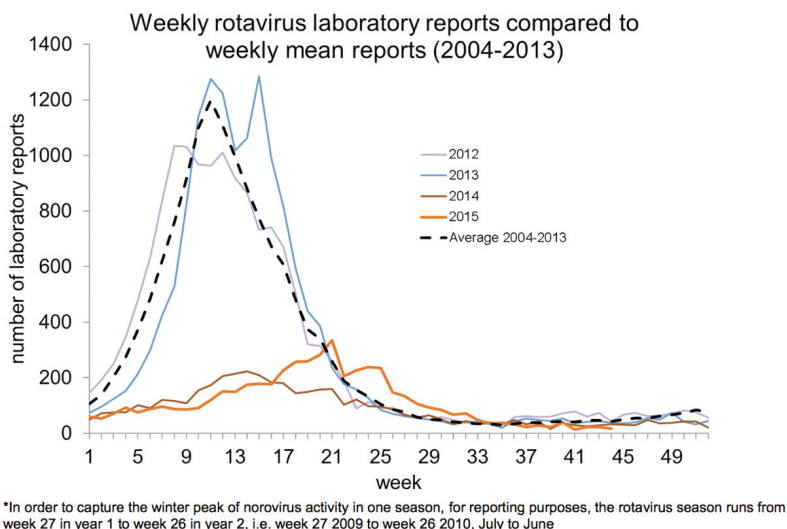
Occorre anche sottolineare come l'intussuscezione sia una malattia la cui causa esatta è poco identificata e che può verificarsi con o senza vaccinazione. Si tratta di una condizione che può verificarsi spontaneamente nei bambini con un picco di incidenza tra i 5 ed i 7 mesi (17). Il tasso di intussuscezione spontanea varia nei diversi continenti ed è più alto in alcuni Paesi: globalmente l'incidenza di intussuscezione senza vaccinazione è di 74 per 100.000 (range: 9–328) fra i bambini

<1 anno di età. In Europa il range di incidenza è da 20-72 per 100.000 fra i bambini <1 anno di età. Dalla review della letteratura i tassi sembrano essere più elevati in Australia (101/100.000), Hong Kong (108/100.000), Giappone, (185/100.000), Israele (219/100.000), Vietnam (302/100.000), e South Korea (328/100.000)(17).

In Francia, in assenza di qualsiasi vaccinazione, il numero di casi spontanei di intussuscezione acuta tra i bambini al di sotto di 1 anno è stimato in 200-250 casi all'anno, con tassi di incidenza di 25 a 30 per 100.000 nati (11). Rispetto alla frequenza spontanea, l'aumento del rischio post-vaccinazione di intussuscezione è basso (da 1 a 6 ulteriori casi per 100.000 bambini vaccinati a seconda degli studi e dei paesi, ad esempio negli USA il rischio è stato stimato pari ad 1.1 per 100.000 mentre in Australia – paese che sembra avere il più alto tasso di intussuscezione spontanea - 5.6 per 100.000). Casi di intussuscezione post-vaccino si verificano soprattutto nei 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose. L'età media è di 3 mesi. Il rischio di intussuscezione è stato aggiunto nel 2011 nelle schede tecniche (RCP) dei due vaccini contro il rotavirus, (sezione 4.4 istruzioni di sicurezza). L'intussuscezione acuta è un'emergenza medica e chirurgica che deve essere trattata rapidamente, cosa che non sembrerebbe avvenuta nei due casi francesi, riportati dall'HCSP(11). È rilevante, sottolineare che la Francia sia il solo Paese che ha sospeso la decisione di introdurre la vaccinazione universale anti-rotavirus tra quelli che la hanno ormai da tempo introdotta con ottimi risultati di impatto su casi ed ospedalizzazioni.

In Germania la posizione della Ständige Impfkommision (STIKO) (Commissione Nazionale per la Strategie Vaccinali) ha prodotto un completo documento di giustificazione scientifica (18) sull'importanza della vaccinazione universale contro il rotavirus concludendo in modo assolutamente favorevole alla vaccinazione universale.

Nel Regno Unito la vaccinazione universale contro il rotavirus è stata raccomandata dal Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) (Commissione Nazionale per le Strategie Vaccinali) ed introdotta nell'uso routinario nel luglio 2013 (19). Nei due anni di utilizzo ha fornito già risultati di grande rilievo per la sanità pubblica (20) Nella Figura 1 è riportata la curva di isolamenti virali per gli anni precedenti e successivi alla vaccinazione universale.

Figura 1. Fonte: Public Health England, 2015⁽²¹⁾

È evidente il drammatico calo degli isolamenti, grazie all'introduzione del vaccino, nel 2014 e 2015. La vaccinazione contro il rotavirus è considerata nel Regno Unito tra le più costo efficaci.

Il rapporto tra i rischi e benefici del vaccino, in letteratura, si è mostrato nettamente a favore dei secondi nel ridurre ospedalizzazioni e decessi causati dal rotavirus anche in altri paesi come Messico, Brasile, Australia e Stati Uniti (Tabella 3)⁽²²⁾.

Nonostante la decisione dell'Haut Conseille de la Santé Publique francese (11), anche il *Conseil Supérieur de la Santé* belga (23) e la Commissione Nazionale per le

TABELLA 3 - Rischio di intussuscezione e benefici della vaccinazione contro il rotavirus in Messico, Brasile, Australia, e gli Stati Uniti

	Diarrhea hospitalizations (deaths) prevented by vaccination	Intussusception cases (deaths) potentially caused by vaccination
Mexico	11,600 (663)	41 (2)
Brazil	69,600 (640)	55 (3)
Australia	7000 (0)	6 (0)
United States	53,444 (14)	35-166 (0.1-0.5)

Fonte: parzialmente modificato da Parashar et al, *Vaccine* 2015⁽²²⁾

Strategie Vaccinali tedesca (STIKO) (24) hanno ribadito l'importanza di continuare la vaccinazione universale.

Conclusioni

Le evidenze attuali indicano come il vaccino contro il rotavirus sia utilizzato in politiche di vaccinazione universale da anni senza alcun ripensamento sulle politiche adottate sia nel contesto europeo, da Austria, Belgio, Estonia, Finlandia, Germania, Grecia, Lettonia, Lussemburgo, Norvegia, Polonia e Regno Unito, ma anche in ambito extra-europeo da Stati Uniti, Canada, Brasile, Messico e Australia (25). I dati di impatto in Italia nelle aree dove la vaccinazione è stata applicata (Sicilia) (26) si mostrano analoghi in tutto e per tutto a quanto evidenziato negli altri Paesi. I dati sul livello di ospedalizzazione per invaginazione intestinale in Toscana in epoca attuale (pre-vaccinale) (27) costituiranno un'utile base per comparare i tassi rilevati a seguito di implementazione della vaccinazione universale.

Anche in considerazione degli indicatori internazionali sulla diffusione dell'infezione (28) il nostro parere è che l'eventuale rinuncia ad una vaccinazione anti-rotavirus universale sarebbe oggi una decisione priva di ogni giustificazione scientifica nonostante le decisioni della sanità francese che appaiono dettate principalmente da problematiche di tipo comunicativo. La vaccinazione si è dimostrata infatti molto utile e dotata di un profilo beneficio rischio favorevole e a tutt'oggi non confutato da alcuna pubblicazione né da alcuna altra Autorità Sanitaria, e caratterizzata da un ottimo rapporto costo-efficacia.

Conflitti di interessi:

Paolo Bonanni: *ha ricevuto Grants per la partecipazione ad advisory board scientifici da parte di GSK, Sanofi Pasteur MSD e Pfizer, e rimborsi spese per la partecipazione a congressi.*

Carlo Signorelli: *nessuna compartecipazione a quote di imprese o rapporti professionali che possano in tal modo configurarlo come portatore di interessi commerciali. Partecipazione negli ultimi due anni ad un advisory board di Sanofi Pasteur MSD su vaccino HPV-9 e inviti a n.5 congressi e conferenze con spese di partecipazione a carico di Pfizer, Sanofi Pasteur MSD e Reckitt Benkiser.*

Bibliografia

1. Bonanni P, Azzari C, Castiglia P, Chiamenti G, Conforti G, Conversano M, et al. [The 2014 lifetime immunization schedule approved by the Italian scientific societies. Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine, and Public Health. Italian Society of Pediatrics. Italian Federation of Pediatric Physicians. Italian Federation of General Medical Physicians. Arezzo Service of Legal Medicine]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2014;38(6 Suppl 2):131-46.
2. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011;29(16):3061-6.
3. Escolano S, Hill C, Tubert-Bitter P. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine*. 2015;33(8):1017-20.
4. Haber P, Parashar UD, Haber M, DeStefano F. Intussusception after monovalent rotavirus vaccine-United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008-2014. *Vaccine*. 2015;33(38):4873-7.
5. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, De Oliveira LH, Bautista Marquez A, Flannery B, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *The New England journal of medicine*. 2011;364(24):2283-92.
6. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *Jama*. 2012;307(6):598-604.
7. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *The New England journal of medicine*. 2014;370(6):513-9.
8. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *The New England journal of medicine*. 2014;370(6):503-12.
9. Clark A, Jit M, Andrews N, Atchison C, Edmunds WJ, Sanderson C. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine* 2014 Jun 17;32(29):3604-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.082. Epub 2014 May 9.
10. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, Korhonen T, Van Damme P, Behre U, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28(2):345-51.
11. Haut Conseil de la santé publique. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination des nourrissons. 2015. Disponible su: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>.
12. Isabelle Barré. "Le vaccin contre la gastro tue deux bébés et empoisonne les autorités sanitaires". Les Editions Maréchal-Le Canard Enchaîné. n° 4927. 2015.
13. The World Health Organization. Geneva. Statement from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. 2015. Disponible su: http://www.who.int/medicines/news/rotavirus_safety_concern/en/.
14. Linhares AC, Justino MCA. Rotavirus vaccination in Brazil: effectiveness and health impact seven years post-introduction. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(1):43-57.
15. Patel M, Parashar UD, Santosharm M, Richardson V. The rotavirus experience in Mexico: discovery to control. *Clin Infect Dis* 2013 Feb 15;56(4):548-51.
16. EuroRotaNet: Annual report 2014. Disponible su: <http://www.eurorota.net/home.php>.
17. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Childhood intussusception: a literature review. *PloS one*. 2013;8(7):e68482.
18. Ständige Impfkommission (STIKO): Empfehlung zur Rotavirus-Standardimpfung von

- Säuglingen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch–Gesundheitsschutz 2013; 56: 955–956. Disponibile su: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/Rotavirus-Impfung/BGBL_56_2013.pdf?__blob=publicationFile.
19. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Rotavirus vaccination programme for infants. 2013. Disponibile su: <http://www.gov.uk/government/collections/rotavirus-vaccination-programme-for-infants>.
 20. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. National rotavirus immunisation programme: preliminary data for England, February 2014 to July 2015. Disponibile su: http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457925/hpr3015_rtvrs.pdf.
 21. Public Health England. Monthly National Norovirus and Rotavirus Report. Summary of surveillance of norovirus and rotavirus 12 November 2015. Disponibile su: http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/476634/Norovirus_update_2015_week_44.pdf.
 22. Parashar UD, Cortese MM, Payne DC, Lopman B, Yen C, Tate JE. Value of post-licensure data on benefits and risks of vaccination to inform vaccine policy: The example of rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2015.
 23. Conseil Supérieur de la Santé (CSS) de Belgique. Analyse du risque bénéfique de la vaccination contre le rotavirus en Belgique (réaction à une prise de position française récente). Avis n° 9295 et 8883. 2015. Disponibile su: http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19103887_fr.pdf.
 24. Ständige Impfkommission (STIKO): Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zur Rotavirus-Impfung. 12/05/2015. Disponibile su: http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/STIKO_Weitere/STIKO_RotavirusImpfung.html.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Vaccine Schedules. Disponibile su: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Ultimo accesso: 26 Novembre 2015.
 26. Amodio E, Costantino C, Cracchiolo M, Sciuto V, Vitale F. L'esperienza della Sicilia quale regione capofila nella introduzione della vaccinazione universale contro i rotavirus. *Italian journal of public health*. 2014; 3, (7): 28-37.
 27. Guarducci S, Lorini C, Balli M, Donzellini M, Filidei P, Mugnaini E et al. Budget impact analysis of universal rotavirus vaccination in the Local Health Unit 11 Empoli, Tuscany, Italy. *Journal Of Preventive Medicine And Hygiene*. 2015; 56(2): E66-E71. Disponibile su: <http://www.jpnh.org/index.php/jpmh/article/view/477>.
 28. The World Health Organization. Geneva. Vaccine Preventable Diseases Surveillance. Global Rotavirus Surveillance and Information Bulletin. Volume 10; Data period 2013. Gennaio 2015. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/resources/WHO_Global_RV_Surv_Bulletin_Jan_2015_Final.pdf.

Referente:

Prof. Carlo Signorelli

Dipartimento SBIBIT, Università degli Studi di Parma

Via Volturmo 39 – 43100 PARMA

E mail: carlo.signorelli@unipr.it