



CAT DI REVISIONE SISTEMATICA

Quesito di trattamento: i vaccini approvati per l'uso contro il rotavirus sono efficaci nel prevenire la diarrea da rotavirus?

Fonte originale: Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008521. DOI: 10.1002/14651858.CD008521.pub3.

Autore, Anno: Soares-Weiser K, 2012

 **Fonti dei dati:** MEDLINE (via PubMed) (1966 a maggio 2012), Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register (10 maggio 2012), CENTRAL (pubblicato su The Cochrane Library 2012 Issue 5), EMBASE (1974 al 10 maggio 2012), LILACS (1982 al 10 maggio 2012), BIOSIS (1926 al 10 maggio 2012), ICTRP (10 May 2012), www.ClinicalTrials.gov (28 maggio 2012) utilizzando 'rotavirus' come termine di ricerca.



Selezione e accertamento degli studi: studi controllati randomizzati (RCT) nei bambini con confronto dei vaccini approvati per il rotavirus vs. placebo o con nessun intervento o con altri vaccini. Due autori hanno valutato in modo indipendente l'eleggibilità, i dati estratti e la presenza del rischio di bias. Sono stati combinati i dati dicotomici che utilizzano il rischio relativo (RR) e intervallo di confidenza al 95%. È stata stratificata l'analisi per la mortalità infantile e utilizzato il GRADE per valutare le prove di qualità. 41 trials (di cui 25 in corso) presentano i criteri di inclusione e comprendono un totale di 186.263 partecipanti. Sono stati esclusi 60 articoli per i motivi indicati nei criteri di esclusione. 29 studi (101.671 partecipanti) hanno valutato il vaccino RV1 e 12 studi (84.592 partecipanti) hanno valutato il vaccino RV5. Gli autori non hanno trovato prove che hanno valutato il vaccino LLR. Sono stati identificati tutti gli studi rilevanti, indipendentemente dalla lingua o stato di pubblicazione (pubblicato, non pubblicato, in corso di stampa e in corso).



Pazienti

Criteri di inclusione: bambini di entrambi i sessi, nati a termine, range di età 1 – 3 mesi (da 5 settimane, con peso alla nascita >2 kg) fino a 6 mesi, bambini in salute al momento della vaccinazione.

Criteri di esclusione: febbre, parto prematuro (prima della 36° settimana di gestazione), presenza di persona gravida o immunosoppressa nella stessa abitazione, partecipazione ad altri trials, mancanza di linea telefonica a casa, bambino affetto da patologia cronica, precedente infezione confermata da rotavirus, allergie verso i componenti del vaccino, positività HIV.



Intervento: somministrazione di uno dei vaccini approvati in ogni paese per il rotavirus, in preparazione orale, due dosi, con un minimo intervallo di 4 settimane. In nessuno studio è riportato chi effettua la somministrazione.



Comparazione: placebo (nessuna vaccinazione).

Outcome principale: valutare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini autorizzati (RV1, RV5 e LLR) per la prevenzione di gastroenterite da rotavirus nei neonati (in buona salute e popolazioni speciali), nei bambini fino a uno e fino a due anni per i paesi a basso e ad alto tasso di mortalità. L'obiettivo della revisione è valutare sistematicamente queste prove e valutare l'efficacia del vaccino contro la diarrea severa da rotavirus, per tutte le cause di diarrea severa e morte, tra cui invaginazione intestinale, per gruppi omogenei di età e di mortalità, per fornire ai decisori, ai medici e ai caregivers le informazioni utili circa l'uso del vaccino.

Misure di outcome primario:

- diarrea severa da rotavirus;
- per tutte le cause di diarrea severa;
- per tutte le cause di morte;
- eventi avversi gravi (fatali, in pericolo per la vita o comportare il ricovero);
- invaginazione intestinale.

Outcomes secondari: valutazione dell'efficacia dei vaccini contro il rotavirus al momento del ricovero in ospedale, la capacità di causare una reazione avversa e l'immunogenicità.

Misure di outcome Secondario:

- diarrea da rotavirus: di qualsiasi gravità;
- per tutte le cause di diarrea;
- diarrea da rotavirus che richiede il ricovero ospedaliero;
- per tutte le cause di diarrea che richiedono il ricovero ospedaliero;
- reattogenicità (la capacità di produrre una reazione avversa, come febbre, diarrea e vomito);
- eventi avversi che richiedono l'interruzione del programma di vaccinazione.

Risultati: 41 trials presentano i criteri di inclusione e comprendono un totale di 186.263 partecipanti. 29 studi (101.671 partecipanti) hanno valutato RV1 e 12 studi (84.592 partecipanti) hanno valutato RV5. Non sono state trovate prove che valutano LLR.

RV1

Nei bambini di età inferiore ad un anno, in paesi con tassi di bassa mortalità, RV1 impedisce l'86% dei casi di diarrea grave da rotavirus (RR 0,14; IC95% 0,07 a 0,26; 40.631 partecipanti, sei prove di alta qualità) e probabilmente previene il 40% di episodi di diarrea grave per tutte le cause (RR 0,60; IC95% 0,50 a 0,72; 17.867 partecipanti, uno studio; prova di qualità moderata). Nei paesi con alti tassi di mortalità, RV1 probabilmente previene il 63% dei casi di diarrea grave da rotavirus (RR 0,37; IC95% 0,18 a 0,75; 5.414 partecipanti, due prove, una evidenza di qualità moderata) e il 34% dei casi di diarrea grave per tutte le cause (RR 0,66; IC95% 0,44 a 0,98; 4.939 partecipanti, uno studio, qualità delle prove moderata).

Bambini fino a due anni: in paesi con i tassi di mortalità bassa, RV1 impedisce l'85% dei casi di diarrea da rotavirus grave (RR 0,15, IC95% 0,12 a 0,20; 32.854 partecipanti, otto studi, prove di qualità alta) e probabilmente il 37% degli episodi di diarrea grave per tutte le cause (RR 0,63; IC95% 0,56 a 0,71; 39.091 partecipanti, due prove, prova di qualità moderata). Nei paesi con alta mortalità RV1 impedisce probabilmente il 42% dei casi di diarrea da rotavirus grave (RR 0,58; IC95% 0,42 a 0,79; 2.764 partecipanti, uno studio, moderata qualità prove) e il 18% dei casi gravi di diarrea per tutte le cause (RR 0,82; IC95% 0,71 a 0,95; 2.764 partecipanti, una prova, prova di qualità moderata).

RV5

I bambini di età inferiore ad un anno: In paesi con i tassi di mortalità bassa, RV5 probabilmente impedisce l'87% dei casi di diarrea grave da rotavirus (RR 0,13; IC95% 0,04 a 0,45; 2.344 partecipanti, tre prove, moderata evidenza di qualità) e possono prevenire il 72% dei casi gravi di diarrea per tutte le cause (RR 0,28; IC95% 0,16 a 0,48; 1.029 partecipanti, uno studio, prove di bassa qualità). In paesi con alti tassi di mortalità, RV5 previene il 57% di diarrea grave da rotavirus

(RR 0,43; IC95% 0,29 a 0,62, 5.916 partecipanti, due studi, prove di alta qualità) ma non c'erano dati sufficienti per valutare l'effetto grave per tutte le cause di diarrea.

Bambini fino a due anni: 4 studi hanno fornito dati per i casi gravi da rotavirus e per tutte le cause di diarrea nei paesi con bassa mortalità. 3 studi hanno riportato nei casi gravi di diarrea da rotavirus che RV5 probabilmente ne impedisce l'82% (RR 0,18; IC95% 0,07 a 0,50, 3.190 partecipanti, tre studi, moderata qualità prove) e per tutte le cause di diarrea ha indicato che RV5 può impedirne il 96% (RR 0,04; IC95% 0,00 a 0,70, 1.029 partecipanti, uno studio, prove di bassa qualità). In Paesi ad alta mortalità, RV5 impedisce il 41% dei casi gravi di diarrea da rotavirus (RR 0,59; IC95% 0,43 a 0,82; 5.885 partecipanti, due studi, prove di alta qualità) e il 15% dei casi di diarrea grave per tutte le cause (RR 0,85; IC95% 0,75 a 0,98; 5.977 partecipanti, due prove, prove di alta qualità). Non c'è stata evidenza di un effetto del vaccino sulla mortalità (181.009 partecipanti, 34 prove, prove di bassa qualità).

Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i bambini che ricevono RV1 o RV5 e placebo nel numero di eventi avversi gravi e intossicazioni.

Eccezioni

Vi sono stati dei sottogruppi: lo studio RV1 Salinas 2005-LA, ha fornito i dati in un sottogruppo di bambini malnutriti. RV1 era significativamente migliore rispetto al placebo ad un anno di follow-up (RR 0,39 IC95% 0,19 a 0,79; 287 partecipanti).

Nello studio di sicurezza, RV1 Steele 2010a-ZAF, sono stati inclusi solo bambini HIV-positivi, asintomatici o lievemente sintomatici. A un mese di follow-up, nessuna differenza statisticamente significativa è stata segnalata tra le braccia RV1 e placebo per diarrea da rotavirus (100 partecipanti, uno studio).

Nello studio RV1 Omenaca 2012-EU sono stati inclusi solo bambini prematuri. Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa per gravi eventi negativi tra i bambini che avevano ricevuto RV1 e quelli che avevano ricevuto il placebo (1009 partecipanti).

Lo studio RV1 Vesikari 2007a-UE ha preso in considerazione il tipo di allattamento (materno o artificiale). Due anni di follow-up, RV1 rispetto al placebo ha dimostrato una riduzione di diarrea grave da rotavirus nei bambini allattati al seno del 91% (RR 0,09, IC95% 0,06 al 0,14; 3046 partecipanti, uno studio) e del 98% (RR 0,02, IC95% 0,00-0,14; 828 partecipanti, uno studio) nei bambini nutriti con latte di formula.

Conclusioni: RV1 e RV5 prevengono episodi di diarrea da rotavirus. L'efficacia del vaccino è più bassa nei Paesi ad alta mortalità; tuttavia, a causa del più alto carico di malattia, il beneficio assoluto è più alto in queste nazioni. Nessun aumento del rischio di eventi avversi gravi è stato rilevato, ma gli studi di sorveglianza post-introduzione sono tenuti a rilevare eventi rari connessi con la vaccinazione.

Commento: quanto dichiarato dagli autori dimostra che i vaccini RV1 e RV5 prevengono episodi di diarrea severa da rotavirus, temibile nei reparti pediatrici, soprattutto neonatologia e lattanti, in quanto la perdita di liquidi e componenti quali gli elettroliti in quelle fasce di età può essere addirittura fatale. Tuttavia, bisogna considerare che la maggior fonte di finanziamento degli studi proviene da case farmaceutiche, come dichiarato per RV1 e per RV5. Per quanto concerne i rischi di bias, è stato valutato il rischio di ogni trial, ponendo maggior attenzione sull'esito primario della comparsa di diarrea da rotavirus. Dei 41 RCT analizzati in questa revisione, 25 (61%) hanno riportato una adeguata randomizzazione, mentre tale metodo non è chiaro nei rimanenti studi. I metodi utilizzati per garantirla sono stati considerati adeguati in 19 studi (46%) e poco chiara nei rimanenti. Informazioni sulla cecità dei partecipanti, sul somministratore del vaccino/placebo o valutatori di esito è stato fornito e dichiarato adeguato in 25 studi (61%), poco chiaro per 15 studi, uno studio non presentava la doppia cecità per uno studio RV1. La completezza dei risultati è stata adeguata in 28 studi (68%), poco chiara in 12 studi e non è stato affrontato adeguatamente in uno studio. 16 studi clinici non hanno presentato reporting bias, 8 lo hanno riportato ed i restanti sono stati poco chiari. Come già segnalato, la maggior parte degli studi sono stati sponsorizzati

dall'industria farmaceutica e non è stato possibile valutare se sono stati liberi da conflitto di interessi; due studi recenti effettuati in Africa ne sono stati considerati privi (RV5). Possiamo ritenere necessario approfondire l'argomento ricercando studi che presentino assenza di sponsor da case farmaceutiche (per quanto possibile) per essere certi di non ritrovare conflitti di interessi sulla realtà efficacia del prodotto. Per quanto concerne la validità esterna della revisione, quindi la reale applicabilità nei contesti pediatrici italiani, sarebbe opportuno ricercare studi che siano stati condotti in paesi simili al nostro per condizioni socio – economiche – ambientali – culturali.

Autore:

Apuzzo Luigi, Infermiere, luigi.apuzzo@aosp.bo.it

Pediatria specialistica/ Chirurgia Lattanti.

Guidetti Monica, Infermiera, monica.guidetti@aosp.bo.it

Ambulatori Malattie Rare pediatriche.

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico Sant'Orsola-Malpighi (BO – Italy)