



Vaccinazione anti-Rotavirus: razionale, efficacia, impatto

Filippo Ansaldi
Cecilia Trucchi

Dipartimento di Scienze della Salute
(DiSSal), Università di Genova

Parole chiave:

**rotavirus, vaccinazione,
sanità pubblica, efficacia,
sicurezza**

Abstract

L'impatto delle gastroenteriti da Rotavirus (GERV) a livello mondiale è drammatico, determinando importanti ricadute di tipo organizzativo ed economico sui sistemi sanitari dei Paesi ad elevato *income* sia elevati tassi di letalità nei Paesi in via di sviluppo. I due vaccini attualmente disponibili sono i preparati monovalente e pentavalente. I dati disponibili in letteratura mostrano ottimi livelli di efficacia e sicurezza per entrambi i vaccini. Tuttavia, alla luce dell'aumentata incidenza di intussuscezione intestinale osservata nella sorveglianza *post-marketing* dei bambini vaccinati con Rotashield®, ritirato dal commercio nel 1999, è stata posta particolare attenzione a rilevare un eccesso di incidenza di questo evento avverso. Tuttavia, nei *Randomized Clinical Trial* (RCT) condotti sia per RV1 sia per RV5, la frequenza di invaginazione intestinale è risultata uguale nei due gruppi di trattamento. La strategia di vaccinazione universale rivolta a tutti i nuovi nati, raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalle più autorevoli società scientifiche, rappresenta l'approccio di Sanità Pubblica in grado di garantire il contenimento del *burden* delle GERV, consentendo anche un notevole risparmio di risorse economiche e sociali da parte sia del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) che della popolazione generale.

Introduzione

Il ruolo del Rotavirus quale agente etiologico di gastroenterite è spesso misconosciuto e sottovalutato nonostante il suo impatto sia drammatico a livello mondiale: con oltre 520.000 morti nei bambini al di sotto dei 5 anni è una delle principali cause di decesso del paziente nei primi anni di vita con diarrea¹. Gran parte decessi si osservano nei Paesi in via di sviluppo, dove l'accesso a strutture in grado di assicurare la corretta reidratazione del paziente non è garantito in vaste aree. La letalità nei Paesi ad elevato *income* è ridotta, ma la gastroenterite da Rotavirus determina un *burden* pesante in termini di visite ambulatoriali, accessi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni. In epoca pre-vaccinale, è stato stimato che negli Stati Uniti sono riconducibili al Rotavirus oltre 400.000 visite ambulatoriali, circa 250.000 accessi al pronto soccorso e 55-70.000 ospedalizzazioni², rappresentando quindi l'agente eziologico di circa il 50% delle gastroenteriti nei primi anni di vita responsabili di accesso ai diversi livelli di intensità di cura del sistema sanitario americano³. Il quadro epidemiologico non è diverso in Europa, dove si stima che questo virus sia causa del 33% e 56% degli accessi al pronto soccorso e delle ospedalizzazioni, rispettivamente⁴. Nel nostro Paese, il 21% dei bambini con età inferiore a 5 anni ha almeno un episodio di gastroenterite che necessita un contatto con il Pediatra di libera scelta ogni anno e l'incidenza cumulativa è particolarmente elevata nelle classi d'età tra 7 e 12 mesi (41,1%) e 13-18 mesi (41,7%); un

Corrispondenza

Filippo Ansaldi

Dipartimento di Scienze della Salute
(DiSSal), Università di Genova
via A. Pastore,1
16132 Genova
E-mail: filippo.ansaldi@unige.it

terzo di queste forme ha quale agente eziologico il Rotavirus⁵.

L'impatto della gastroenterite ha, quindi, importanti ricadute di tipo organizzativo ed economico sui sistemi sanitari dei nei Paesi ad elevato *income*: il costo medio per ospedalizzazione e accesso al pronto soccorso ammontano rispettivamente ad oltre \$4.500 e \$800.

I Rotavirus

I Rotavirus umani appartengono ad una vasta famiglia di virus patogeni per varie specie animali, i *Reoviridae*. La conoscenza della struttura proteica del virus e della sua classificazione è indispensabile ai fini della comprensione dell'epidemiologia, dei diversi approcci impiegati per la realizzazione del vaccino e delle criticità correlate alla vaccinazione anti-Rotavirus.

Le particelle virali non presentano rivestimento (*envelope*) ma hanno un capsido, costituito da 3 rivestimenti proteici concentrici che avvolgono il genoma, costituito da 11 segmenti di RNA a doppia elica. Il genoma codifica per 6 proteine virali (VP) formanti il virione e 6 proteine non strutturali (NP), ognuna con una funzione specifica⁶.

In base all'antigene VP6 si distinguono 7 sierogruppi (A-G), tre dei quali sono patogeni per l'uomo (A, B e C). Il sierogruppo A è il principale responsabile di gastroenteriti da RV (GERV), mentre i sierogruppi B e del C si rilevano con minore frequenza⁷. L'involucro esterno dei RV contiene, inoltre, le proteine virali VP7 e VP4, le quali identificano i sierotipi e elicitano la produzione di anticorpi neutralizzanti nell'ospite. Nei RV umani sono stati identificati almeno 12 diversi antigeni VP7 (genotipi G) e 15 VP4 (genotipi P)⁸⁻¹⁰.

La formazione dei riassortanti, che origina nelle cellule virali coinfeziate durante il ciclo di replicazione virale, è in parte responsabile della varietà di ceppi di RV riscontrabili in natura⁸.

Considerata la possibilità di variazione indipendente delle combinazioni dei genotipi G e P, è stato stabilito un sistema di tipizzazione binomiale per identificare i diversi ceppi. Le combinazioni più frequenti a livello mondiale sono 5: i tipi G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] e G9P [8] sono responsabili di circa il 90% di tutte le infezioni da Rotavirus nell'uomo, sebbene l'epidemiologia del virus sia caratterizzata dalla continua emergenza di nuovi geno/sierotipi e da una continua

variabilità da una stagione all'altra, anche all'interno della stessa area geografica⁸. Alla luce della notevole variabilità del virus e della rilevanza che il *pattern* antigenico ha per la protezione individuale, appare evidente la rilevanza della sorveglianza epidemiologica e della caratterizzazione virale, che è attualmente organizzata a livello globale sotto l'egida dell'OMS. La tipizzazione, importante dal punto di vista epidemiologico, non gioca alcun ruolo dal punto di vista clinico poiché non sono state riscontrate correlazioni tra genotipo e gravità della malattia.

La protezione immunitaria

La protezione immunitaria nei confronti dell'infezione da Rotavirus è mediata sia dalla componente umorale sia dalla componente cellulare del sistema immunitario. In seguito alla prima infezione, che indipendentemente dal quadro epidemiologico del Paese avviene nei primissimi anni di vita, la risposta sierologica è diretta principalmente contro il sierotipo virale specifico (risposta omotipica), mentre una risposta anticorpale eterotipica, più estesa, viene elicitata in seguito ad almeno un'altra infezione da Rotavirus successiva¹¹. I bambini sono destinati ad essere ripetutamente infettati da geno/sierotipi differenti, ma le successive infezioni sono significativamente meno gravi rispetto alle prime infezioni, con ridotta incidenza di complicanze.

Ne consegue che la strategia preventiva in grado di minimizzare l'impatto della GE da Rotavirus debba prevedere che il primo contatto sia con gli antigeni vaccinali anziché con il virus selvaggio, permettendo, quindi, di evitare l'infezione severa che viene generalmente osservata nel bambino alla prima esposizione. I correlati di protezione non sono stati ancora definiti, tuttavia la risposta immunitaria nei confronti delle proteine VP4 e VP7 è ritenuta cruciale. Il livello sierico di IgA anti-Rotavirus è stato utilizzato per valutare l'immunogenicità di tutti i vaccini anti-Rotavirus vivi attenuati¹².

I vaccini anti-Rotavirus

I vaccini attualmente disponibili sono vivi attenuati, a somministrazione orale, con ceppi di origine umana e/o animale che si replicano nell'intestino umano. Due vacci-

ni sono commercializzati a livello internazionale: il vaccino monovalente (RV1) Rotarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) ed il vaccino pentavalente (RV5) RotaTeq® (Merck & Co. Inc., West Point, PA, USA).

Il vaccino RV1 deriva da Rotavirus umano, appartenente al genotipo G1P[8], attenuato attraverso una serie di passaggi in coltura. Prevede la somministrazione di due dosi a distanza di almeno 4 settimane; la prima dose deve essere somministrata dalle 6 settimane di vita e la seconda prima delle 24 settimane. Il virus vaccinale si replica facilmente nell'intestino e viene eliminato per via fecale nel 50% dei casi.

Il vaccino RV5 deriva da un ceppo bovino (WC-3) sottoposto al riassortimento genico con segmenti di RNA provenienti dai Rotavirus umani. Ciascuno dei 5 virus vaccinali contiene, oltre ai geni del ceppo WC-3, un singolo gene del Rotavirus umano che codifica per una delle proteine VP4 o VP7 appartenenti ai sierotipi più diffusi, in particolare G1, G2, G3, G4 e P1A [8]. I virus vaccinali di RV5 si replicano meno facilmente nell'intestino rispetto ai virus selvaggi e raramente sono eliminati con le feci. RV5 prevede 3 dosi, somministrate a distanza di 4 settimane. La prima dose dovrebbe essere somministrata a partire dalla 6ª settimana di vita ed entro la 12ª; è raccomandabile che tutte le 3 dosi siano somministrate entro la 22ª settimana e comunque entro 32 settimane di vita.

Relativamente ai dati di efficacia disponibili, una recente revisione Cochrane¹³ ha mostrato come entrambi i vaccini siano efficaci contro le forme severe di gastroenterite sia nelle aree dove si rilevano tassi di mortalità bassi o molto bassi (livelli A e B, secondo le definizioni OMS), sia nelle aree con mortalità infantile elevata¹⁴. La protezione valutata nei confronti delle forme severe di gastroenterite dopo 1 e/o 2 anni di follow-up varia dall'80 al 90%, con modeste diminuzioni oltre il periodo di osservazione nelle aree A, rispetto al 40-60% osservato negli oltre 2 anni di follow-up nelle aree E, caratterizzate da mortalità elevata¹⁵.

Una revisione di studi osservazionali condotti soprattutto in Paesi industrializzati ha riportato una riduzione significativa dell'impatto della patologia entro pochi anni dall'introduzione della vaccinazione ed un rilevante effetto di *herd protection* in bambini di età superiore ed adulti non vaccinati. Tali dati hanno inoltre dimostrato come la vaccinazione abbia ritardato l'insorgenza e ridotto l'impatto stagionale annuale in diversi Paesi industrializzati^{16 17}.

Gli studi osservazionali condotti in Messico e in Brasile dopo l'introduzione di RV1 hanno dimostrato una riduzione dei decessi correlati a patologia diarroica nei bambini piccoli^{18 19}.

Alcuni studi caso-controllo, inoltre, hanno mostrato come RV1 e RV5 siano più efficaci quando il ciclo vaccinale sia completo, ma anche che un ciclo vaccinale incompleto consenta di ottenere comunque un livello accettabile di protezione; il vaccino pentavalente, ad esempio, ha dimostrato un'efficacia sul campo significativa contro le gastroenteriti prima del completamento del ciclo vaccinale^{13 20}.

RV1 e RV5 hanno dimostrato livelli di efficacia simili nei confronti delle forme severe di gastroenterite in Paesi dove viene riscontrata un'elevata diversità dei ceppi co-circolanti, suggerendo l'importanza del ruolo della protezione eterotipica. Tuttavia, evidenze indirette suggeriscono che anche la protezione omotipica giochi un ruolo nella protezione contro infezioni successive.

I dati di efficacia dei due vaccini disponibili nei confronti dei ceppi omo- ed eterotipici sono illustrati nelle Figure 1 e 2²¹.

Una review recentemente pubblicata ha valutato i dati di efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5, resi disponibili a distanza di otto anni dalla loro introduzione nei Paesi europei nel prevenire le ospedalizzazioni per gastroenteriti da Rotavirus valutate in studi caso-controllo (Fig. 3). Le stime di efficacia valutata in soggetti che hanno ricevuto cicli vaccinali completi variano dall'80% al 98,3%, determinando un considerevole risparmio di risorse in ambito sanitario ed in particolare assistenziale²².

Relativamente alla durata della protezione, un RCT condotto su soggetti arruolati in 11 Paesi ha riportato un'efficacia del vaccino RV5 del 98% (I.C. 95%: 88%-100%) nei confronti delle forme severe di malattia durante la prima stagione e dell'88% (I.C. 95%: 49%-99%) nella seconda stagione²³. Un'estensione di questo RCT ha dimostrato una significativa riduzione dei ricoveri correlati all'infezione da Rotavirus anche 3 anni dopo la vaccinazione²⁴.

Relativamente ai dati di sicurezza, una recente revisione di 41 *trial* con una popolazione seguita superiore a 185.000 individui, ha dimostrato l'assenza di differenze tra il gruppo dei vaccinati e il gruppo del placebo in termini di eventi che hanno determinato l'interruzione della schedula vaccinale²⁵.

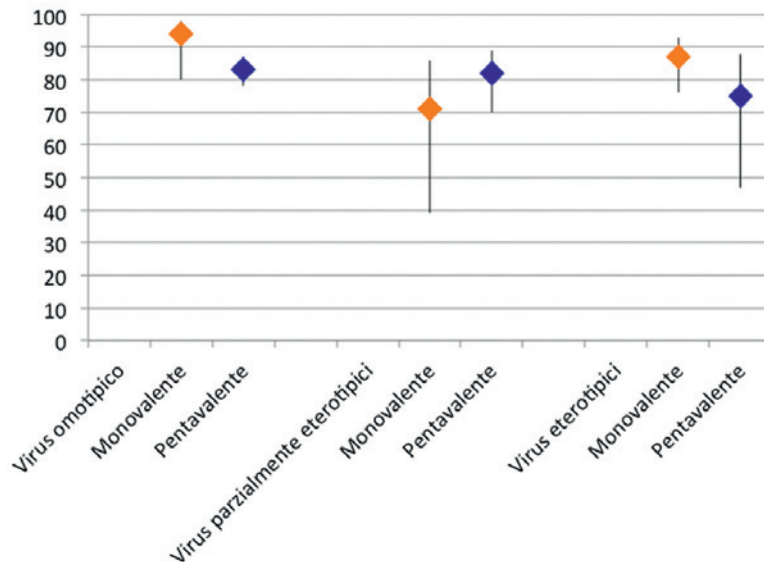


Figura 1. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti di virus omo- e eterotipici nei Paesi industrializzati.

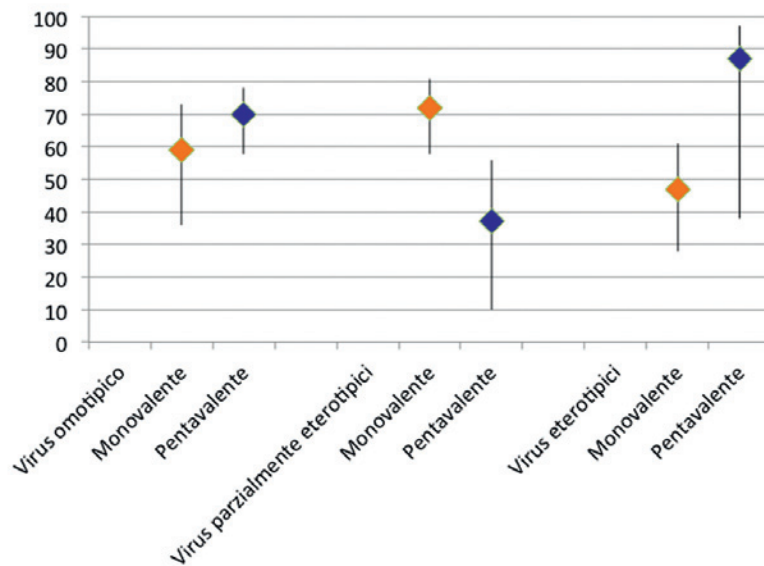


Figura 2. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti di virus omo- e eterotipici nei Paesi in via di sviluppo.

Le controindicazioni principali all'uso di RV1 e RV5 sono rappresentate dall'ipersensibilità ad una delle componenti contenute all'interno del preparato e dalla presenza di uno stato di immunodeficienza severa inclusa l'immunodeficienza combinata grave (SCID).

Inoltre la vaccinazione è controindicata nei soggetti che presentano un'anamnesi positiva per intussuscezione intestinale o soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale.

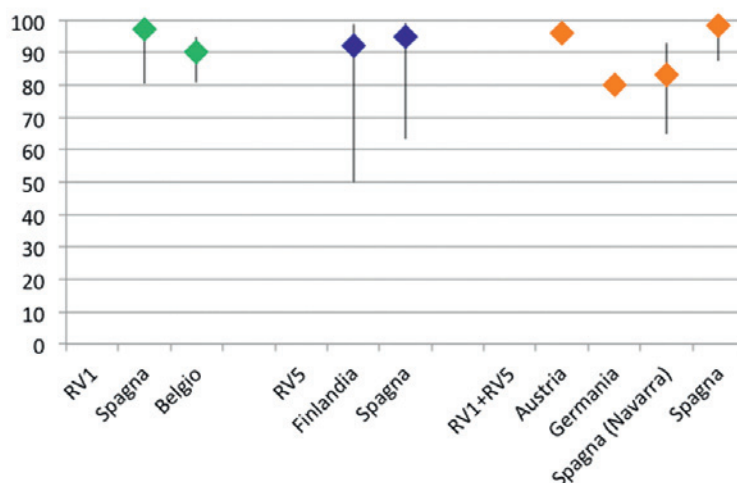


Figura 3. Efficacia sul campo dei vaccini RV1 e RV5 nei confronti dei ricoveri per gastroenterite da Rotavirus in Europa.

Alla luce dell'aumentata incidenza di intussuscezione osservata nella sorveglianza post-marketing nei bambini che avevano ricevuto il vaccino anti-Rotavirus Rotashield, approvato negli USA nell'agosto 1998 e ritirato nell'ottobre del 1999, particolare attenzione è stata posta a rilevare un eccesso di incidenza di questo evento avverso sia negli studi autorizzativi, sia nella sorveglianza successiva all'approvazione dei nuovi preparati. Nel RCT approvativo condotto per RV1, nell'ambito del quale oltre 30.000 bambini hanno ricevuto il vaccino ed oltre 30.000 il placebo, la frequenza di invaginazione intestinale è risultata uguale nei due gruppi. Risultati sovrapponibili sono emersi nel corso dello studio condotto per l'approvazione di RV5^{23 26}. I RCT approvativi per RV1 e RV5 sono stati disegnati per rilevare incidenza di effetti avversi simili a quelli rilevati nel corso della sorveglianza successiva alla messa in commercio del vaccino Rotashield®²⁶.

I dati ottenuti dai sistemi di sorveglianza post-marketing, sebbene in modo non univoco, riportano un lieve aumento del rischio di intussuscezione intestinale subito dopo la somministrazione della prima dose, con un rischio attribuibile pari a 1-2/100.000 bambini vaccinati. Ove presente, il rischio di intussuscezione è stato stimato essere 5-10 volte inferiore rispetto a quello osservato in seguito alla somministrazione del preparato precedentemente in commer-

cio RotaShield®. L'OMS sottolinea che, a fronte di un modesto ed incerto aumento del rischio di intussuscezione intestinale riconducibile ad immunizzazione, gli enormi benefici offerti dal vaccino in termini di diminuzione di decessi, ospedalizzazioni, e complicanze sostengono la forte raccomandazione della vaccinazione²⁷.

Per quanto riguarda le performance dei vaccini nei bambini immunodepressi, dati relativi a un RCT condotto in Sud Africa su 100 bambini HIV positivi di età compresa tra le 6 e 10 settimane ha dimostrato che tre dosi di RV1 sono ben tollerate ed elicitano una risposta anticorpale soddisfacente, senza aggravare la condizione immunologica di base. Risultati simili sono stati evidenziati da un RCT condotto in Kenya in due gruppi di soggetti HIV positivi rispettivamente vaccinati con RV5 o con placebo²⁸.

La somministrazione simultanea di RV1 e RV5 con i vaccini previsti per l'età infantile ha dimostrato di non interferire con la risposta immunitaria e il profilo di sicurezza dei preparati^{25 29}; solo la co-somministrazione con il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin (OPV), attualmente non utilizzato in Italia, ha dimostrato di diminuire l'efficacia vaccinale di RV1 e RV5 nel corso della prima somministrazione. Tuttavia, tale interferenza non persiste nel corso delle somministrazioni successive³⁰.

Strategie di vaccinazione

Secondo le più recenti raccomandazione dell'OMS, il vaccino anti-Rotavirus dovrebbe essere introdotto in tutti i calendari vaccinali nazionali, soprattutto nei Paesi con elevati tassi di mortalità di GERV, come il Sud-Est asiatico e l'Africa sub-sahariana⁸. La vaccinazione dovrebbe inserirsi nell'ambito della strategia globale di prevenzione della malattia diarroica, congiuntamente agli altri interventi di igiene e sanità pubblica.

Inoltre, sono state elaborate linee guida specifiche per i singoli Paesi³¹.

Per quanto riguarda i paesi a medio-elevato *income*, l'introduzione della vaccinazione universale anti-Rotavirus è stata raccomandata anche da alcune tra le più rilevanti società scientifiche europee, in particolare ESPID (*European Society for Paediatric Infectious Diseases*) e ESPGHAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)³². Tale raccomandazione è supportata da solide evidenze:

- in Europa, nonostante l'elevato livello della qualità assistenziale sanitaria pediatrica e la disponibilità di trattamenti efficaci, quali le soluzioni reidratanti per via orale, il Rotavirus ha un impatto drammatico, con almeno 87.000 bambini ricoverati ogni anno a causa di forme gravi di gastroenterite da Rotavirus in 25 Paesi europei e decessi causati da gastroenterite da Rotavirus^{33 34};
- l'infezione da Rotavirus interessa principalmente i bambini di età inferiore a 5 anni e non sono noti fattori prognostici predittivi dell'aggravamento della patologia verso la forma caratterizzata da grave disidratazione, che consentano l'identificazione di categorie a rischio a cui rivolgere programmi di prevenzione specifici^{35 36};
- le strategie di prevenzione standard, quali l'igiene delle mani e dei servizi igienico-sanitari hanno dimostrato scarsa efficacia nella prevenzione della malattia^{37 38} e altre misure più specifiche, come l'immunizzazione passiva attraverso i probiotici, hanno limitata efficacia a lungo termine e non sono applicabili per l'utilizzo su larga scala³⁹;
- l'immunizzazione nelle prime settimane di vita, quindi prima che possa verificarsi un'infezione da Rotavirus, mostra un'elevata efficacia nella prevenzione della GE e delle sue complicanze. I dati relativi ai Paesi che hanno introdotto la vaccinazione universale mostrano una drastica riduzione dell'impatto della GERV acuta, anche in termini ricoveri,

correlata sia all'effetto diretto della vaccinazione, sia all'*herd immunity*.

Ad oggi la vaccinazione universale è stata introdotta in Belgio, Lussemburgo, Austria, Finlandia, Lettonia, Estonia, Germania, Grecia, Norvegia e UK⁴⁰.

In Italia la vaccinazione contro i Rotavirus viene praticata a "macchia di leopardo", sulla base delle scelte effettuate a livello regionale o locale.

Relativamente al contesto italiano, le società scientifiche di Igiene, Pediatria e Medicina Generale sostengono la necessità di introdurre la vaccinazione anti-Rotavirus nel recente aggiornamento del Calendario Vaccinale per la Vita⁴¹.

Tuttavia, ad oggi, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 non fa riferimento specifico alla vaccinazione anti-Rotavirus⁴². Cionondimeno, diverse regioni hanno deliberato l'inserimento della vaccinazione contro i Rotavirus in regime di co-payment (Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Calabria). Solo nella regione Sicilia ed in alcune Aziende Sanitarie (come ad esempio Lucca, Sanluri, Lanusei ed Oristano) la vaccinazione anti-Rotavirus viene offerta in forma attiva e gratuita. Inoltre, con deliberazione della Giunta Regionale del 20 maggio 2014, la Regione Puglia ha introdotto la vaccinazione anti-Rotavirus per tutti i nuovi nati a un prezzo agevolato. La regione Basilicata, invece, prevede la vaccinazione gratuita per i soggetti a rischio e per i bambini che afferiranno al nido nel primo anno di vita. Alcune Regioni hanno invece individuato particolari categorie a rischio che possono maggiormente beneficiare della vaccinazione anti-Rotavirus e alle quali tale vaccinazione viene offerta gratuitamente (Piemonte, Veneto e Friuli Venezia Giulia).

Le strategie vaccinali risultano quindi ampiamente diversificate anche a distanza di 8 anni circa dell'introduzione della vaccinazione.

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura dimostrano che entrambi i vaccini anti-Rotavirus disponibili sono sicuri ed efficaci. La strategia di vaccinazione universale rivolta a tutti i nuovi nati, raccomandata dall'OMS e dalle più autorevoli società scientifiche, rappresenta l'approccio di Sanità Pubblica in grado di garantire il contenimento del burden delle GERV, consentendo anche un notevole risparmio di risorse economiche e sociali da parte sia del SSN che della popolazione generale.

Bibliografia

- 1 Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis* 2009; 200:9-15.
- 2 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus-disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 2009;123:1412-20.
- 3 Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Active, populationbased surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States. *Pediatrics* 2008;122:1235-43.
- 4 Forster J, Guarino A, Parez N, et al. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics* 2009;123:393-400.
- 5 Ansaldi F, Lai P, Valle L, et al. Burden of rotavirus-associated and non-rotavirus-associated diarrhea among non-hospitalized individuals in central Italy: a 1-year sentinel-based epidemiological and virological surveillance. *Clin Infect Dis* 2008;46:e51-5.
- 6 Cadeddu C, de Waure C, Ricciardi W. Rotavirus. In: *Le vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie*. SEU 2013.
- 7 Gray J, Vesikari T, Van Damme P et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S24-S31.
- 8 Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88:49-64.
- 9 Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR et al. Rotavirus. *Emerg Infect Dis* 1998;4:561-70.
- 10 Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 2000;18:5-14.
- 11 Angel J, Franco MA, Greenberg HB. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Curr Opin Virol* 2012;2:419-25.
- 12 WHO. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccine. WHO Technical Report Series No 941, 2007. Annex 3. Disponibile su: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf>.
- 13 Soares-Weiser K, Maclehoese H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008521.
- 14 List of Member States by WHO region and mortality stratum. Disponibile su: www.who.int/entity/whr/2003/en/member_states_182-184_en.pdf.
- 15 Detailed review paper on rotavirus vaccines. Genève, OMS, 2009. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/sage/3_Detailed_Review_Paper_on_Rota_Vaccines_17_3_2009.pdf.
- 16 Patel MM, Clark AD, Sanderson CF, et al. Removing the age restrictions for rotavirus vaccination: a benefit-risk modeling analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001330.
- 17 Giaquinto C, Dominiak-Felden G, Van Damme P, et al. Summary of effectiveness and impact of rotavirus vaccination with the oral pentavalent rotavirus vaccine: a systematic review of the experience in industrialized countries. *Hum Vaccin* 2011;7:734-48.
- 18 Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 2010;362:299-305.
- 19 do Carmo GM, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8:e1001024.
- 20 Wang FT, Mast TC, Glass RJ, et al. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:278-83.
- 21 Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:847-56.
- 22 Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33:2097-107.
- 23 Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
- 24 Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq®, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):1379-86.
- 25 WHO. Immunization standards. Vaccine quality. Rotateq. Disponibile su: http://www.who.int/entity/immunization_standards/vaccine_quality/RotaTeq_Product_Insert.pdf
- 26 Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
- 27 Vaccine and Biologicals. Acute Intussusception in Infants and Children: Incidence, Clinical Presentation and Management - A Global Perspective, WHO. Disponibile su: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.19.pdf
- 28 Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq, in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 1):A61-70.

- ²⁹ GSK. Scheda tecnica vaccine Rotarix. Disponibile su: http://us.gsk.com/products/assets/us_rotarix.pdf
- ³⁰ Soares-Weiser K. Rotavirus vaccine schedules: a systematic review of safety and efficacy from RCTs and observational studies of childhood schedules using RV1 and RV5 vaccines. Report to WHO/IVR, 2012. Disponibile su: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/Soares_K_et_al_SAGE_April_rotavirus.pdf.
- ³¹ Rodrigo C, Salman N, Tatochenko V, et al. Recommendations for rotavirus vaccination: A worldwide perspective. *Vaccine* 2010;28:5100-8.
- ³² Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 (Suppl 2):S38-48.
- ³³ Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7-S11.
- ³⁴ Meszner Z, Banyai K, Pazdiora P, et al. Retrospective analysis of childhood viral gastroenteritis in seven countries in Central and Eastern Europe (CEE). Paper presented at the 23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Valencia, Spain, May 18-20, 2005.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in US children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1123-31.
- ³⁷ Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/ IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-45.
- ³⁸ Black RE, Lopez de Romana G, Brown KH, et al. Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru. *Am J Epidemiol* 1989;129:785-99.
- ³⁹ Mrukowicz J, Szajewska H, Vesikari T. Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(Suppl 2):S32-S7.
- ⁴⁰ ECDC. Vaccine schedule. Recommended immunisations for rotavirus infection. Disponibile su: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>. Ultimo accesso: 7/8/2015.
- ⁴¹ Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SII, SIP, FIMP, FIMMG) Disponibile online: <http://sip.it/wp-content/uploads/2014/09/Calendario-per-lavita-2014-1.pdf>
- ⁴² Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile online: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf>