



ARS

Agenzia Regionale di Sanità
della Toscana

Sede

Villa Fabbricotti
Via Vittorio Emanuele II, 64
50134 Firenze
tel.: 055 462431
fax: 055 4624330
e-mail:

arsanita.toscana@arsanita.toscana.it

Osservatori

Epidemiologia
elena.marchini@arsanita.toscana.it

Qualità

caterina.baldocchi@arsanita.toscana.it

Centro Documentazione

silvia.fallani@arsanita.toscana.it
rita.maffei@arsanita.toscana.it
vania.sabatini@arsanita.toscana.it



Documenti ARS

Osservatorio di Epidemiologia

Dossier


Analisi
delle basi scientifiche
del Programma
di sanità pubblica

La revisione sistematica
della letteratura
scientifica

Indagine
sulle pratiche di lavoro
nei principali
ambiti geografici
europei e internazionali

Bilancio dei risultati
del Programma
di sanità pubblica

Stakeholder analysis



**Valutazione economica
di un programma
per la vaccinazione
contro la varicella nei bambini
e negli adolescenti suscettibili**

27

marzo 2007

Collana dei *Documenti ARS*

Direttore responsabile: Eva Buiatti

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498 del 19/06/2006

La fotografia in copertina e sul frontespizio è stata gentilmente concessa dalla National Library of Medicine:

Six-year-old children attend the dispensary for the second vaccination that protects them against the TB bacillus. / WHO photo by Paul Almasy

Dossier

Valutazione economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili



Gruppo per la
Evidence Based Prevention



Agenzia Regionale
di Sanità della Toscana



Dossier
**Valutazione economica di un programma per la
vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli
adolescenti suscettibili**

Coordinamento

Eva Buiatti

Coordinatore
Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

Autori

Alberto Baldasseroni

SA di Epidemiologia ASL10 - Firenze

Claudia Dellisanti

Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

Revisione editoriale

Elena Marchini

Osservatorio di Epidemiologia
ARS Toscana

**Il finanziamento del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle
malattie (CCM) ha permesso la realizzazione di questo Dossier.**

Indice

Abstract	7
-----------------	----------

Il Dossier in sintesi	9
------------------------------	----------

Capitolo 1

Parte prima: Analisi delle basi scientifiche

del Programma di sanità pubblica	13
---	-----------

1.1 Storia del virus della varicella e del suo vaccino	13
--	----

1.2 Quadro epidemiologico delle patologie da virus varicella zoster	16
---	----

1.2.1 <i>Stati Uniti</i>	16
--------------------------	----

1.2.2 <i>Germania</i>	19
-----------------------	----

1.2.3 <i>Italia</i>	20
---------------------	----

1.2.4 <i>Toscana</i>	27
----------------------	----

1.2.5 <i>Commento</i>	29
-----------------------	----

<u>Parte seconda:</u> La revisione sistematica della letteratura scientifica	31
---	-----------

1.3 Introduzione agli studi di valutazione economica	31
--	----

1.4 Materiali e metodi	35
------------------------	----

1.5 Risultati	36
---------------	----

1.5.1 <i>Descrizione narrativa degli studi di letteratura secondaria reperiti</i>	39
---	----

1.5.2 <i>Descrizione narrativa degli studi di letteratura primaria reperiti</i>	44
---	----

1.6 Conclusioni relative agli studi primari	51
---	----

Capitolo 2

Indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti geografici

europei e internazionali	55
---------------------------------	-----------

2.1 Paesi extraeuropei	55
------------------------	----

2.1.1 <i>Stati Uniti</i>	55
--------------------------	----

2.1.2 <i>Australia</i>	57
------------------------	----

2.1.3 <i>Canada</i>	58
---------------------	----

2.2 <u>Europa</u>	60
-------------------	----

2.2.1	<i>Germania</i>	61
2.3	Italia	63
2.3.1	<i>Sicilia</i>	66
2.3.2	<i>Puglia</i>	68
2.3.3	<i>Veneto</i>	68

Capitolo 3

	Bilancio dei risultati del Programma di sanità pubblica	69
3.1	Stati Uniti	69
3.2	Germania	76
3.3	Sicilia	76

Capitolo 4

	<i>Stakeholder analysis</i>	79
4.1	Genitori	79
4.2	Pediatri di libera scelta, medici di medicina generale e medici igienisti	85
4.3	Commento	87

	Bibliografia	89
--	---------------------	-----------

	Ringraziamenti	95
--	-----------------------	-----------

	Appendice A - Schede relative ai 9 studi di valutazione economica del vaccino contro la varicella	97
--	--	-----------

	Appendice B - <i>Studio di valutazione economica sulla vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti italiani secondo diverse strategie di intervento</i>	105
--	---	------------

	Appendice C - Acronimi ed abbreviazioni principali utilizzati nel testo	107
--	--	------------

	Appendice D - La realizzazione del Dossier	109
--	---	------------

Abstract

Il programma di vaccinazione contro la varicella è stato valutato avendo particolare attenzione al bilancio economico. Infatti non esistono dubbi sul fatto che il vaccino sia capace di evitare la patologia virale. La valutazione si è giovata sia di studi di simulazione matematica, basati su dati epidemiologici, econometrici e clinici che proiettano nel futuro, talvolta anche lontano, costi e benefici del programma considerato, sia dei primi risultati di tipo epidemiologico provenienti dalle aree geografiche dove è stata adottata una politica di vaccinazione universale dei bambini contro la varicella. In sintesi il materiale raccolto pone in luce i seguenti punti:

- il vaccino è efficace nel contenere la diffusione della malattia e le sue complicazioni;
- i costi relativi a ricoveri per complicazioni, decessi (sia pur rari), trattamenti farmacologici della malattia decrescono visibilmente nei paesi che hanno adottato la vaccinazione universale;
- le assenze dal lavoro collegate alle cure parentali dedicate ai bambini colpiti dalla varicella, misurate negli studi con modelli matematici, mostrano un notevole guadagno nel medio-lungo periodo a vantaggio della “società” in senso lato. Nel breve termine, l’unico lavoro che ha stimato il momento in cui i vantaggi economici superano i costi del programma indica in dieci anni il tempo minimo richiesto;
- gli studi realizzati con modellistica matematica indicano con buona coerenza che, dal punto di vista del sistema sanitario, i costi superano i risparmi in termini economici. Inoltre nessuno studio tra quelli esaminati ha calcolato i costi per il servizio sanitario in maniera completa e direttamente applicabile alla situazione del nostro;
- nella scala delle priorità percepite tra i diretti interessati, in genere i genitori, la vaccinazione contro la varicella occupa uno dei posti più bassi in assoluto tra le vaccinazioni;
- nessuno studio ha considerato l’efficacia relativa del programma di vaccinazione contro la varicella rispetto all’impatto, in termini di salute guadagnata, di altri programmi sanitari adottabili di uguale onerosità;

- rimane aperto e senza una risposta certa il quesito relativo all'impatto del programma di vaccinazione sulla diffusione e gravità dell'herpes zoster. I dati epidemiologici a disposizione non consentono ancora di escludere una facilitazione nella diffusione di questa malattia come conseguenza dell'adozione del programma vaccinale contro la varicella. A tal fine è in corso negli Stati Uniti l'adozione di uno specifico vaccino contro lo zoster destinato agli adulti a rischio.

Il Dossier in sintesi

Il presente Dossier ha come scopo quello di analizzare gli studi di valutazione economica per il Programma di sanità pubblica dedicato alla vaccinazione contro la varicella e rivolto ai bambini e agli adolescenti suscettibili.

Nel primo capitolo vengono prese in esame le basi storiche ed epidemiologiche che hanno dato origine al Programma. Per molti anni la malattia fu classificata come una forma intermedia del vaiolo, bisogna infatti arrivare agli inizi del '900 con Tyzzer perché queste patologie vengano definitivamente distinte. Successivamente venne individuato, grazie a studi sperimentali condotti da Goodpasture, l'agente virale responsabile della varicella. L'agente eziologico, che per diverso tempo era stato associato ad una malattia considerata benigna, venne considerato responsabile anche dello sviluppo dell'herpes zoster. Da quel momento, si incominciò ad associare la risposta immunitaria e l'età al rischio di contrarre forme più severe della malattia. Questi elementi stimolarono i ricercatori ad individuare terapie e misure preventive che portarono, nel 1974 in Giappone, allo sviluppo del primo vaccino vivo attenuato contro la varicella. Nel 1984 questo vaccino venne introdotto in Europa e nel 1995 negli Stati Uniti. Questi ultimi, l'anno successivo, introdurranno il programma di vaccinazione universale per la varicella.

La varicella è una malattia prevalentemente dell'età pediatrica, la cui incidenza a livello nazionale negli ultimi dieci anni è stata in media di circa 200 casi per 100.000 abitanti. L'infezione ha generalmente un decorso benigno, anche se possono svilupparsi nel 3,5% dei casi delle complicazioni, soprattutto in pazienti immunocompromessi, neonati e, in misura minore, adolescenti e adulti.

Le complicanze maggiormente osservate nei bambini sani con meno di 5 anni sono le infezioni secondarie della cute e delle mucose. I problemi neurologici, che si manifestano per lo più in bambini di 5-14 anni, costituiscono un'importante complicanza della varicella e sono una delle principali cause di ospedalizzazione. L'encefalite, la più grave complicanza neurologica, ha rappresentato nel nostro paese, nel periodo dal 1999 al 2003, il 27% delle ospedalizzazioni dovute a varicella. Circa il 10% delle ospedalizzazioni sono risultate invece causate da polmonite che ha interessato principalmente i soggetti giovani adulti.

Infine, la riattivazione della forma latente del virus della varicella, che permane nei gangli nervosi sensitivi del midollo spinale e dei nervi cranici dopo il superamento della malattia, è responsabile dello sviluppo dell'herpes zoster.

La seconda parte del primo capitolo è dedicata all'analisi della letteratura inerente la valutazione economica della vaccinazione contro la varicella. Essendo dimostrata l'efficacia del vaccino nel creare l'immunità contro la malattia, il passo successivo prima dell'introduzione del nuovo Programma di sanità pubblica consiste nella valutazione economica a priori. La ricerca di letteratura ha previsto la consultazione delle principali biblioteche elettroniche (Medline, Cochrane Library, NHS EED, ecc.), giungendo ad individuare 184 record, selezionati poi in base al titolo ed all'eventuale abstract, fino a scegliere 15 articoli per i quali sono stati reperiti i testi integrali al fine di sottoporli a valutazione di pertinenza e di rilevanza. In generale la ricerca ha evidenziato lavori di soddisfacente qualità metodologica, prevalentemente analisi di tipo costi/efficacia e costi/benefici attraverso l'uso di modelli matematici che, nell'insieme, calcolano i benefici del Programma con scenari temporali di lunga o lunghissima ampiezza.

In generale gli studi concludono che i benefici della vaccinazione universale sono da ascrivere prevalentemente alla "società" e riguardano principalmente il numero di giornate lavorative perse da parte dei genitori o di chi assiste i malati. Per quanto riguarda invece il sistema sanitario, questo programma di vaccinazione non risulta in genere economicamente vantaggioso. Inoltre rimangono alcuni importanti elementi di incertezza. In primo luogo, l'impatto della vaccinazione universale sull'epidemiologia dell'herpes zoster, cosa che potrebbe avere effetti decisivi nella valutazione del programma di vaccinazione. In secondo luogo, il possibile effetto di un basso tasso di copertura della popolazione con conseguente spostamento dell'età media dei casi.

Il secondo capitolo ha riguardato la raccolta di materiali documentativi su quanto avviene a livello internazionale, europeo e nazionale per quanto riguarda la vaccinazione contro la varicella.

A livello internazionale, gli Stati Uniti sono il primo stato che, nel 1996, ha introdotto il programma di vaccinazione universale contro la varicella; in Australia e Canada viene raccomandata e offerta gratuitamente ai bambini e agli adolescenti. In ambito europeo, solo la Germania, a partire dal luglio 2004, ha introdotto la

vaccinazione universale; in Italia, invece, tale programma è stato adottato solo dalla Sicilia, dalla Puglia e dal Veneto.

Il terzo capitolo è stato dedicato alla realizzazione di un sintetico bilancio dei risultati del Programma di sanità pubblica. Si è trattato di raccogliere quei dati, dove disponibili, riguardanti l'epidemiologia della malattia, il numero delle ospedalizzazioni e delle visite ambulatoriali e il numero dei decessi conseguenti all'introduzione del programma di vaccinazione. I risultati, prevalentemente americani, confermano l'efficacia del vaccino, mentre rimangono ancora incerti i dati riguardanti gli effetti sull'herpes zoster.

Il capitolo successivo, il quarto, ha invece affrontato il tema dal punto di vista dei soggetti interessati (*stakeholders*). In generale i vaccini sono ritenuti strumenti utili per la prevenzione delle malattie. L'opinione pubblica tuttavia non percepisce il vaccino contro la varicella come priorità, ritenendo non severa la malattia. La scelta o meno di raccomandare il vaccino da parte degli operatori sanitari è invece largamente influenzata dal ruolo ricoperto: più propensi al vaccino i medici pediatri, testimoni dei casi complicati, meno i medici di sanità pubblica.

Concludono il Dossier le seguenti appendici:

- A. Schede relative ai 9 studi di valutazione economica della vaccinazione contro la varicella;
- B. Studio di valutazione economica della vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti italiani secondo diverse strategie d'intervento;
- C. Acronimi ed abbreviazioni usati nel testo;
- D. Realizzazione del Dossier.

Capitolo 1

Parte prima Analisi delle basi scientifiche del Programma di sanità pubblica

1.1 Storia del virus varicella zoster e del suo vaccino

Il virus varicella zoster (VVZ) è conosciuto essere l'agente eziologico di due condizioni patologiche diverse: varicella ed herpes zoster (HZ). Mentre la varicella, malattia esantematica che segue l'infezione primaria del virus, risulta essere estremamente contagiosa e caratterizzata da rash cutaneo e prurito intenso, l'HZ, meno frequente e più rappresentato nell'età avanzata o nei soggetti immunodepressi, è caratterizzato da un'eruzione dolorosa che coinvolge un singolo dermatomero.

Il termine "herpes" è attribuito ad Ippocrate e deriva dal greco *ερπειν* (avanzare furtivamente), termine utilizzato per descrivere l'andamento del rash vescicolare. Plinio caratterizzò le due malattie evidenziando il fatto che l'herpes si sviluppava da una sola parte del tronco. Celso descrisse invece la distribuzione delle lesioni «... come un serpente che nello stesso modo forma una cintura». Il termine "zoster" deriva sempre da una parola greca che significa cintura e ben rappresenta la distribuzione del rash intorno al tronco¹ (Wood MJ, 2000).

L'origine del termine inglese "chickenpox" (varicella) non è chiaro. Un libro di storia della medicina attribuisce a Giovanni Filippo (Palermo, 1510-1580) la prima descrizione del termine.² Successivamente, nel 1600, un medico inglese, Richard Morton,³ descrisse la varicella come forma intermedia del vaiolo (*smallpox*). Più tardi, nel 1767, un altro medico inglese, William Heberden, chiarì definitivamente la differenza tra le due malattie. Alla fine del XIX secolo, Fagge asserì che, molto

¹ Wood MJ. History of Varicella Zoster Virus. Herpes. 2000 Oct;7(3):60-65. [http://www.ihmf.org/journal/download/73wood\(60\)vol760.pdf](http://www.ihmf.org/journal/download/73wood(60)vol760.pdf)

² <http://en.wikipedia.org/wiki/Chickenpox>

³ Lerman SJ. Why chickenpox called chickenpox?. Clin Pediatr (Phila). 1981 Feb;20(2):111-2.

probabilmente, il termine faceva allusione a quello di *chicken-pea* (*Cicer arietinum*), forma più recente del termine inglese *chic-pease* che deriva dal francese *pois chiche*.

Anche l'origine del termine "varicella" presenta diverse interpretazioni. Taylor - Robison & Caunt (1972) chiariscono che il termine «è un diminutivo irregolare di variola dal latino *varius* (vario o chiazzato)». Un altro autore (Jennings, 1890) indica, invece, che il termine, utilizzato per la prima volta nel 1764 da Vogel, è la forma diminutiva che deriva dal latino *varus* (macchia, foruncolo).⁴

Per quanto riguarda l'etiologia della malattia, Steiner, nel 1875, dimostrò che la varicella era dovuta ad un agente infettivo, tramite l'inoculazione in un bambino di un campione di liquido contenuto nelle vescicole di un soggetto malato. La natura dell'agente rimase sconosciuta fino a quando Tyzzer, nel 1904, intraprese alcuni studi su di un'epidemia di varicella nella prigione di Bilibid nelle Filippine. Il suo primo obiettivo fu quello di distinguere la varicella dal vaiolo, malattie che fino a quel momento venivano considerate come identiche. Essendo a conoscenza del fatto che l'agente del vaiolo produce lesioni sulle scimmie e sulle cornee dei conigli, inoculò entrambi gli animali con il liquido dei soggetti malati di varicella che però non produsse alcun effetto. Egli, quindi, concluse che: «L'effetto negativo di queste inoculazioni indica chiaramente che si tratta di una malattia distinta da quella del vaiolo» (Tyzzer, 1906).

Solo nel 1921, grazie agli studi sperimentali condotti da Goodpasture, si vide microscopicamente che le inclusioni intranucleari delle lesioni cutanee erano caratteristiche di un'infezione da herpes virus. Per analogia, quindi, si assunse che la varicella era dovuta ad un agente virale.

Finalmente, nel 1950 si dimostrò che varicella e HZ erano dovuti al medesimo agente infettivo e, nel 1965, Hope Simpson suggerì che dopo un episodio di varicella il virus persiste in forma latente nei gangli nervosi sensitivi.

Da quel momento si incominciò ad associare la situazione immunitaria della popolazione e l'età allo sviluppo di forme severe della malattia. Lo stesso Simpson, infatti, notò come i casi di zoster si verificavano più frequentemente con

⁴ Arvin AM, Gershon AA. Varicella Zoster Virus. Virology and clinical management. Cambridge University Press, 2000. <http://assets.cambridge.org/052166/0246/sample/0521660246ws.pdf#search=%22varicella%20zoster%20virus%20AND%20history%20AND%20cambridge%20university%22n>

l'avanzare dell'età. A questo concetto si associò quello dell'esistenza di soggetti a rischio, non solo perché suscettibili, ma anche perché presentavano condizioni di immunosoppressione. Da quel momento, il virus perse la sua caratteristica di benignità, stimolando la ricerca ad individuare terapie e misure preventive.

Diversi tentativi furono fatti dal 1930 al 1940 per proteggere i bambini dalla varicella tramite l'uso di varie forme di anticorpi provenienti da soggetti convalescenti. Nel 1962, Ross dimostrò che l'inoculazione delle gamma-globuline entro tre giorni dall'esposizione poteva modificare il decorso della malattia. Lo sviluppo della terapia farmacologica risale invece agli anni '70, quando Gertrude Elion (1977) sintetizzò per la prima volta la molecola dell'aciclovir, il primo e più efficace farmaco dell'epoca a disposizione.

L'aumentato interesse verso l'uso di altre tecniche di immunizzazione si sviluppò a partire dal XIX secolo. Inizialmente fu utilizzato il liquido delle vescicole, che rappresentò un largo insuccesso. Solo nel 1974, infatti, fu sviluppato da Takahashi, al Biken Institute di Osaka (Giappone), il vaccino vivo attenuato. Il virus, ceppo Oka, fu ottenuto tramite la coltura cellulare del liquido delle vescicole di bambini malati di varicella. Il nome del ceppo deriverebbe infatti dal cognome di uno di questi bimbi. Da quel momento, milioni di bambini giapponesi sono stati vaccinati utilizzando quel vaccino che, grazie allo svolgimento di trial clinici, è risultato efficace nel garantire una protezione del 70-90% contro la varicella per circa 7-10 anni dopo la vaccinazione^{5,6}.

Infine, il vaccino fu introdotto in Europa a partire dal 1984 e negli Stati Uniti nel 1995.

Questi ultimi rappresentano il primo paese ad aver introdotto, nel 1996, il programma di vaccinazione universale contro la varicella.

⁵ Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, *et al.* Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-1415.

⁶ Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, *et al.* Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991;9:643-647.

1.2 Quadro epidemiologico delle patologie da virus varicella zoster

Vengono di seguito analizzate le più importanti variabili epidemiologiche, e tra di esse, l'incidenza, l'ospedalizzazione, la mortalità e le complicanze relative alle patologie causate dal microrganismo varicella e HZ a livello internazionale. Segue poi il quadro epidemiologico riferito alla realtà nazionale e regionale.

Il VVZ determina due quadri clinici diversi⁷:

- la varicella, che rappresenta la forma primaria, in un soggetto suscettibile;
- l'HZ, dovuto alla riattivazione del VVZ, rimasto in forma latente nei gangli nervosi sensitivi del midollo spinale e dei nervi cranici, dopo il superamento della varicella.

1.2.1 Stati Uniti

Varicella

Negli Stati Uniti la varicella è soggetta a notifica dal 1972. Tra il 1972 ed il 1987, l'incidenza della malattia rilevata dal National Notifiable Disease Surveillance System (NNDSS - Sistema di sorveglianza nazionale per le malattie soggette a notifica) era compresa tra 66 e 94 casi/100.000 abitanti, con picchi ogni 3-5 anni. Dal 1987 al 1997 si è assistito, invece, ad una riduzione dell'incidenza del 58% (Figura1). Tale evento è da ascrivere sia alla riduzione del numero di Stati notificatori (da 46 nel 1972 a 20 nel 1997, di cui solo 14 fornivano dati in maniera costante) sia all'incompletezza dei dati⁸.

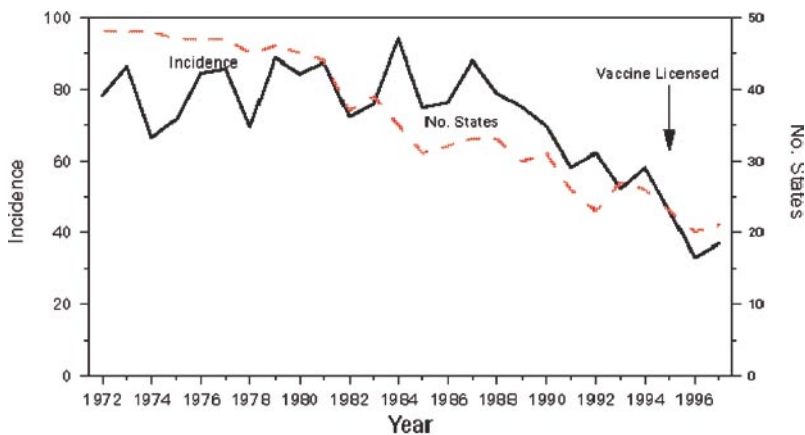
Per tale motivo, i Center for Disease Control and Prevention (CDC - Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie) hanno quindi preso in considerazione i 4 stati (Illinois, Michigan, Texas e West Virginia)⁹ che presentavano un numero significativo di notifiche.

⁷ Bartolozzi G Aspetti clinici della malattia da VVZ e sue complicanze Ann Ig 2002;14 (Suppl.6):1-15

⁸ CDC Evaluation of varicella reporting to the national notifiable disease surveillance United States, 1972-1997. MMWR 1999 Jan 29; 48(03):55-58. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056339.htm>

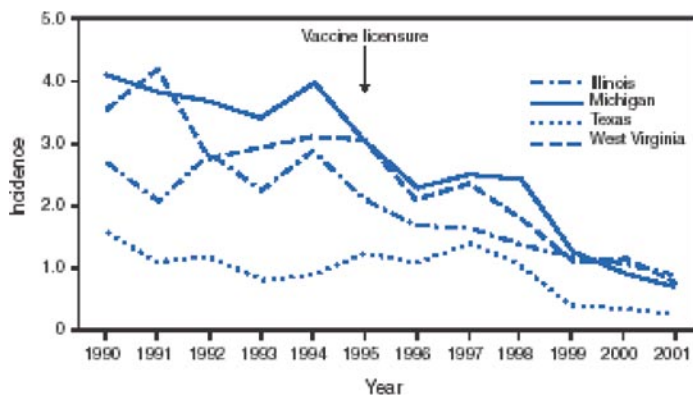
⁹ CDC Decline in annual incidence of varicella. Selected States, 1990-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Sep 19;52(37):884-5. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5237a2.htm>

Figura 1: Incidenza* della varicella e numero di stati notificatori - Stati Uniti, 1972-1997



* Per 100,000 population.

Figura 2: Incidenza della varicella* - Illinois, Michigan, Texas e West Virginia, 1990-2001



* Per 1,000 population.

Durante il periodo 1990-1994, l'incidenza media riportata nei 4 stati rimane stabile (1,1/1.000-3,8/1.000; Figura 2).

Per quanto riguarda i ricoveri¹⁰, il tasso di ospedalizzazione complessivo per varicella come causa principale in era pre-vaccinale era di 2,3/100.000 soggetti.

¹⁰ Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA. 2005 Aug 17;294(7):797-802. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/294/7/797>

I bambini di età <10 anni presentavano un tasso di ospedalizzazione medio di 9,9/100.000, gli adolescenti (10-19 anni) di 1,5/100.000 e gli adulti (20-49 anni) di 0,8/100.000 (Figura 3). Nello stesso studio sono riportati i dati sulle visite ambulatoriali prima dell'introduzione della vaccinazione. Queste risultavano essere complessivamente, in media, di 215/100.000. Anche in questo caso, la maggioranza delle visite erano da attribuirsi ai bambini (956/100.000), seguiti dagli adolescenti (136/100.000) e dagli adulti 65/100.000).

Infine, il numero di decessi da varicella come causa principale tra il 1970 e il 1994 era stato, mediamente, di 90 l'anno¹¹. In questo periodo di 25 anni, la maggior percentuale di decessi si era registrata tra i bambini (59%), mentre il 19,1% di decessi si erano avuti tra gli adulti di età >50 anni.

Figura 3: Tassi di ospedalizzazione dovuti a varicella, 1994-2002



¹¹ Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis.* 2000 Aug;182(2):383-90. Epub 2000 Jul 12. <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v182n2/000162/000162.web.pdf>

Herpes zoster

L'incidenza annua negli Stati Uniti dell'HZ è di circa 1,5-3,0 casi/1.000 soggetti. L'aumento dell'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia, che ha un'incidenza superiore a 10 casi/1.000 soggetti nella fascia di età >75 anni¹². Le principali manifestazioni cliniche conseguenti sono associate a neuriti acute e, successivamente, a nevralgia postherpetica (sindrome neuropatica dolorosa) che persiste o si sviluppa dopo la guarigione del rash cutaneo. L'età e la condizione immunitaria rappresentano i maggiori fattori di rischio di questa complicazione. Circa il 25-50% dei soggetti con HZ di età superiore ai 50 anni possono infatti sviluppare questa sindrome, che può persistere per molti mesi o anni determinando, in alcuni casi, importanti disabilità.¹³

1.2.2 Germania

In Germania la varicella non è soggetta a notifica. Non essendo disponibile alcun dato diretto, la stima dell'incidenza della malattia viene calcolata mediante l'indice di prescrizione dei farmaci che corrisponde alla coorte di nuovi nati/anno. Da questo dato si stima che nel 1999 si sono verificati 760 000 casi di varicella, con un tasso di 9,3 nuovi casi /1.000 abitanti per anno¹⁴.

Anche i dati sull'incidenza delle ospedalizzazioni da VVZ risultano essere insufficienti. Le stime di incidenza dell'ospedalizzazione per varicella nei bambini e negli adolescenti fino ai 16 anni di età si differenziano molto, con dati che vanno dallo 0,85/100.000 soggetti/anno secondo una rilevazione del 1997, a 11,6/10.000 soggetti/anno secondo i codici dell'*international classification of diseases* (ICD - classificazione internazionale delle malattie) del 2002 dell'Ufficio di statistica, a 24,7 /10.000 soggetti/anno secondo l'ulteriore studio *Economic Varicella Vaccination*

¹² Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med. 2002 Aug 1;347(5):340-6.

¹³ Ciancio BC. Research shows that highly potent vaccine reduces the burden of herpes zoster and the incidence of postherpetic neuralgia in older adults. Euro Surveill. 2005 Jun 9;10(6):E050609.4. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050609.asp#4>

¹⁴ Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. Clin Microbiol Infect. 2004 May;10(5):425-30. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.1469-0691.2004.00853.x#search=%22Empirical%20data%20on%20the%20varicella%20situation%20in%20Germany%20for%20vaccination%20decisions.%22>

Tool for Analysis (EVITA - Strumento di analisi economica sulla vaccinazione contro la varicella)¹⁵.

L'attuale studio della *Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland* (ESPED - Unità di sorveglianza delle malattie pediatriche rare in Germania) sulla varicella (2003-2004, finanziato dalle case farmaceutiche Glaxo e Sanofi Pasteur)¹⁶ ha avuto lo scopo di effettuare una valutazione più precisa della frequenza delle ospedalizzazioni dovute alla malattia prima dell'introduzione della vaccinazione universale.

I risultati sono stati ottenuti incrociando, tramite l'approccio "cattura e ricattura", i dati dell'ESPED, dell'*European Diabetes Study Group* (EURODIAB - Gruppo di studio europeo sul diabete) e delle schede di dimissione ospedaliera per varicella come diagnosi principale secondo l'ICD10.

Secondo i risultati dell'ESPED, l'incidenza dell'ospedalizzazione da varicella risulta essere di 3,3/100.000 bambini/anno. Incrociando questi dati con quelli delle altre due fonti, la stima dell'incidenza delle ospedalizzazioni risulta essere di 18,7/10.000 bambini/anno (intervallo di confidenza - IC - 95%: 17,5-20,2), che comporterebbe una stima di circa 2.640 ospedalizzazioni da varicella/anno (IC 95%: 34-39) in soggetti con età <17 anni. In particolar modo, stratificando per età, risulta che l'incidenza di ospedalizzazione è maggiore nei bambini di età <1 anno (96,5/100.000 bambini, IC 95%: 89,3-110,6), mentre nei ragazzi tra gli 11 e i 17 anni è di 2,3/100.000 bambini (IC 95%: 1.8-3.7). Per quanto riguarda l'incidenza delle ospedalizzazioni da HZ, la stima risultata tramite l'approccio cattura e ricattura è di 4,1 /100.000 bambini/anno (IC 95%: 447-827), che si traduce in 584 (IC 95%: 447-827) ospedalizzazioni per HZ in Germania.

1.2.3 Italia

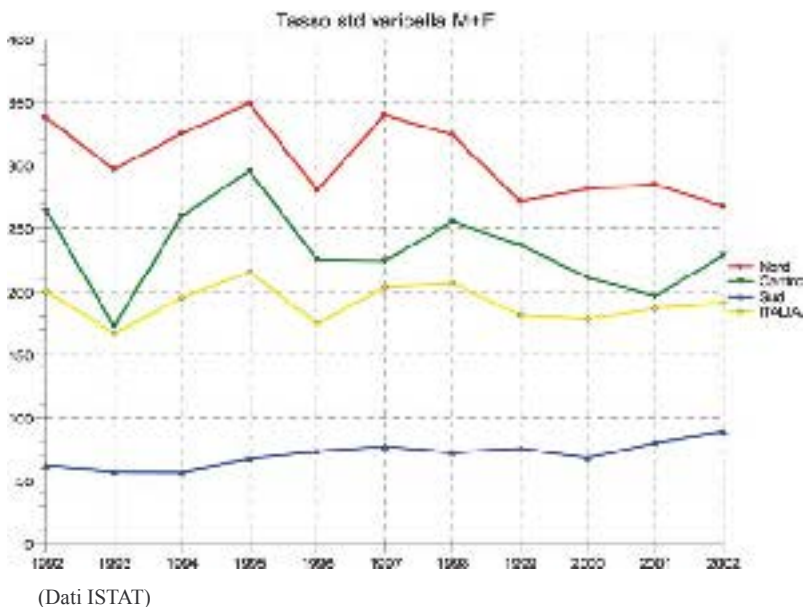
Come per la maggioranza delle malattie infettive, i dati italiani sulla varicella provengono principalmente dalle notifiche obbligatorie secondo il D.M. 15/12/90.

¹⁵ Komplikationen von Komplikationen von VZV-Infektionen und Herpes zoster bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse der ESPED-Varizellen-Studie 2003–2004. Epidemiologischen Bulletin. 1 April 2005, N°13.

¹⁶ Varicella Zoster Virus Infection. Hospitalisation and Complications in Children and Adolescents Germany, 2003-2004. Final report, April 2006. http://www.esped.uni-duesseldorf.de/VZV_complications_Germany_2003_2004.pdf

Benché la varicella sia soggetta a notifica dal 1934, la pur grande quantità di dati a disposizione rimane comunque di difficile interpretazione, in quanto questo tipo di sistema di rilevazione (su base volontaria senza alcuna validazione) soffre di problemi di sottototifica. A livello nazionale, l'incidenza standardizzata della varicella¹⁷ mostra un trend piuttosto costante, con una media di circa 200 casi per 100.000 abitanti negli ultimi 10 anni (Figura 4). Per quanto riguarda le diverse aree regionali si assiste, in generale, ad un trend abbastanza stabile delle incidenze annuali, con un gradiente decrescente da Nord a Sud.

Figura 4: Tasso standardizzato varicella 1992-2002



L'andamento dell'incidenza per fasce di età mostra come, in tutti i periodi considerati, i bambini più colpiti siano quelli fino a 9 anni (Figura 5).

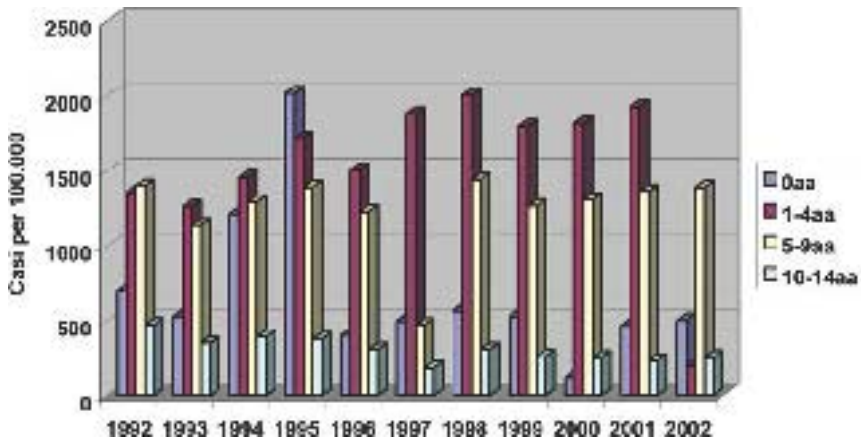
I dati provenienti dalle notifiche sono comunque confermati da quelli di sieroprevalenza¹⁸, evidenziando che in Italia l'infezione da VVZ è tipica dell'età pediatrica. La sieroprevalenza (Figura 6) aumenta infatti rapidamente fino a 9 anni,

¹⁷ Istat Health for all versione giugno 2005.

¹⁸ Gabutti G, Penna C, Rossi M, et al. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001;126:433-40.

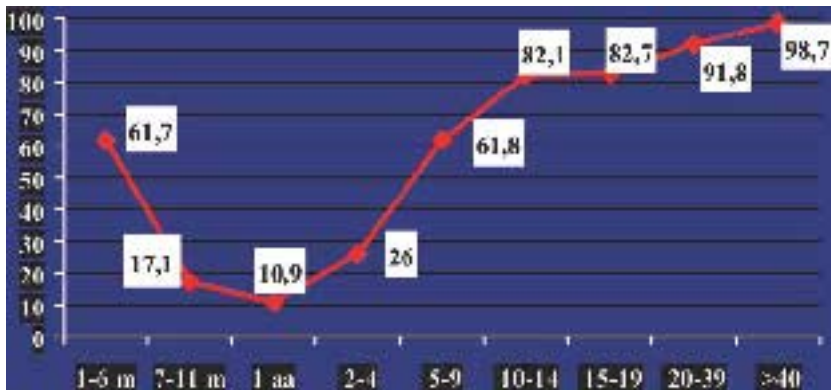
passando dal 22% nei bambini tra i 6 mesi e i 4 anni al 62% in quelli tra i 5 e i 9 anni. Tra i 10 e i 14 anni, la sieroprevalenza raggiunge l'82% e resta stabile nella fascia di età compresa tra i 15 e i 19 anni (83%).

Figura 5: Incidenza della varicella per fascia di età e periodo di tempo.



(Dati ISTAT)

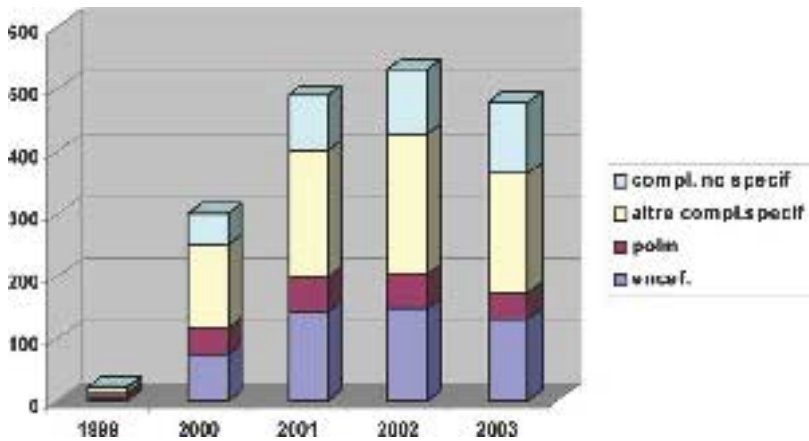
Figura 6: Prevalenza degli anticorpi anti-VVZ in diverse classi di età nella popolazione italiana



L'infezione da VVZ ha generalmente un decorso benigno, anche se possono svilupparsi delle complicazioni (Figura 7). I problemi neurologici sono una delle cause di ospedalizzazione, in particolare l'encefalite (ICD9 052.0) che, nel periodo 1999-2003, ha rappresentato a livello nazionale il 27% delle ospedalizzazioni

postvaricella, con interessamento nel 2003 dell'80% dei soggetti di età compresa tra gli 0 e i 14 anni (Figura 7).

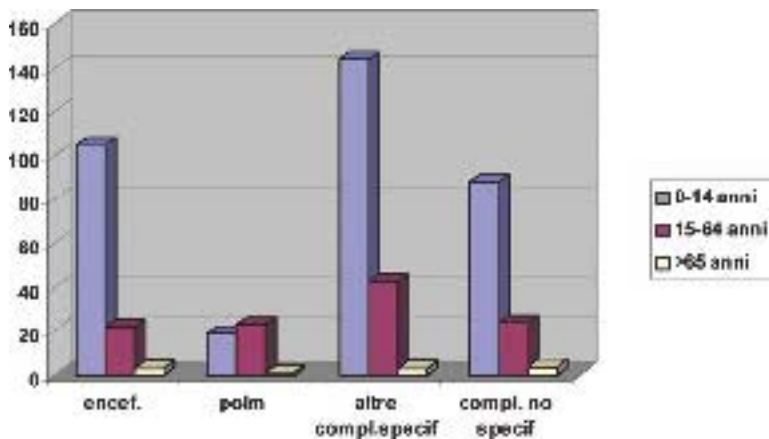
Figura 7: Cause di ospedalizzazione per complicanze da varicella in Italia



(Dati SDO Ministero della Salute)

Circa il 10% delle ospedalizzazioni postvaricella, durante il periodo 1999-2003, sono risultate causate da polmonite (ICD9 052.1). Di queste, il 53% erano da attribuirsi complessivamente, nell'ultimo anno in esame, alla fascia di età che comprende i soggetti giovani-adulti (Figura 8).

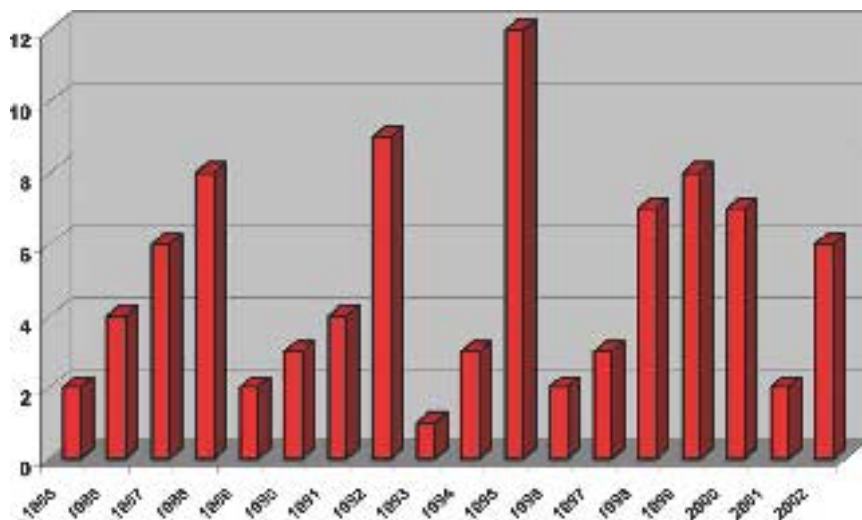
Figura 8: Ospedalizzazione per complicanze da varicella in Italia per classi di età, anno 2003



(Dati SDO Ministero della Salute)

Infine, per quanto riguarda i dati di mortalità nazionale, si registrano, dal 1985 al 2002, circa 5 decessi l'anno per varicella (ICD9 052; Figura 9).

Figura 9: Decessi per varicella (ICD9 052) in Italia, anni 1985-2002



(Dati ISTAT)

In Italia è presente una rete nazionale (Sorveglianza pediatri sentinella, SPES), partita nel gennaio 2000 e coordinata dall'Istituto superiore di sanità (ISS), basata sui pediatri di libera scelta (PLS) che partecipano su base volontaria, segnalando mensilmente i casi di malattie infettive prevenibili da vaccino nei bambini tra gli 0 e i 14 anni. Nel 2005 hanno partecipato alla SPES 324 pediatri in totale, con una media di 237 partecipanti per mese (range: 192-277). Durante l'intero anno, la popolazione media in sorveglianza è stata di 204.686 bambini fino ai 14 anni, pari al 2,5% della popolazione nazionale della stessa fascia d'età. L'incidenza cumulativa annuale della varicella è stata di 40 casi per 1.000, leggermente diminuita rispetto al 2004 e senza rilevanti differenze per area geografica. La fascia di età maggiormente colpita è stata quella tra gli 1 e i 4 anni (74 casi/1.000), seguita da quella tra i 5 e i 9 anni (40 casi/1.000).

Sono già disponibili i dati di incidenza riferiti al gennaio 2006. I dati sono stati inviati da 259 pediatri, pari ad una popolazione in sorveglianza di circa 224.000 bambini fino ai 14 anni d'età. Non sono disponibili i dati della Valle d'Aosta.

L'incidenza mensile stimata della varicella (Tabella 1) è stata di 5,73 casi/1.000. Sono stati segnalati casi da 19 regioni e il picco massimo d'incidenza è stato osservato in Basilicata (20,13 casi/1.000).

Tabella 1: Incidenza della varicella in Italia, gennaio 2006

VARICELLA		Numero bambini in sorveglianza	221 792
Gennaio 2006		Incidenza (numero casi/1000)	5,73
REGIONE	Incidenza Casi/1000	N. bambini in sorveglianza (*)	
PIEMONTE	6,01	15.819	
VAL D'ACSTA	n.d.	n.d.	
LOMBARDIA	4,25	30 156	
VENETO	5,35	21 526	
FRIULI VENEZIA GIULIA	4,15	5 748	
LIGURIA	8,20	5 003	
EMILIA ROMAGNA	4,93	11 987	
TOSCANA	5,32	5 400	
UMBRIA	1,23	1 628	
MARCHE	8,97	5 464	
LAZIO	5,43	20 469	
ABRUZZO	4,06	5 180	
MOLISE	17,32	1 386	
CAMPANIA	5,58	25 665	
PUGLIA	10,03	25 422	
BASILICATA	20,13	2 584	
CALABRIA	5,07	7 111	
SICILIA	2,26	23 002	
SARDEGNA	4,00	4 002	
Pr.Aut.BCLZANO	0	1 250	
Pr.Aut.TRENTO	8,00	1 000	

(*) Attenzione: I dati di incidenza riferiti a regioni in cui il "Numero di bambini in sorveglianza" è piccolo, devono essere valutati con cautela. Per esempio: su una popolazione di 1.000 bambini, **un solo caso** produce un'incidenza pari a 1/1.000.

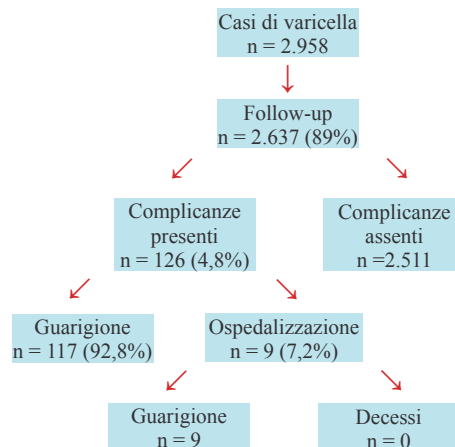
(Dati SPES)

Nonostante l'esistenza di un gran numero di dati relativi all'epidemiologia, alle complicazioni e al trattamento della varicella nei bambini, non esiste alcuno studio prospettico in grado di valutare la storia naturale della varicella e stimare l'incidenza di tale patologia nelle persone suscettibili. Dal 1997 esiste in Italia una rete telematica che collega circa 150 PLS, chiamata "Pedianet". I pediatri, che utilizzano

tutti lo stesso sistema informatico per la propria attività clinica ambulatoriale quotidiana sono connessi via modem a un server centrale. Tramite l'uso di questi dati, Giaquinto C et al.¹⁹ hanno potuto studiare l'incidenza, la storia naturale e la frequenza delle complicazioni della varicella. Lo studio, che ha avuto la durata di 7 mesi (ottobre 1997-maggio 1998), ha preso in considerazione una coorte di 90.000 bambini (0-14 anni), seguiti da 92 PLS. Durante il periodo in esame si sono avuti 2.958 casi di varicella, dei quali l'89% è stato seguito fino alla guarigione (Figura 10). L'incidenza corretta annuale osservata era di 8,03% (IC 95%: 7,66-8,41) con una notevole variabilità nei vari anni di vita (3-4 anni: 16%; 10-12 anni: 2-4%).

126 bambini (4,8%) hanno presentato complicazioni. Di questi, 9 sono stati ospedalizzati. I motivi dell'ospedalizzazione sono stati: infezioni cutanee (4), polmoniti (3) e atassia (2). Il rischio di ospedalizzazione è risultato più alto nei bambini inferiori ad un anno di età ($p=0,048$) e nei casi di infezione secondaria. I dati confermano quanto già osservato da Fornaro P et al.²⁰, dove il 4% delle complicazioni gravi, dovute prevalentemente ad infezioni cutanee e delle alte vie respiratorie, si verificano in soggetti di età inferiore a 16 anni senza alcun decesso.

Figura 10: Storia naturale della varicella in età pediatrica



¹⁹ Giaquinto C, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Nicolosi A, Cantarutti L. Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14 anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (Studio Pedianet). Ann Ig 2002; 14 (Suppl.6): 21-27.

²⁰ Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Lucioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Ped Inf Dis J 1999; 18(5):414-419.

1.2.4 Toscana

Per quello che riguarda la Regione Toscana, i dati ISTAT mostrano che il trend, dal 1992 al 2002, dell'incidenza della varicella è in diminuzione (Figura 11).

Figura 11: Incidenza standardizzata della varicella in Toscana - maschi e femmine, 1992-2002



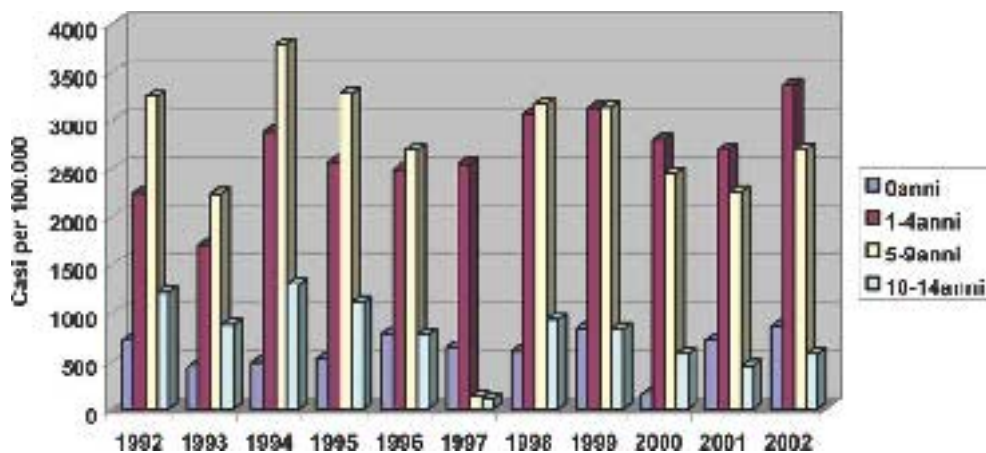
(Dati Istat)

L'andamento dell'incidenza per fasce di età mostra come, in tutti i periodi considerati, i bambini più colpiti siano quelli dei primi 9 anni di età (Figura 12).

Andando a consultare le schede di dimissione ospedaliera (1999-2003) riguardanti le complicazioni da varicella, si evidenzia un'assenza di dati nei primi due anni presi in esame e un generale aumento, tenendo presente la numerosità estremamente piccola, del numero di casi negli anni successivi. In particolare, sia i casi di encefalite sia quelli di polmonite risultano essere rispettivamente triplicati e raddoppiati nel corso di due anni (Figura 13). Se si analizza la distribuzione per classi di età delle complicazioni nell'ultimo anno preso in esame (2003), la prima

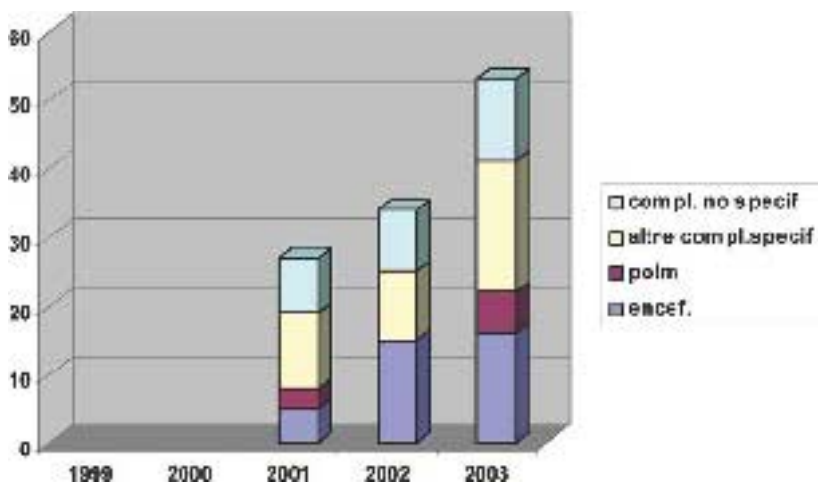
fascia di età (0-14 anni) è quella che presenta il maggior numero di ricoveri per encefalite, mentre per le altre complicazioni la distribuzione è pressoché identica (Figura14). Infine, dalla consultazione del registro di mortalità toscano risulta che la varicella e le sue complicanze determinano, dal 1987 al 2003, circa un decesso ogni due anni.

Figura 12: Incidenza della varicella in Toscana per fascia di età e periodo di tempo



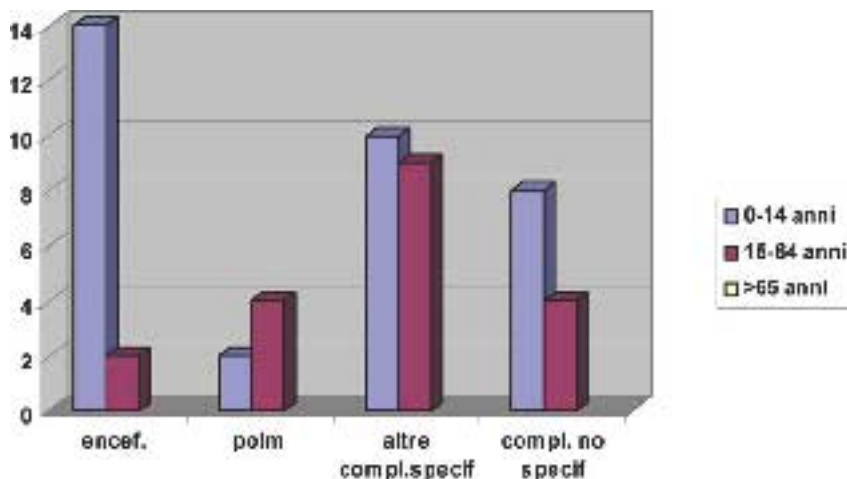
(Dati ISTAT)

Figura 13: Ospedalizzazioni per complicazioni da varicella in Toscana, 1999-2003



(Ministero della salute)

Figura 14: Ospedalizzazioni per complicazioni da varicella in Toscana per classi di età, 2003



(Ministero della Salute)

1.2.5 Commento

Nel momento in cui si decide di intraprendere una strategia vaccinale della quale si voglia successivamente misurare l'impatto, è necessario che il quadro epidemiologico della malattia, in questo caso la varicella, sia completo ed esauriente già in epoca prevaccinale, in modo da consentire una valutazione corretta dell'intervento di sanità pubblica.

Come abbiamo già ricordato inizialmente, la varicella è soggetta a notifica dal 1934. Questo fa sì che ci sia una notevole quantità di dati a disposizione che, però, rimangono di difficile interpretazione, in quanto non solo soffrono di problemi di incompletezza, ma anche perché la sottonotifica è variabile nel corso del tempo e per area geografica. Si stima infatti che, a livello nazionale, venga notificato 1 caso di varicella ogni 4 e che ci sia un trend di sottonotifica crescente con l'età e da Nord a Sud²¹.

Da quanto emerso, si comprende che, al momento, gli strumenti a disposizione non consentono di disegnare un quadro corretto della malattia, rendendo difficile la possibilità di valutarne l'impatto.

²¹ Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S, Mandolini D, Bella A, Carbonari P, Bruzzone BM, Gabutti G. Monitoraggio della varicella sul territorio. Ann Ig 2002; 14 (Suppl.6):11-19.

Parte seconda

Revisione sistematica della letteratura scientifica

Nell'analizzare il problema della vaccinazione contro la varicella si è scelto di occuparsi solamente dell'analisi economica del programma vaccinale. Ciò in quanto è da ritenere dimostrata l'efficacia del vaccino nel creare l'immunità contro la malattia.²²

Infatti, nella strategia della *evidence based prevention* (EBP - prevenzione basata sulle prove di efficacia) una volta che sia stata dimostrata l'efficacia scientifica in un setting sperimentale della tecnologia sanitaria oggetto di scelta (*efficacy*), il passo successivo prima dell'introduzione del nuovo Programma di sanità pubblica (PSP) consiste nella valutazione economica a priori (valutazione *cost benefit/effectiveness/utility*). Dopo l'introduzione del programma, sarà la volta di quegli studi di efficacia sul campo la cui realizzazione consente di verificare, nelle condizioni operative normali, se la tecnologia sanitaria adottata raggiunge l'obiettivo atteso (*effectiveness*).

Questa parte del dossier è quindi dedicata all'analisi della strategia di ricerca della letteratura scientifica riguardante la valutazione economica della vaccinazione contro la varicella. La prima parte costituisce una breve introduzione agli studi di valutazione economica. Di seguito sono riportati la metodologia utilizzata nel reperimento degli studi relativi, i risultati della ricerca, la descrizione narrativa degli studi di letteratura secondaria e primaria e la valutazione degli stessi. Gli studi di letteratura primaria rappresentano l'aggiornamento (2003-2006) delle relative revisioni.

1.3 Introduzione agli studi di valutazione economica

Una delle prime valutazioni economiche, riguardante il valore della vita umana, risale alla fine del XVII secolo²³. Durante la seconda metà del XIX secolo e la prima

²² Prevention of varicella. Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996 12 July; 45, N° RR-11 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4511.pdf>.

²³ Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. La valutazione economica degli interventi sanitari. Il pensiero scientifico editore. BMJ Publishing Group 1998.

metà del secolo scorso, gli economisti del Novecento si dedicarono poco al problema della salute e, così, bisogna arrivare agli anni Cinquanta e Sessanta del XX secolo per poter vedere la nascita di un'economia sanitaria moderna.

Negli anni Cinquanta, infatti, alcuni economisti americani iniziarono ad applicare alcune teorie dell'economia classica all'ambito sanitario. Un decennio dopo, con lo sviluppo tecnologico, l'invecchiamento della popolazione e il maggior impulso a prendere decisioni sulla distribuzione delle risorse, si assistette ad un aumento di domande su come le scarse risorse disponibili potessero essere allocate nel modo più giusto. Vengono così pubblicati i primi lavori descrittivi appartenenti alla scuola di economia americana, con lo scopo di calcolare il peso sociale di determinati problemi sanitari. Negli anni Settanta si iniziarono ad applicare gli elementi dell'economia sanitaria anche al sistema sanitario attraverso l'analisi costi/benefici e costi/efficacia. Negli anni Ottanta, con la nascita dell'analisi costi/utilità, viene introdotta una nuova unità di misura di risultato, il *quality adjusted life year* (QALY - l'anno di vita guadagnato ponderato per la qualità della vita) che combina la quantità e la qualità della vita.

Infine, negli anni successivi, si è assistito al prevalente sviluppo di studi di costi/utilità/costi/efficacia associato ad una tendenziale riduzione degli studi di costi/benefici.

La valutazione economica in ambito sanitario rappresenta quindi un mezzo di informazione e uno strumento per i decisori nell'allocazione delle risorse, in quanto fornisce «l'analisi di uno o più interventi sanitari che confrontano gli *input* (le risorse necessarie alla realizzazione degli interventi) con gli *outcome* (le conseguenze, gli effetti degli interventi)» (Jefferson T et al., 1998). Una valutazione economica può basarsi su dati empirici o su modelli matematici. I primi provengono dallo svolgimento di studi applicati alla realtà e quindi, tendenzialmente, più utili dal punto di vista informativo. Questo tipo di studi presenta tuttavia limiti di tipo organizzativo, etico e di orizzonte temporale. Per tale motivo, l'uso di modelli matematici rappresenta l'approccio più utilizzato nell'ambito della farmaco-economia.

Per quanto riguarda le principali caratteristiche di una valutazione economica, ricordiamo che in questi lavori deve essere ben definito l'elemento da valutare (nel nostro caso la vaccinazione antivaricella), l'obiettivo della valutazione e le alternative per il confronto con l'intervento in esame (vaccinazione antivaricella dei

bambini contro nessun intervento, oppure contro vaccinazione adolescenti ecc.). Altro elemento fondamentale è il tipo di punto di vista adottato nella valutazione (paziente, Servizio sanitario nazionale - SSN, società, Ministero della sanità ecc), in quanto alcune conseguenze derivanti dal programma da intraprendere potranno essere rilevanti per le istituzioni deputate ad effettuare l'intervento e non per la società o viceversa. Vedremo, infatti, come spesso negli studi di valutazione economica contro la vaccinazione per la varicella, come questa determini un risparmio dal punto di vista della società, misurato in "giornate di lavoro perse dal genitore per le cure del figlio malato". Come si può facilmente intuire, questo non rappresenta un elemento di interesse per il SSN.

Inoltre, in base al punto di vista adottato nello studio, avremo costi e relativi benefici differenti. Infatti, si distinguono:

- costi diretti, che sono quelli sostenuti dalla comunità, dalla famiglia, dai servizi sanitari per curare o prevenire una malattia (esempio spese nell'acquisto e nella somministrazione del vaccino). I benefici diretti consistono nel risparmio dei costi generati dalla malattia legati alle cure effettuate;
- costi indiretti, che sono dati dalle perdite produttive causate dalla malattia dello stesso individuo o dovuti alle cure prestate al familiare malato;
- costi intangibili, rappresentati dal costo del dolore e della sofferenza. Sono difficilmente monetizzabili e, per tale motivo, non sono quasi mai presi in considerazione all'interno delle valutazioni economiche.

Tenendo presente che la valutazione economica ha come funzioni principali quelle di identificare, misurare, valorizzare e confrontare i costi e le conseguenze delle alternative prese in considerazione²⁴, questa può essere fatta attraverso approcci diversi che si distinguono in base al modo in cui vengono misurati i benefici:

- 1. analisi della minimizzazione dei costi** - la valutazione consiste nella ricerca dell'alternativa che comporta i costi minori quando l'esito di diversi interventi è esattamente lo stesso;

²⁴ Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddard GL, Torrance GW. Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Seconda edizione. Il pensiero scientifico editore.

2. **analisi costi/benefici** - attribuisce alle due variabili un valore monetario e calcola il beneficio netto sia in termini di perdita sia di guadagno. Il risultato di tali analisi può essere costituito o da una *benefit to cost ratio* (BCR - rapporto costi/benefici), entrambi espressi in unità monetarie, o da una differenza tra costi e benefici. La difficoltà di questo tipo di analisi consiste nell'assegnare un valore economico agli outcome sanitari (anni di vita risparmiati, caso di malattia evitato ecc.). Per tale motivo vengono spesso utilizzati due tipi di approccio. Il primo è quello cosiddetto "del capitale umano", che si basa sul calcolo del valore sociale di un individuo in base alla sua capacità di guadagno presente e futuro. Il secondo è quello che stima la *willingness to pay* (WTP - propensione a pagare) per ottenere un certo beneficio o per evitare un certo problema. Quest'ultimo metodo è quello più utilizzato e si basa sulla somministrazione di un questionario che richiede agli intervistati di definire la propria propensione a pagare per diminuire la probabilità che si verifichi una malattia;
3. **analisi costi/efficacia** - quando le conseguenze degli interventi da valutare sono differenti, ma possono essere misurate utilizzando la stessa unità di misura (ad esempio anni di sopravvivenza). In questo caso gli interventi vengono confrontati tra loro in termini di costo per unità di risultato (costo per anno di vita salvato);
4. **analisi costi/utilità** - misura i benefici degli interventi sulla base della loro utilità espressa in QALY e dal relativo costo per QALY.

Dal momento che il confronto tra i programmi deve essere svolto in un tempo determinato, si deve comunque tenere presente che i costi e le relative conseguenze non si verificano esclusivamente nel presente. Se prendiamo infatti in considerazione l'introduzione di un nuovo programma di vaccinazione, questo avrà sicuramente dei costi immediati, mentre i risultati si verificheranno progressivamente in tempi futuri. Per tale motivo, nelle valutazioni economiche viene normalmente applicato un **tasso di sconto** (dipendente dall'inflazione) per riflettere il fatto che il denaro speso o risparmiato in futuro non dovrebbe avere lo stesso peso nelle scelte di un programma di quello speso o risparmiato nel presente.

Infine bisogna tener presente che i dati utilizzati negli studi spesso risultano essere incompleti o incerti. Per tale motivo le valutazioni economiche utilizzano una serie di tecniche dette *sensitivity analysis* (analisi di sensitività), basate sulla ripetizione del confronto tra input e outcome al variare di diverse assunzioni. Queste tecniche verificano quindi la robustezza delle conclusioni facendo variare quei fattori la cui stima è incerta (Jefferson T et al., 1998).

1.4 Materiali e Metodi

La ricerca di letteratura è stata svolta sia consultando banche dati di tipo scientifico (PubMed e Cochrane Library), interrogate secondo le regole MeSH con l'utilizzo di parole chiave specifiche, sia consultando i motori di ricerca generalisti Google e Vivissimo. Inoltre è stata interrogata una banca dati di valutazione economica americana, il National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED - Database di valutazione economica del Servizio sanitario nazionale), che raccoglie gli studi sull'argomento tramite la consultazione di banche dati scientifiche (Medline, Embase e CINHALL), il recupero manuale degli articoli a partire dalla lettura di numerose riviste di tipo medico e il recupero di lavori svolti in centri specializzati in economia sanitaria. La consultazione è stata condotta inizialmente senza porre alcun limite, permettendoci così di recuperare il maggior numero di revisioni di letteratura scientifica. Tenendo conto che le revisioni selezionate estendevano la ricerca di studi scientifici fino al 2002, la consultazione delle banche dati, per il recupero degli studi primari, si è limitata al periodo 2003-2006.

La ricerca di documentazione ha successivamente previsto la lettura dell'abstract di ciascun articolo, il recupero del full text e la lettura degli articoli di maggiore pertinenza. Si è proceduto infine al recupero manuale di documenti selezionati a partire dalla bibliografia citata in tali articoli e al recupero degli articoli correlati (cosiddetti *related articles* in Medline).

I criteri di inclusione hanno previsto principalmente che i lavori riguardassero la valutazione economica dell'adozione del programma di vaccinazione per la varicella rivolto ai bambini e agli adolescenti e, inoltre, gli studi dovevano rispondere alle principali caratteristiche descritte nel precedente paragrafo;

per tale motivo sono stati esclusi quei lavori che consistevano in valutazioni economiche parziali nelle quali vengono confrontati solo le conseguenze o solo i costi (Drummond MF et al, 2000).

Oltre a ciò è stata contattata La Dott.ssa Dooley dell'Università di Queensland (Australia), coordinatrice del gruppo per la revisione Cochrane, per un lavoro²⁵ ancora non pubblicato, affinché ci fornisse elementi sullo stato di avanzamento dei lavori. La dottoressa Dooley ha assicurato l'invio di una copia a lavoro ultimato.

Infine, gli articoli degli studi primari sono stati analizzati utilizzando una griglia disegnata dalla Community Guide per schematizzare, valutare e confrontare gli studi di valutazione economica attraverso l'attribuzione di un punteggio.^{26,27}

1.5 Risultati

Come evidenziato nella Tabella 2, la strategia di ricerca ha portato all'identificazione di 184 articoli, di questi solo 34 sono risultati, dalla lettura del titolo, potenzialmente rilevanti (sono stati esclusi 1 studio primario, perché scritto in giapponese, e 2 revisioni, in quanto una scritta in danese e l'altra in finlandese). Successivamente, dopo la lettura dell'abstract, si è deciso di recuperare il full text di 15 articoli per un'ulteriore valutazione. Di questi 15 articoli, le 6 revisioni selezionate estendevano la ricerca degli studi scientifici fino al 2002. Per tale motivo, i 9 studi primari che sono stati successivamente analizzati rappresentano il relativo aggiornamento dal 2003 al 2006.

²⁵ L Coole, B Law, P McIntyre. **Vaccines for preventing varicella in children and adults.**(Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4.

²⁶ Economic Evaluation Abstraction Form. The Community Guide. <http://www.thecommunityguide.org/methods/econ-abs-form.pdf>.

²⁷ Un lavoro pertinente e di probabile rilievo per rispondere al quesito del dossier è stato acquisito attraverso contatto diretto con gli autori. Tuttavia dato che è risultato ancora inedito non si è potuto prenderlo in considerazione in questa revisione. In appendice B si riporta in breve sunto dei principali risultati di questo lavoro..

Tabella2: Risultato della ricerca di letteratura. Dal totale sono stati inclusi una sola volta i lavori trovati in più fonti

Data Base	Risultati	Lavori selezionati
Pub Med	88 lavori complessivi di cui 16 review	9 studi primari + 8 review
Chochrane Library	3 revisioni + 39 studi di valutazione economica	1 protocollo + 6 studi
NHS EED	54 lavori complessivi	5 studi primari + 2 review
Motori di ricerca		1 studio primario+ 2 review
TOTALE		6 Review + 9 studi

Le revisioni trovate, di cui si riportano le principali caratteristiche nella tabella, sono in tutto 6. Di queste, 2 (Goldsmith LJ et al., Babcock H et al.) sono state reperite sul motore generalista Google, quindi come letteratura “grigia”, mentre le altre sono indicizzate nelle principali banche dati scientifiche.

I 9 studi, che sono sintetizzati in apposite schede alla fine del Dossier, presentano le seguenti caratteristiche (Tabella 3):

- le valutazioni economiche maggiormente rappresentate sono quelle di tipo costi/benefici (5/9), una delle quali comprende anche un approccio di tipo WTP e quelle di tipo costi/efficacia (5/9). Un lavoro non riporta in modo esplicito il tipo di analisi adottata, ma per le caratteristiche metodologiche può essere considerato di tipo costi/efficacia. È presente invece una sola analisi di tipo costi/utilità (1/9);
- sono stati adottati in ugual misura il punto di vista sanitario e quello della società (7/9), oltre a quello del terzo pagante (2/9) e dei *consumers* (1/9);
- tutti gli studi si basano su modelli matematici, di cui 3/9 di tipo statico (lo studio fa riferimento ad un solo tasso di copertura) e 4/9 di tipo dinamico (lo studio evidenzia l’impatto del programma con diversi tassi di copertura). In due lavori non viene riportato il relativo tasso di copertura;
- i tipi di intervento considerati sono quelli che confrontano la vaccinazione dei bambini, degli adolescenti, dei bambini e adolescenti (3/9), quelli che considerano solo la vaccinazione dei bambini, o associata ad un’attività sistematica di recupero (*catch-up*) dei non vaccinati (1/9) oppure no (2/9), la

sola vaccinazione degli adolescenti (1/9), la vaccinazione degli adolescenti e adulti con ricerca anticorpale preceduta o meno dall' anamnesi (2/9);

- pochi lavori considerano l'associazione del vaccino con quello per morbillo, parotite e rosolia (MPR; 2/9);
- un solo lavoro valuta il possibile impatto della vaccinazione universale sull'epidemiologia dell'HZ e i relativi costi.

Tabella 3: Caratteristiche dei lavori di letteratura primaria reperiti

Caratteristiche*	N. studi con caratteristiche specifiche (n=9)
Data di pubblicazione	2 2005 3 2004 4 2003
Valutazione economica	1 CUA* 5 CBA* 5 CEA*
Tipo di intervento	3 bambini,adolescenti, bamb.+adol. 3 bambini 2 adolescenti+adulti 1 adulti
Punto di vista	7 sanitario 7 società 2 terzo pagante 1 <i>consumers</i> ^o
Tipo modello matematico	4 dinamico 3 statico

* Gli studi possono includere più caratteristiche.

• *Cost/utility analysis* (analisi costi/utilità).

° *Cost/benefit analysis* (analisi costi/benefici).

♦ *Cost/effectiveness analysis* (analisi cost/efficacia).

o Sono coloro ai quali, nello studio con approccio WTP, viene domandato quanto sono disposti a pagare per prevenire la malattia.

1.5.1 Descrizione narrativa dei lavori di letteratura secondaria reperiti (Revisioni di letteratura scientifica)

Il lavoro di Skull SA et al. (2001; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio) prende in esame tre argomenti diversi (efficacia della vaccinazione, impatto sull'HZ, valutazione economica) che, per la loro importanza, meriterebbero di essere analizzati separatamente. Per quanto riguarda gli studi inerenti alla valutazione economica, non viene presentato né uno schema di sintesi, né tabelle sinottiche che avrebbero aiutato nella migliore comprensione degli studi stessi. Per questi motivi, la revisione sulla parte economica risulta essere di qualità metodologica insufficiente. Non si è quindi ritenuto opportuno inserire le caratteristiche di questo studio nella tabella sinottica al termine di questa descrizione (Tabella 4).

Babcock H et al. (2002; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio). L'obiettivo di questo progetto consiste nel valutare se la vaccinazione per la varicella debba essere resa obbligatoria.

A tal fine, la letteratura scientifica consultata ha avuto lo scopo di rispondere alle domande che seguono.

1. È corretto vaccinare tutti i bambini?
2. La malattia è tanto pericolosa da giustificare l'obbligatorietà della vaccinazione?
3. La scelta della vaccinazione universale è giustificata da un rapporto costi/benefici?
4. I benefici per la salute pubblica sono così importanti da escludere la scelta personale e rendere obbligatoria la vaccinazione?

Due articoli presi in considerazione evidenziano che la vaccinazione universale comporta un netto beneficio per la società. Altri due, invece, arrivano a concludere, tramite l'uso di modelli matematici dinamici che simulano gli effetti della vaccinazione, l'esatto contrario, in quanto, diminuendo i casi di varicella, si andrebbe incontro ad una riduzione del *booster* naturale garantito dalla circolazione del virus selvaggio e ad un aumento dell'incidenza dello zoster negli adulti, comportando così una riduzione dei benefici.

Gli autori del progetto concludono che, attualmente, non esistono evidenze tali da poter raccomandare in modo obbligatorio la vaccinazione per la varicella, almeno fino a quando non si avranno delle conoscenze maggiori sui benefici a lungo termine e sui costi per la società, per il sistema sanitario e per l'individuo stesso. La decisione finale, quindi, è quella di raccomandare la vaccinazione a tutti i bambini in età scolare. Date le carenze metodologiche di questo lavoro, peraltro di letteratura grigia (mancanza di una metodologia riproducibile per la scelta dei lavori da commentare; mancanza di tabelle di sintesi dei principali risultati dei lavori considerati ecc.), anch'esso non viene inserito nella tabella sinottica.

Diez-Domingo J (2003; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio). Il lavoro consiste in una ricerca bibliografica svolta tramite la consultazione di Medline interrogata secondo le regole MeSH e, in un secondo tempo, nella lettura della bibliografia degli articoli pertinenti. Sono stati presi in considerazione solamente gli studi riguardanti la vaccinazione dei bambini associata, o meno, alla cattura degli adolescenti, scartando, invece, quelli che prendevano in considerazione gli adulti e i soggetti a rischio. Per i 10/35 lavori selezionati (Stati Uniti, Germania, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Francia e Spagna) sono stati analizzati il modello economico utilizzato, i costi derivanti dalla malattia e la stima del rapporto costi/benefici, sia per i costi diretti sia per quelli indiretti.

In generale, in tutti i paesi, ad eccezione della Francia, il costo del trattamento della malattia è inferiore a quello della vaccinazione; inoltre, se si considera il costo totale della malattia (costi diretti e indiretti), questo è superiore ad un programma di vaccinazione universale in tutti i paesi, ad eccezione del Canada. Quando, invece, vengono confrontate diverse strategie vaccinali, la vaccinazione degli adolescenti è quella più efficiente, ma non comporta la riduzione del numero di nuovi casi. Date le carenze metodologiche (mancanza di una metodologia riproducibile per la scelta dei lavori da commentare, mancanza di tabelle di sintesi dei principali risultati dei lavori considerati ecc.), questa revisione, di tipo narrativo, non viene inserita nella tabella sinottica.

Nel lavoro di Thiry N et al. (2003; finanziato dal *Fund for Scientific Research* e dal *Fund for Specific Research*) la ricerca è stata condotta tramite la consultazione

di PubMed, Econlit e Current Contents e terminata nel novembre 2000. I 17 studi selezionati sono stati condotti prevalentemente in Nord America (65%), 10 negli Stati Uniti ed 1 in Canada. 4 studi sono stati svolti in Europa (Germania, Inghilterra, Spagna e Francia), 1 in Nuova Zelanda e 1 In Australia. Gli anni di pubblicazione vanno dal 1985 al 2000.

Di questi, 8 riguardavano l'eventuale introduzione di un programma di vaccinazione per i bambini, 3 prendevano in considerazione gli operatori sanitari e gli ultimi 6 individuavano diversi target della popolazione.

Dagli studi emerge che la vaccinazione dei bambini di età inferiore ai 15 mesi risulta essere quella maggiormente consigliabile, in quanto genera un risparmio economico dal punto di vista della società. Come già evidenziato, la vaccinazione universale per i bambini < 15 mesi comporta prevalentemente un risparmio in termini di tempo, mentre non risulta essere una strategia economicamente favorevole per le autorità sanitarie. Come dimostrato nella maggioranza degli studi, i dati riguardanti l'aspetto economico dal punto di vista del sistema sanitario risultano essere sensibili alle variazioni dei costi della vaccinazione.

Da quanto emerge dagli studi, gli autori concludono che la scelta del tipo di programma da adottare dipende dal punto di vista che viene preso in considerazione. Per la società, la vaccinazione dei bambini <15 mesi appare la strategia maggiormente auspicabile, in quanto comporta un risparmio in giorni lavorativi persi da parte dei genitori. Questo, però, non rappresenta per il sistema sanitario un argomento sufficientemente valido da determinarne la scelta, comportando tra l'altro spese considerevoli e risultando poco efficiente per quanto riguarda il numero di anni di vita salvato e il numero di morti evitate rispetto ad altri programmi di prevenzione. Inoltre, dato il rischio di spostamento della malattia verso classi di età più avanzate, un programma di vaccinazione universale non può essere implementato, a meno che non si garantiscano nel periodo di tempo più breve possibile tassi di copertura elevati. Se così non fosse, infatti, dovrà essere previsto un programma di cattura degli adolescenti.

Da segnalare, a proposito di questo lavoro, lo scambio di opinioni seguito alla sua pubblicazione. Hammerschmidt (della casa farmaceutica GlaxoSmithKline

GmbH & Co. KG) et al.²⁸ asseriscono, in una lettera che commenta il lavoro, che le indicazioni emerse a favore della sola vaccinazione per gli adolescenti sarebbero smentite da un loro lavoro. Inoltre tali conclusioni deriverebbero essenzialmente da considerazioni di tipo economico, senza tener conto dell'impatto positivo che l'eventuale introduzione della vaccinazione universale avrebbe sulle sofferenze legate alle complicazioni, alle ospedalizzazioni e alle morti. Gli autori della revisione sottolineano il fatto che le loro conclusioni derivano esclusivamente dai dati emersi dagli studi valutati, e non da un'opinione personale, e che, in fin dei conti, il tipo di scelta circa le strategie vaccinali che i decisori si troveranno a prendere dipenderà in modo cruciale dal tipo di punto di vista considerato.

La revisione, le cui caratteristiche principali sono riportate nella tabella sottostante, risulta essere di buona qualità per le caratteristiche metodologiche, per l'approfondito esame dei diversi aspetti del programma di vaccinazione e per la presenza delle numerose tabelle di sintesi.

Strutton DR et al. (2003; finanziato dalla casa farmaceutica MedImmune, Inc) hanno come obiettivo quello di confrontare i costi e i benefici in termini di salute della vaccinazione universale per la varicella e per lo pneumococco e della profilassi con palivizumab (Synagis) per il virus respiratorio sinciziale (VRS) .

Sono stati quindi ricercati, tramite la consultazione di Medline, gli articoli di valutazione economica riguardanti questi tre interventi. Per facilitare il confronto tra i diversi studi, dove è stato possibile, tutti i risultati dei lavori sono stati standardizzati utilizzando un tasso di sconto del 5% e prendendo in considerazione sia il punto di vista della società sia quello del sistema sanitario.

Dai lavori presi in considerazione emerge che le due vaccinazioni considerate determinano un risparmio economico solo per la società. Date le insufficienti caratteristiche metodologiche della revisione (mancano gli elementi essenziali per giudicare la completezza e l'accuratezza della ricerca bibliografica effettuata, nonché una adeguata sintesi dei 4 studi scelti), questa non viene inserita nella tabella sinottica seguente.

²⁸ Pharmacoconomics. 2004;22(2):133-6; author reply136-8. Review.

Goldsmith et al. (2004; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio) esaminano 10 studi di valutazione economica svolti in Canada e in altri paesi che presentano sistema sanitario e struttura sociale simili (Australia, Nuova Zelanda, Europa e Stati Uniti), riguardanti la vaccinazione contro la varicella nei bambini.

In 6 studi sono svolte sia un'analisi costi/benefici sia un'analisi costi/efficacia; in 3 solo un'analisi costi/benefici e in 1 solo costi/efficacia. Tutti i lavori adottano il punto di vista sanitario, mentre solo 8/10 includono anche quello della società. In un solo studio viene specificata l'associazione della vaccinazione per la varicella con quella per MPR. Inoltre, in 5 studi viene valutata la vaccinazione dei bambini associata ad un programma di cattura degli adolescenti e 3 di questi considerano anche la vaccinazione dei soli adolescenti.

Gli autori riportano che, dal punto di vista della società (risparmio dei costi relativi ai giorni di lavoro persi), la vaccinazione dei bambini comporta un beneficio netto in tutti gli studi esaminati, con una variazione del BCR tra l'1,6 e il 6,9 (8/10). Inoltre, gli autori analizzano i lavori che valutano l'impatto economico anche della vaccinazione universale associata ad un programma di recupero degli adolescenti non vaccinati (3 studi) e quegli studi che prendono in esame, tra le diverse strategie, la vaccinazione rivolta elusivamente agli adolescenti suscettibili (2 studi).

Da quanto reperito in letteratura, gli autori concludono che la vaccinazione dei bambini e/o degli adolescenti comporta un beneficio netto per la società, ma non risulta essere economicamente vantaggiosa dal punto di vista sanitario. La vaccinazione dei bambini rimane, comunque, un argomento di discussione per l'incertezza legata agli effetti a lungo termine di tale strategia. Gli autori concludono che la vaccinazione degli adolescenti suscettibili proteggerebbe contro il rischio di aumento del numero di casi tra gli adolescenti e gli adulti, che rappresentano le categorie a maggior rischio di contrarre la malattia in modo più grave e associata a complicazioni. Inoltre, questa strategia risulterebbe essere quella più economicamente vantaggiosa anche dal punto di vista sanitario.

Il lavoro, anche se dal punto di vista metodologico appare di buona qualità, risulta sintetico nella descrizione dei lavori reperiti e non presenta la tabella che riassume i risultati della strategie di ricerca.

Tabella 4: Principali caratteristiche delle revisioni di letteratura selezionate

Revisione	Tipo	Nazione	Anni	Data base bibliografico	N.studi considerati
Thiry N (2003)	Revisione sistematica	Belgio	1985-2000	PubMed, Econlit, Current Contents	160 selezionati automaticamente, 17 scelti per un'analisi più approfondita
Goldsmith LJ (2004)	Revisione sistematica	Canada	1980-2004	Medline	Non è riportata la tabella dei risultati della strategia di ricerca. Sono riportati i 10 lavori analizzati

1.5.2 Descrizione narrativa dei lavori di letteratura primaria reperiti

Il primo lavoro considerato è quello di Banz K et al. (2003; finanziato dalla casa farmaceutica Glaxo) che prende in esame la valutazione economica del programma di vaccinazione in Germania. Tramite l'uso di un modello matematico vengono analizzati i benefici, i costi e il rapporto costi/efficacia del programma di vaccinazione proiettato in un periodo di 30 anni. Vengono confrontate 3 strategie di vaccinazione con l'assenza di tale profilassi. Le strategie considerate sono: vaccinazione universale intorno ai 15 mesi, vaccinazione degli adolescenti suscettibili (11-12 anni) e vaccinazione dei bambini e degli adolescenti suscettibili. Da questo studio emerge che il maggior impatto della vaccinazione universale si avrebbe sulla società, in quanto determinerebbe una notevole riduzione dell'assenza dei genitori dal lavoro, mentre dal punto di vista puramente economico, la vaccinazione degli adolescenti risulterebbe quella più efficiente in quanto mirata a prevenire le condizioni più severe che si verificano in età più avanzata. Per le caratteristiche del sistema sanitario tedesco, che prevede il rimborso dei giorni persi dai genitori per la malattia del figlio da parte del terzo pagante, risulterebbe che la vaccinazione universale sia economicamente vantaggiosa anche per il sistema sanitario. Aspetto interessante di questo lavoro è il calcolo del cosiddetto *breakpoint*, cioè del momento in cui i benefici accumulati sorpassano i costi affrontati. Gli autori mostrano come l'introduzione della vaccinazione universale determinerebbe, per la società, un bilancio negativo (incremento di costi diretti) per i primi 10 anni del programma. Solo a partire dal decimo anno, tale bilancio diverrebbe positivo, grazie ai benefici derivati dalla

riduzione dei costi indiretti, prevalentemente dovuti alla riduzione del numero di giornate lavorative perse. Il lavoro, comunque, non prende in considerazione nei costi diretti l'eventuale introduzione di una dose *booster*, i costi dell'organizzazione del programma e quelli di un eventuale effetto della vaccinazione sullo sviluppo di casi di zoster e delle sue conseguenze. L'aggiunta di tali spese comporterebbe, quindi, un aumento ulteriore dei costi.

Brisson M et al. (2003) conducono nel loro studio (finanziato dallo UK Medical Research Council) un'analisi costi/utilità, tramite un modello matematico dinamico strutturato per età (in termini di costi per QALY), della vaccinazione in Galles e in Inghilterra, tenendo conto anche del possibile impatto sull'HZ. Anche in questo caso vengono confrontate tre strategie vaccinali con l'assenza della vaccinazione: vaccinazione di massa dei bambini (12-15 mesi) con una copertura del 90%; vaccinazione dei bambini e degli adolescenti suscettibili (11 anni) con una copertura dell'80%; vaccinazione dei bambini e "cattura" (80% di copertura) dei soggetti suscettibili (2-11 anni) già nel primo anno di campagna vaccinale. Tra tutte le strategie prese in considerazione, la vaccinazione per gli adolescenti risulterebbe economicamente la più vantaggiosa per la società. I risultati apparentemente contraddittori sono dovuti al peso, attribuito dagli autori, all'eccesso di casi di HZ che si verificherebbero a causa dell'introduzione della vaccinazione universale. Infine, tale strategia rappresenterebbe inoltre l'opzione maggiormente efficace, rispetto ai costi, per il sistema sanitario.

Lo studio presenta comunque delle debolezze metodologiche:

- i parametri riguardanti l'efficacia provengono principalmente da studi pubblicati dagli stessi autori, rendendo così difficile valutarne la qualità dei dati riportati;
- la misura utilizzata per la valutazione di benefici (QALY) deriva da un generico indice sullo stato di salute, ma gli autori non riportano le caratteristiche del metodo o i valori assegnati, specificando che tali informazioni verranno successivamente pubblicate. Inoltre il numero dei casi di varicella prevenuti e il numero di casi di HZ generati derivano direttamente dal modello matematico usato nello studio;
- non è possibile determinare quali siano i costi derivati dalle ospedalizzazioni, in quanto questa voce viene riportata genericamente;

- non tutti i costi indiretti vengono illustrati in modo esaustivo e alcuni risultano essere estremamente generici;
- sono considerati solo i costi del vaccino, mentre non vengono analizzati quelli derivanti dall'intera campagna vaccinale;
- non sono presentati i costi provenienti dall'eventuale incremento del numero di casi di HZ;
- infine, i risultati dello studio derivano dall'assunzione di un arco di tempo estremamente lungo (80 anni); gli autori, infatti, non considerano alcun *breakpoint*.

La valutazione costi/efficacia di Hanslik T et al. (2003; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio), effettuata tramite un modello matematico strutturato per età, riguarda la vaccinazione indirizzata agli adolescenti e agli adulti francesi precedentemente, o meno, dalla ricerca degli anticorpi per il virus della varicella. Dalla valutazione risulta che l'adozione di uno screening pre- vaccinale comporterebbe benefici in termini di salute e un risparmio economico sia per la società sia per il sistema sanitario.

I dati inerenti ai rischi clinici e ai costi dovuti alla varicella provengono dalla letteratura scientifica e dal modello matematico preso in esame. Non viene riportato il tasso di copertura auspicato, non sono riportati i costi indiretti per il sistema sanitario e, inoltre, l'analisi di sensibilità prende in esame i soli costi diretti, che sono comunque riportati in modo generico. Infine, anche in questo studio non sono riportati i dati relativi ai possibili effetti sulla diffusione dello zoster.

Lo studio di Hsu HC et al. (2003; non viene citata alcuna fonte di finanziamento dello studio) consiste in una valutazione costi/benefici per determinare l'utilità dell'introduzione di un programma di vaccinazione universale a Taiwan. In questo lavoro, la quantificazione monetaria del valore di salute viene effettuata con la tecnica della WTP, che esprime il valore del programma di vaccinazione in base a quanto i soggetti intervistati sono disposti a pagare il programma perché si abbia la riduzione della malattia e gli eventuali decessi. Inoltre, con questo tipo di approccio, viene calcolato anche il *net present value* (NPV - valore attuale netto), dato dalla differenza del beneficio complessivo che si ottiene tramite il WTP e il costo totale del

programma di vaccinazione. Gli autori concludono, quindi, che la vaccinazione di massa risulterebbe vantaggiosa per la società (tenendo conto che sono stati considerati un tasso di copertura elevato - 95% - e che la vaccinazione venga associata a quella dell'MPR) e non per il sistema sanitario. Inoltre, i risultati tramite l'approccio con il WTP evidenziano che gli intervistati (*consumers*) non ritengono particolarmente utile questa strategia. In questo lavoro, che presenta un approccio metodologico diverso dagli altri studi considerati, gli autori non riportano come siano calcolati i risultati e quale sia l'arco di tempo preso in esame. Inoltre, non sono calcolati i costi medici indiretti e i relativi costi dello zoster.

Pena-Rey I et al. (2004; non viene riportato alcun finanziamento) valutano il rapporto costi/efficacia della vaccinazione solo per gli adolescenti suscettibili. Il lavoro prende in considerazione solo il punto di vista del sistema sanitario e analizza solo i costi diretti; per tale motivo viene considerato di bassa qualità metodologica.

La valutazione economica di Coudeville L et al. (2004; finanziato dalla casa farmaceutica Aventis Pasteur MSD) per l'Italia, tramite un'analisi costi/benefici, confronta l'assenza della vaccinazione con 3 strategie differenti: vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi con differenti livelli di copertura (90%, 70% e 45%), più trattamento dei casi sporadici; vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi con differenti livelli di copertura (90%, 70% e 45%), più cattura dei bambini di 6 anni durante i primi 5 anni di campagna vaccinale e trattamento dei casi sporadici; vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi con differenti livelli di copertura (90%, 70% e 45%), più cattura dei bambini di 2-11 anni durante il primo anno di campagna, più trattamento dei casi sporadici. Gli autori concludono che la vaccinazione dei bambini comporterebbe un risparmio per la società qualunque copertura vaccinale venga presa in considerazione, rimangono invece delle incertezze sui vantaggi per il sistema sanitario nel momento in cui nell'analisi di *sensitivity* vengono fatti variare i parametri relativi ai costi e all'efficacia del vaccino. I programmi di cattura determinerebbero invece dei vantaggi esclusivamente per la società. Lo studio presenta comunque dei punti deboli. Vengono utilizzati i tassi di ospedalizzazione francesi benché siano disponibili quelli nazionali. I dati di mortalità utilizzati dagli autori fanno riferimento alla situazione americana che, essendo

notevolmente differente dalla nostra realtà, comporta una sovrastima degli effetti della vaccinazione su questa condizione. L'analisi dei costi, fatta su di un arco di tempo di 50 anni, non presenta alcun *breakpoint*. Inoltre, in questo lavoro, non sono presi in considerazione né la strategia di vaccinazione riguardante solo gli adolescenti, né i costi relativi ad un aumento del numero di casi di HZ come eventuale conseguenza della vaccinazione. Infine bisogna sottolineare che rimangono delle incertezze sui risultati economici del programma di vaccinazione universale dal punto di vista del sistema sanitario anche dopo l'analisi di *sensitivity*, tutta condotta assumendo un tasso di copertura particolarmente ottimistico del 90%.

Il lavoro di Thiry N et al. (2004; finanziato dall'Università del Belgio e, in parte, dalla casa farmaceutica Aventis Pasteur) riguarda la valutazione economica, in termini di costi/ efficacia, costi/benefici e impatto sul budget, della vaccinazione per gli adolescenti italiani. Gli autori confrontano l'assenza della vaccinazione con 5 scenari differenti che prevedono principalmente la vaccinazione offerta gratuitamente, preceduta o meno dall'anamnesi e/o dalla ricerca degli anticorpi per il virus della varicella; a questi si aggiungono la valutazione della vaccinazione introdotta in modo obbligatorio (considerata solo come esercizio, perché non applicabile alla realtà italiana) e della vaccinazione non offerta gratuitamente dal sistema sanitario.

Gli autori concludono che il sistema sanitario avrebbe il maggior vantaggio economico con l'adozione di una strategia che prevedesse l'adozione di entrambi i test (anamnesi e test ematico) determinando inoltre un minor carico sul budget. La vaccinazione obbligatoria e quella con onere a carico del privato non risulterebbero invece convenienti dal punto di vista del sistema sanitario.

Per quanto riguarda la società, sia la strategia che prevedesse la sola anamnesi sia quella che contemplasse entrambi i test risulterebbe più vantaggiosa; però, dato il costo dell'esame ematico, il maggior ritorno si avrebbe con l'adozione della sola valutazione anamnestica.

Lo studio, di buon livello metodologico, non riporta però gli eventuali costi indiretti di tipo sanitario (costi della sessione del prelievo, costi per l'organizzazione ecc.); inoltre, trattandosi di adolescenti, spesso difficilmente raggiungibili, non viene specificato come verrebbe raggiunta la copertura vaccinale (si ipotizza un'associazione con altro vaccino?).

Il solo lavoro di Goldman GS (2005; non viene riportato alcun finanziamento) associa alla valutazione economica (costi/benefici) della vaccinazione universale quella dell'impatto sull'epidemiologia dell'HZ, in presenza o in assenza del programma vaccinale, nell'arco di 50 anni. Il modello stima che la vaccinazione universale determinerebbe un aumento del 42% di casi di zoster tra i soggetti di età <50 anni con un conseguente notevole impatto economico per il sistema sanitario. Lo studio soffre però del fatto che non vengono chiariti quali siano i punti vista considerati, si parla infatti solo di costi diretti che si desume siano quelli riguardanti il sistema sanitario. Inoltre, anche se gli autori affermano che sia stata condotta una *sensitivity analysis* per valutare la variazione del numero dei casi di zoster, non è fornita, però, nessuna informazione a riguardo; per tale motivo questo lavoro risulta di bassa qualità metodologica.

Infine, lo studio di Coudeville L et al. (2005; finanziato dalla casa farmaceutica Sanofi Pasteur MSD) analizza l'impatto economico sia della vaccinazione universale, con diverse percentuali di copertura, sia del programma di recupero dei soggetti di 2-11 anni in Francia e in Germania. I risultati confermano ancora una volta il netto beneficio della vaccinazione universale per la società, mentre il vantaggio economico per il sistema sanitario lo si evidenzia esclusivamente per quello tedesco, in relazione al fatto che è previsto un rimborso, tramite la cassa malattia, delle giornate lavorative perse dai genitori per assistere i bambini malati.

Questo ultimo lavoro, che si concentra prevalentemente sul confronto tra i due paesi, non considera tra le diverse ipotesi di intervento la vaccinazione dei soli adolescenti; inoltre, nell'analisi dei risultati, non viene preso in esame, su di un arco di tempo di 50 anni, un eventuale *breakpoint*. Infine gli autori riportano che, in assenza della vaccinazione, il 70-74% dei costi sono prevalentemente dovuti all'assenza dal lavoro dei genitori per la malattia dei figli.

Il giudizio sulla qualità metodologica (Tabella 4), basato su una serie di criteri di valutazione²⁹, è risultato in generale accettabile. Ci sembra comunque corretto sottolineare alcuni possibili limiti:

²⁹ Il giudizio finale deriva dalla valutazione di diversi elementi (disegno dello studio, costi, misure di *outcome*, revisione di letteratura sull'*effectiveness* del programma, *sensitivity analysis*) ai quali viene attribuito un punteggio. Il giudizio finale della qualità del lavoro viene espresso tramite la suddivisione in 4 categorie: Molto buono (90-100 punti), Buono (80-89 punti), Soddisfacente (60-79 punti), Insoddisfacente (<60 punti). CDC. Community Preventive Services. Economic abstraction form. <http://www.thecommunityguide.org/methods/econ-abs-form.pdf>.

- essendo tutti studi che utilizzano modelli matematici, risultano per le loro caratteristiche estremamente rigidi, quindi molto specifici rispetto al tempo e al luogo e fortemente condizionati dalle assunzioni;
- l'arco di tempo considerato in quasi tutti gli studi è estremamente lungo (30-100 anni) e privo di *breakpoint* (presente solo nel lavoro di Banz et al., 2003); ciò comporta una difficoltà di valutazione del periodo, a partire dall'avvio del programma che si dovrebbe attendere prima di registrare un attivo nel bilancio economico dello stesso;
- gli studi non riportano mai i costi indiretti sanitari di un nuovo programma di vaccinazione (spedizione inviti, telefonate, campagna di propaganda della vaccinazione, informatizzazione dei dati ecc.);
- tra i costi diretti e indiretti non viene quasi mai presa in considerazione l'eventuale aggiunta di un'ulteriore dose *booster*;
- la maggioranza degli studi, infine, non considerano gli eventuali effetti di una vaccinazione universale sull'epidemiologia dell'HZ e sui relativi costi, nell'ipotesi, tuttora valida, di un effetto di potenziamento da parte del vaccino nello sviluppo della malattia.

Tabella 4: Risultati della qualità degli studi primari selezionati

Autore	Anno	Giudizio finale
Banz K et al.	2003	Soddisfacente
Brisson M et al.	2003	Buono
Hanslik T et al.	2003	Soddisfacente
Hsu T HC et al.	2003	Soddisfacente
Pena- Rey I et al.	2004	Soddisfacente
Coudeville L et al	2004	Buono
Thiry N et al.	2004	Molto buono
Goldman GS	2005	Insoddisfacente
Coudeville L et al.	2005	Soddisfacente

1.6 Conclusioni relative agli studi primari

In generale, la ricerca ha evidenziato lavori di soddisfacente qualità metodologica, prevalentemente analisi di tipo costi/efficacia e costi/benefici attraverso l'uso di modelli matematici. L'uso di questi modelli comporta una più incerta applicabilità alla realtà, in quanto per le loro caratteristiche risultano molto legati a scelte di parametri specifici di tempo e luogo. Anche le analisi di *sensitivity* sono insufficienti a risolvere completamente il problema. Da un punto di vista di sanità pubblica preoccupa particolarmente il tempo di attuazione di ognuno dei programmi proposti. Tutti gli studi, infatti, calcolano i benefici del programma con scenari temporali di lungo o lunghissimo periodo, dai 30 ai 100 anni. In realtà è bene aver presente che nei primi anni di introduzione del programma i costi, inevitabilmente, superano i benefici, qualsiasi sia il punto di vista considerato. L'unico studio che ci informa sul tempo che occorre attendere prima di rovesciare questa situazione cominciando a contare dei benefici economici, pone in 10 anni il periodo necessario. Questo tempo non deve allarmare e, tuttavia, essere ben chiaro a chi debba decidere investimenti in campo sanitario su questo argomento.

In generale, gli studi concludono che i benefici della vaccinazione universale sono da ascrivere prevalentemente alla società e riguardano principalmente il numero di giornate lavorative perse da parte dei genitori o di chi assiste i malati. Per quanto riguarda invece il sistema sanitario, questo programma di vaccinazione non risulta in genere economicamente vantaggioso. C'è inoltre da considerare che i costi normalmente calcolati negli studi considerati tengono conto delle spese dovute all'acquisto del vaccino (costi diretti), ma non dei costi indiretti, quali, per esempio, le spese per l'organizzazione della campagna di vaccinazione, quelle per la diffusione dell'informazione alla popolazione, quelle per la gestione amministrativa dei dati derivanti ecc.

Inoltre rimangono alcuni importanti elementi di incertezza. In primo luogo, l'impatto della vaccinazione universale sull'epidemiologia dell'HZ, cosa che potrebbe avere effetti decisivi nella valutazione del programma di vaccinazione. In secondo luogo, il possibile effetto di un basso tasso di copertura della popolazione con conseguente spostamento dell'età media dei casi.

Alla luce di quanto emerge dalla revisione della letteratura scientifica, ci sembra opportuno riflettere sui punti che seguono³⁰.

- La scelta dell'implementazione di strategie di vaccinazione dovrebbe prendere in esame quali siano le malattie più importanti prevenibili con strategie di Sanità Pubblica.

[...] Molti paesi in via di sviluppo hanno malattie prevenibili da vaccino, che hanno elevata morbilità e mortalità, ed il vaccino varicella non ha la maggiore priorità nell'introduzione nei loro programmi di vaccinazione. (World Health Organization - WHO - Organizzazione mondiale della sanità, position paper sul vaccino antivariella).

- Dove potrebbe essere introdotta la vaccinazione contro la varicella.

[...] La vaccinazione universale contro la varicella potrebbe essere presa in esame nei paesi in cui la malattia rappresenta un problema di Sanità Pubblica relativamente importante ed un problema socio-economico, dove il vaccino può essere acquistato, e dove si possano mantenere tassi di copertura elevati. (WHO, position paper sul vaccino antivariella).

- La vaccinazione contro la varicella rappresenta una priorità?

Ricordiamo che si tratta comunque di una malattia trattabile anche farmacologicamente e che ancora adesso per alcune importanti malattie prevenibili da vaccino non si sono raggiunte coperture vaccinali ottimali che comporterebbero l'eradicazione della malattia stessa. (Ferson MJ, 1995).

³⁰ Gialloreti LE. The Case against universal varicella immunization. 12th Annual Meeting of the IHMF. Lisbon 29 October 2005. (modificata). http://www.ihmf.org/library/powerpoint/download_k8_45.pps.

- La vaccinazione universale rappresenta l'opzione migliore in termini di costi/benefici?

La letteratura evidenzia che per il sistema sanitario non risulta essere cost-saving. Per quanto riguarda la società bisogna probabilmente aspettare almeno 10 anni prima che si evidenzino benefici. Nei primi 10 anni infatti anche la società percepirebbe l'introduzione della vaccinazione come un costo. (Banz K et al, 2003).

- Quali sono gli effetti della vaccinazione contro la varicella?

La letteratura americana riporta ampiamente i risultati positivi dell'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella (riduzione del numero di casi, riduzione del numero di complicanze, riduzione del numero di ospedalizzazioni, ...).

A questi dati si aggiungono quelli discordanti sullo spostamento della malattia verso età più avanzate e quelli dell'impatto sull'HZ.

Capitolo 2

Indagine sulle pratiche di lavoro nei principali ambiti geografici europei e internazionali

2.1 paesi extraeuropei

Verranno trattati solo i paesi che hanno adottato un programma di vaccinazione universale per la varicella, in particolare gli **Stati Uniti**, l'**Australia** e il **Canada**. In questi, la vaccinazione è comunque raccomandata anche ai soggetti a rischio; tale categoria, comunque, non verrà analizzata, in quanto non rappresenta la popolazione target del dossier.

2.1.1 *Stati Uniti*

Gli Stati Uniti sono il primo paese che, nel 1996, ha introdotto il programma di vaccinazione universale contro la varicella. Lo stesso anno, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP - Assemblea consultiva sulle procedure di immunizzazione) pubblica le raccomandazioni per la prevenzione della varicella³¹ (Tabella 5).

Tabella 5: Raccomandazioni per la prevenzione della varicella

Età	Raccomandazioni
12-18 mesi	Tutti i bambini di questa fascia d'età dovrebbero essere vaccinati. Non necessaria per coloro che hanno avuto la malattia. Da somministrare preferibilmente con MPR.
19 mesi-13 anni	La vaccinazione è raccomandata a tutti i bambini dal 13° anno di età. Dovrebbe essere effettuata durante la seduta prevista tra gli 11-12 anni, ma può andar bene anche in un altro momento.
≥13 anni	Raccomandata per i soggetti suscettibili che sono a contatto con persone a rischio e per i soggetti a rischio. Due dosi a 4-8 settimane di distanza.

³¹ Prevention of varicella. Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996 12 July; 45, N° RR-11 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4511.pdf>.

Nel 1999 l'ACIP pubblica un report³² che rappresenta l'aggiornamento delle precedenti raccomandazioni per la prevenzione della varicella:

- implementazione della valutazione dello stato vaccinale dei bambini e degli adolescenti all'ingresso a scuola o all'asilo, oppure del controllo dell'avvenuta malattia;
- il vaccino viene raccomandato per il controllo dei focolai epidemici e per la postesposizione;
- vaccinazione disponibile con immunodeficienze umorali e alcune categorie di bambini con HIV.

Inoltre viene ancora una volta ribadita l'importanza della vaccinazione per gli adulti e gli adolescenti che convivono con i bambini, con soggetti immunodepressi o per i soggetti a rischio.

Infine, nel giugno 2005, c'è stato un ulteriore aggiornamento³³, ancora però provvisorio, nel quale si ribadisce:

- la necessità di controllare che i bambini e gli adolescenti abbiano rispettato il calendario vaccinale e, quindi, abbiano ricevuto anche il vaccino contro la varicella;
- la possibilità di vaccinare bambini di età ≥ 12 mesi asintomatici o moderatamente sintomatici, affetti da HIV con conta linfocitaria $\geq 15\%$ e che non abbiano avuto la varicella.

Inoltre si raccomanda che :

- tutti i soggetti ≥ 13 anni suscettibili ricevano 2 dosi di vaccino a distanza di 4-8 settimane. Il vaccino potrebbe essere offerto in occasione di visite mediche;
- i soggetti che, durante un focolaio epidemico, hanno ricevuto una dose di vaccino, debbano, risorse permettendo, ricevere una seconda dose a 3 mesi di distanza, se bambini di 12 mesi-12 anni, e a 4 settimane di distanza, se soggetti di età ≥ 13 anni.

Infine, l'ACIP indica quali siano i soggetti immuni dalla malattia:

³² Prevention of varicella. Update Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999 28 May; 48, N° RR-6 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4806.pdf>.

³³ Prevention of Varicella –Provisional Updated ACIP Recommendations for Varicella Vaccine Use http://www.cdc.gov/nip/vaccine/varicella/varicella_acip_recs_prov_june_2006.pdf#search=%22Prevention%20of%20Varicella%20%E2%80%93Provisional%20Updated%20%22.

3. documentazione scritta dell'avvenuta vaccinazione;
4. storia positiva per HZ confermata da diagnosi medica;
5. diagnosi medica di varicella o conferma o verifica medica di anamnesi positiva;
6. ricerca del titolo anticorpale o conferma della malattia con test di laboratorio.

2.1.2 Australia

Dal novembre 2005 la vaccinazione contro la varicella viene offerta gratuitamente, all'interno del programma di vaccinazione nazionale, a tutti i bambini di 18 mesi nati a partire da maggio 2004.³⁴ Il programma prevede anche la cattura degli adolescenti suscettibili (10-13 anni).

Queste raccomandazioni sono approvate dal Medical Research Council e pubblicate all'interno dell'*Australian Immunisation Handbook - 8th Edition, 2003*³⁵ (Tabella 6).

Tabella 6: Raccomandazioni e relativo livello di evidenza per la prevenzione della varicella. Australia

Raccomandazioni	Livello di evidenza ³⁶
Bambini 12 mesi-13 anni	<u>Sicurezza</u> : livello II <u>Efficacia sul campo</u> : livello II <u>Costi/efficacia</u> : livello IV
Soggetti ≥14anni	<u>Sicurezza</u> : livello II <u>Efficacia sul campo</u> : livello II <u>Costi/efficacia</u> : livello IV

Verranno vaccinati i soggetti anamnesticamente negativi. Qualora la storia risulti incerta o assente, il soggetto verrà considerato suscettibile e quindi vaccinato. Essendo il vaccino ben tollerato anche da coloro che hanno già avuto la malattia, non è essenziale un test sierologico prevaccinale.

³⁴ Australian Government- Department of Health and Ageing. National Varicella (chickenpox) vaccination program. Some common questions and answers. [http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/9A57472A973D5997CA25719D001833D0/\\$File/varicellav-qapub.pdf](http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/9A57472A973D5997CA25719D001833D0/$File/varicellav-qapub.pdf)

³⁵ Australian Immunisation Handbook 8th Edition 2003 <http://www1.health.gov.au/immhandbook/pdf/handbook.pdf>.

³⁶ Il livello di evidenza indica il disegno dello studio usato dai ricercatori per valutare l'efficacia dell'intervento: il livello II corrisponde RCT, il livello IV corrisponde al *case series*, post test o pre/post test, senza gruppo di controllo.

2.1.3 Canada

I due vaccini contro la varicella sono disponibili in Canada dal 1999, in concomitanza della pubblicazione della dichiarazione della National Advisory Committee on Immunization (NACI - Assemblea consultiva nazionale sull'immunizzazione)³⁷, seguita dal relativo aggiornamento nel 2002³⁸. Nel successivo aggiornamento del 2004³⁹ è presente una revisione dell'epidemiologia della varicella, informazioni tecniche sui vaccini disponibili e relative raccomandazioni per l'uso.

L'obiettivo delle raccomandazioni proposte dalla NACI, è quello di ridurre la morbilità e la mortalità dovute alla malattia e alle sue complicazioni. Questi aspetti erano già emersi durante la "Canadian National Varicella Consensus Conference" del 1999, nella quale si raccomandava anche che tutte le province e i territori avessero, dal 2005, un programma di vaccinazione di routine contro la varicella; in base ai dati dell'Agenzia per la salute pubblica, aggiornati al 13/06/2006, solo 1/13 provincia/territorio non presenta nel calendario vaccinale dell'infanzia la vaccinazione per la varicella; inoltre, 10/13 prevedono anche programmi di cattura.

La vaccinazione viene raccomandata (Tabella 7) e offerta gratuitamente⁴⁰, in base alla valutazione del livello di evidenza (Tabella 8), ai soggetti ≥ 12 mesi suscettibili (livello di evidenza I-A in Tab. 7). Per i bambini tra i 12 mesi e i 12 anni è prevista la somministrazione sottocutanea di una sola dose di vaccino, possibilmente in contemporanea con il vaccino anti-MPR, mentre ai bambini di età ≥ 13 anni è prevista la somministrazione di 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane. Non sono raccomandate dosi *booster* (livello III-F in Tab. 7). Inoltre, se questi ultimi hanno una storia incerta o negativa per varicella, potrebbe essere condotto un test sierologico di conferma.

³⁷ National Advisory Committee on Immunization. Statement on the recommended uses of varicella virus vaccine. CCDR 1999; 25 (ACS-1):1-16 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/99pdf/acs251.pdf>.

³⁸ National Advisory Committee on Immunization. NACI update to statement on varicella vaccine. CCDR 2002; 28 (ACS-3): 1-8 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/02pdf/acs28-3.pdf>.

³⁹ National Advisory Committee on Immunization. Update varicella. CCDR 2004; 30 (ACS-1) <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04pdf/acs-dcc-30-1.pdf>.

⁴⁰ Public Health Agency of Canada. More Young Canadians Have Access to Disease-Fighting Vaccines. April 22, 2005 http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2005/2005_14_e.htm.

Tabella 7: Raccomandazioni e relativo livello di evidenza per la prevenzione della varicella - Canada

Raccomandazioni	Livello di evidenza
≥12 mesi suscettibili	(I-A)
≥13 anni	2 dosi a distanza di 4 settimane. Una dose <i>booster</i> non è raccomandata per i soggetti sani (III-F). In caso di storia incerta o negativa, potrebbe essere condotto un test sierologico (III-C).
Somministrazione insieme a MMR	Se non somministrate nella stessa seduta devono passare almeno 4 settimane (I-A)
Somministrazione in ritardo della 2° dose	Non bisogna ricominciare nuovamente. (III-C)

Tabella 8: Valutazione del livello di evidenza

<i>Research design rating</i>	
I	Evidence from randomized controlled trial(s).
II-1	Evidence controlled trial(s) without randomization.
II-2	Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group.
II-3	Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention; dramatic results from uncontrolled studies could be included here.
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience; descriptive studies or reports of expert committees.
<i>Recommendation grades for specific clinical preventive actions</i>	
A	There is good evidence to recommend the clinical preventive action.
B	There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.
C	The existing evidence is conflicting and does not allow for a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however other factors may influence decision-making.
D	There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action.
E	There is good evidence to recommend against the clinical preventive action.
F	There is insufficient evidence (in quantity and/or quality) to make a recommendation; however other factors may influence decision-making.

Fonte: Public Health Agency of Canada (v. nota n.40, pag. 56).

2.2 Europa

I dati dei principali paesi europei inerenti all'adozione della vaccinazione per la varicella sono stati reperiti tramite uno studio⁴¹ che ha coinvolto la European Sero-Epidemiology Network 2 (ESEN2 - Rete europea sierio-epidemiologica), costituita da 22 paesi europei con l'aggiunta dell'Australia. Per quanto riguarda invece i dati mancanti, sono state consultate altre fonti: EUVAC.NET⁴² (rete comunitaria di sorveglianza delle malattie infettive prevenibili da vaccino), che raccoglie i calendari vaccinali dei 25 Stati membri, comprese Bulgaria, Croazia, Islanda, Norvegia, Romania, Turchia e Svizzera, e i siti web dei ministeri della salute e dei dipartimenti di sanità pubblica, per poter reperire i diversi piani vaccinali o la normativa del caso.

Come illustrato in Figura 16, i paesi che ancora non hanno in commercio il vaccino sono: **Bulgaria, Grecia, Olanda, Romania, Slovacchia e Slovenia.**

L'unico paese europeo che ha introdotto la vaccinazione universale è la **Germania.** Entreremo nel merito di questo paese più approfonditamente al termine di questa panoramica generale.

Lituania, Cipro e Israele* raccomandano ai bambini la vaccinazione, che è disponibile a pagamento, ma non è presente all'interno del calendario vaccinale.

I paesi che, invece, raccomandano la vaccinazione per gli adolescenti suscettibili e i soggetti a rischio sono: **Austria, Spagna, Svizzera, Belgio e Finlandia.** Sia in Svizzera sia in Austria, la vaccinazione agli adolescenti viene praticata solo in caso di anamnesi e/o test sierologico negativi; inoltre, sia in Austria sia in Spagna, sono previste due dosi di vaccino per i soggetti >13anni.

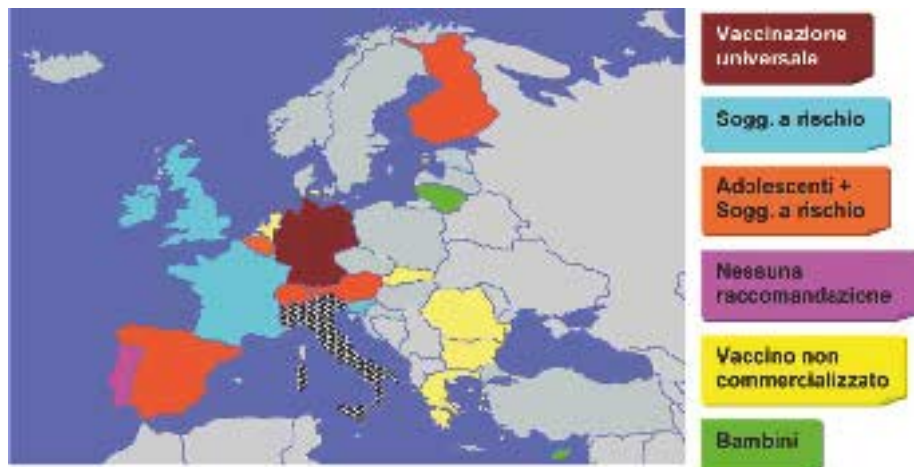
Francia, Inghilterra, Irlanda, Lussemburgo, Slovenia e Malta raccomandano la vaccinazione solo ai soggetti a rischio. Infine, il **Portogallo** non presenta alcuna raccomandazione.

⁴¹ Pinot de Moira A, Tardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Eurosurveillance* 2005 Jan-Mar ; 10(1-3) 43-45 http://www.eurosurveillance.org/eq/2005/01-05/pdf/eq_1_2005_43-45.pdf.

⁴² EUVAC.NET (A surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases) <http://www.ssi.dk/euvac/>.

* Israele è stato inserito in un gruppo di paesi allo scopo di non trattarlo isolatamente, a differenza di tutti gli altri ed è stato preso in considerazione nel raggruppamento dei paesi europei per vicinanza geografica.

Figura 16: Indicazioni europee sulla vaccinazione antivariella



2.2.1 Germania

La vaccinazione per tutti i nuovi nati è stata introdotta nel calendario vaccinale tedesco nel luglio 2004⁴³.

Precedentemente, la vaccinazione era raccomandata a particolari gruppi a rischio (e a chi stava in contatto con loro) e agli adolescenti suscettibili. La vaccinazione, in accordo con le raccomandazioni ufficiali pubblicate nel *Bollettino epidemiologico* tedesco, viene offerta ai bambini di età compresa tra gli 11 e i 14 mesi, preferibilmente in associazione con l'MPR. È inoltre raccomandato un programma di cattura per i soggetti suscettibili di 9-17 anni.

Le motivazioni della Ständige Impfkommission (STIKO - Commissione permanente per la vaccinazione) a favore dell' introduzione della vaccinazione contro la varicella sono presenti all'interno di un progetto di decreto (V seduta del 1/6/2004)⁴⁴. Il razionale si basa, come riportato all'interno del suddetto progetto, sui dati presenti in letteratura (32 articoli citati) e riguardanti:

⁴³ Rash G, Hellenbrand W. Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Eurosurveillance* 2004 ; 9 (7-9) pag 43 http://www.eurosurveillance.org/eq/2004/03-04/pdf/eq_7_2004_43-43.pdf.

⁴⁴ Begründung der STIKO für eine allgemeine Varizellenimpfung (Beschlussvorlage in der 50. Sitzung, 2.6.2004) http://www.rki.de/cln_006/nn_225576/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO__Empfehlungen/Begruendung/varizellen_templateId=raw.property=publicationFile.pdf/varizellen.

- il quadro epidemiologico e le dimensioni cliniche della malattia a livello nazionale ed internazionale (13 articoli citati + studio Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland - ESPED - Unità di rilevazione sulle malattie pediatriche rare in Germania);
- l'efficacia e la sicurezza del vaccino (4 articoli citati);
- impatto della vaccinazione sull'epidemiologia della varicella e dell'herpes (13 articoli citati);
- impatto economico (4 articoli citati).

È prevista la costituzione di un gruppo di medici sentinella⁴⁵ (pediatri, internisti, e medici di medicina generale - MMG) il cui lavoro avrà lo scopo di:

- valutare l'andamento della varicella e delle sue complicanze in tutte le fasce di età prima e dopo l'implementazione delle nuove raccomandazioni STIKO sulla vaccinazione;
- valutare l'andamento dell'HZ;
- valutare l'efficacia del vaccino (malattia in soggetti vaccinati);
- valutare la *compliance* alla vaccinazione.

Il gruppo di rilevazione è costituito da medici che già dal 1999 si occupano della sorveglianza del morbillo. Complessivamente partecipano 1.602 medici, dei quali 1.145 (740 pediatri e 405 tra internisti e MMG) si occupano della sorveglianza esclusiva della varicella e 824 sia del morbillo sia della varicella.

I risultati delle rilevazioni verranno forniti mensilmente alla Croce verde tedesca e pubblicati sul *Bollettino epidemiologico* del Robert Koch Institut.

L'iniziativa della costituzione del gruppo di sorveglianza è stata presa dal Robert Koch Institut, che ne ha la responsabilità scientifica, e finanziata dalla Glaxo e dalla Sanofi Pasteur.

L'inizio della sorveglianza della malattia è prevista per l'1 aprile 2005.

Ad un anno dalle raccomandazioni STIKO, 14 associazioni di medici del servizio pubblico su 20, nei diversi *Länder* della Germania, hanno pattuito la presa in carico dei costi da parte delle casse malattia.⁴⁶ Alcune casse malattia sono dell'opinione di estendere la presa in carico dei costi a livello federale, indipendentemente dalle trattative con le associazioni dei medici.

⁴⁵ AGM/V: Masern-Sentinel (AGM) wird durch Sentinel der Varizellen ergänzt Sentinel-Surveillance der Varizellen startet im April 2005. Epidemiologisches Bulletin 1 April 2005/N°13 http://www.rki.de/cln_006/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/13_05.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/13_05.

2.3 Italia

A livello nazionale, la vaccinazione universale per la varicella dovrebbe essere considerata, secondo il Piano sanitario vaccini (PSV) 2005-2007, solo da quelle Regioni in grado di garantire il raggiungimento e il mantenimento di coperture vaccinali elevate (85-90%); in tutte le altre dovrebbe essere offerta ai soggetti a rischio e agli adolescenti. Le modalità di offerta sono sintetizzate nella Scheda a fianco.

Sulla base dei calendari regionali⁴⁷, risulta che 17 Regioni e Province autonome hanno deliberato riguardo a questa vaccinazione indicando l'offerta gratuita alle categorie a rischio. 13 Regioni, di cui 10 gratuitamente, prevedono l'offerta della vaccinazione agli adolescenti suscettibili e 3 ai nuovi nati (Figura 16).

Verrà analizzato di seguito lo stato dell'arte solo di quelle Regioni che hanno adottato un programma di vaccinazione universale (Sicilia, Puglia e Veneto, offerta attiva e gratuita).

Figura 16: Indicazioni regionali sulla vaccinazione antivariella, gratuita o in compartecipazione, al 31/10/2005



⁴⁶ Zur VZV-Impfung und der Umsetzung der Impfpflicht. Epidemiologisches Bulletin 9. September 2005/ n° 36 http://www.rki.de/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/36__05.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/36_05.

⁴⁷ D'Ancona FP, Alfonsi V, Ciofi degli Atti M. L'offerta regionale dei vaccini anti-pneumococco-7 valente, anti- meningococco e anti- varicella <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/CalendariRegionali.pdf> (accesso 30/03/2006).

Scheda: Modalità di offerta delle vaccinazioni alla popolazione

L'accesso ad articolati programmi vaccinali ha consentito di ridurre significativamente l'incidenza e la frequenza di alcune malattie infettive storiche (es. polio, morbillo). Questo, ha comportato ovvi vantaggi per la salute della popolazione e, allo stesso modo, ha permesso di poter allocare più efficientemente le poche risorse a disposizione.

La recente autonomia delle Regioni in materia di sanità si è dovuta confrontare con l'introduzione, sempre più frequente sul mercato, di nuovi vaccini. Considerando che le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate sono state inserite con il DPCM del 29/11/2001 (definizione dei livelli essenziali di assistenza - LEA), tra le prestazioni da garantire a tutti i cittadini, le Regioni si trovano comunque a dover gestire e definire programmi per l'adozione di alcuni vaccini nuovi (es. meningococco C).

Questa situazione ha comportato una difformità tra le Regioni nelle strategie vaccinali (scelte diverse e autonome per alcuni vaccini, sia a livello regionale sia tra le Aziende sanitarie locali - ASL), alla quale si deve aggiungere una diversa modalità di offerta delle vaccinazioni stesse.

Nel momento in cui si decide di introdurre un nuovo vaccino, bisogna tener presente che questo possiede dei requisiti indispensabili: essere di elevata sicurezza e di indubbia efficacia nel garantire l'immunità contro la malattia. Successivamente, dovrà essere prevista una valutazione economica (costi/efficacia, costi/benefici, costi/utilità) a priori delle diverse strategie che potrebbero essere adottate (vaccinazione universale, vaccinazione degli adolescenti ecc.), cercando di esaminare l'impatto economico, sia dal punto di vista della società sia da quello del sistema sanitario, che queste potrebbero generare.

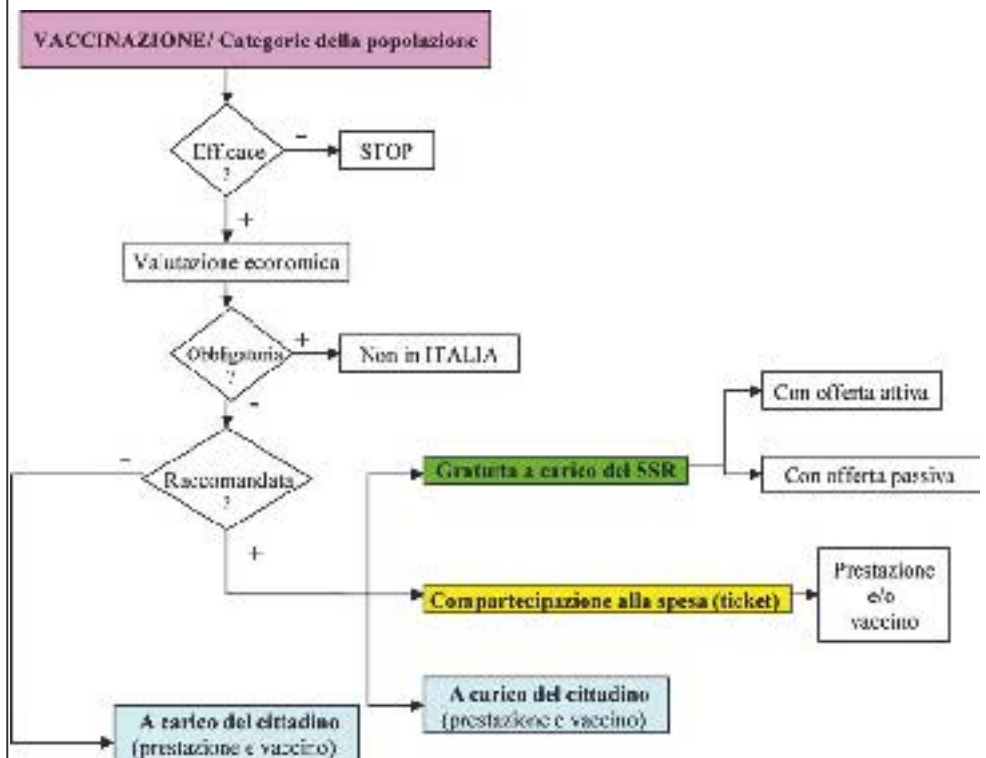
Quando anche la precedente fase di analisi del problema abbia dato esito positivo, rimane comunque da decidere la modalità di offerta della vaccinazione alla popolazione. Ci troviamo quindi di fronte a 3 diversi scenari (Schema 1):

1. vaccinazione obbligatoria - una nuova vaccinazione, oggi, in Italia, non prevederà questo tipo di introduzione. Infatti sono rimaste obbligatorie per legge, per tutti i nuovi nati, solo le vaccinazioni
 - antidifterica (l. 6 giugno 1939, n. 891 - l. 27 aprile 1981, n. 166)
 - antitetanica (l. 5 marzo 1963, n. 292)
 - antipoliomielitica (l. 4 febbraio 1966, n. 51)
 - antiepatite virale B (l. 27 maggio 1991, n. 165);
2. vaccinazione raccomandata (es. morbillo, parotite, rosolia, pertosse, haemophilus influenzae b) la cui offerta può essere
 - un'offerta gratuita (la spesa del vaccino e della prestazione sono a totale carico del Servizio sanitario regionale). Questo tipo di modalità può prevedere che vi sia un'offerta attiva, cercando, tramite approcci diversi (es. invio di lettere ai genitori, ai pediatri, ai dirigenti scolastici ecc.), di poter reclutare il maggior numero di potenziali soggetti (es. vaccinazione MPR). In questo caso è il Servizio sanitario che offre la prestazione alla popolazione, "andando incontro ad essa". Oppure può essere prevista un'offerta passiva che, quindi, non prevede la promozione dell'iniziativa (es. vaccinazione contro la varicella per gli adolescenti suscettibili). In questo caso è l'assistito che si rivolge al Servizio sanitario richiedendo la prestazione;
 - con compartecipazione alla spesa (ticket; es. vaccinazione contro meningococco C per bambini > 5 anni in Toscana) - questo approccio comporta la scelta, da parte delle Regioni, della quota prevista per il ticket che potrà comprendere: solo il rimborso della quota di spesa per il vaccino, solo il rimborso della quota di spesa per la prestazione oppure il rimborso di entrambe;

- spesa a totale carico del cittadino (es. vaccinazione antipneumococcica nella Marche) - i genitori devono pagare interamente sia il costo del vaccino sia la sua somministrazione, arrivando, in taluni casi, a spendere anche oltre 250 euro¹;
3. vaccinazione non raccomandata - in questo caso, il vaccino è registrato e disponibile, ma non è presente alcuna raccomandazione. Per tale motivo, qualora un cittadino volesse vaccinarsi, l'intera spesa (vaccino e prestazione) sarà completamente a suo carico (es. vaccino contro la varicella per i nuovi nati).

La scelta di uno di questi scenari comporterà quindi una diversa gestione della prestazione. Infatti, se la vaccinazione è gratuita, al cittadino può essere offerta la possibilità di effettuarla nell'ambulatorio del proprio pediatra, negli ambulatori del consultorio del proprio Distretto o negli ambulatori dei servizi di Igiene pubblica. Negli ultimi due casi, ciò comporterà quindi, da una parte, un maggiore impegno dei servizi nell'organizzazione della seduta, ma, dall'altra, una notevole facilitazione nella gestione dei dati per la valutazione delle coperture vaccinali. Qualora, invece, la vaccinazione risultasse a pagamento, saranno i PLS o i MMG ad essere coinvolti. Ciò comporta, da un lato, una riduzione del carico di lavoro da parte dei Servizi pubblici, ma, dall'altro, una maggiore difficoltà nel raggiungimento e nella gestione dei dati.

Schema 1: Modalità di offerta della vaccinazione alla popolazione



2.3.1 Sicilia

In base alla circolare n. 1087 del 27/7/2002⁴⁸, la Regione Sicilia introduce il seguente programma di vaccinazione per la varicella:

1. offerta attiva e gratuita del vaccino in tutto il territorio regionale;
2. vaccinazione estensiva, a partire dal gennaio 2003, dei nuovi nati nel corso del secondo anno di vita e vaccinazione selettiva dei dodicenni anamnestico-negativi con introduzione nel nuovo calendario vaccinale dell'infanzia (Decreto 31/7/2003)⁴⁹;
3. la vaccinazione sarà eseguita contemporaneamente all'MPR, per la quale è stata raggiunta una copertura superiore all'80%.

Tale programma ha i seguenti obiettivi:

1. ridurre rapidamente il numero totale di casi di varicella;
2. ridurre le complicanze;
3. ridurre i costi diretti e indiretti;
4. mirare il controllo della varicella nella prospettiva di una possibile eliminazione.

Il programma predetto si attuerà con le seguenti azioni:

- offerta attiva e gratuita del vaccino antivariella Oka/Merck e del vaccino contro MPR ai genitori dei nuovi nati da parte dei medici dei Centri di vaccinazione;
- promozione attiva dei pediatri della vaccinazione antivariella e anti-MPR;
- sorveglianza attiva da parte dei PLS nella segnalazione dei casi di varicella;
- sorveglianza virologica;
- istituzione di un Comitato scientifico per il programma vaccinale;
- affidamento del coordinamento generale del progetto e del programma vaccinale al Direttore dell'Assessorato regionale alla sanità e delle operazioni all'Ufficio speciale dell'Assessorato alla sanità della Regione;
- identificazione di un Centro di coordinamento epidemiologico presso la I Cattedra di igiene dell'Università di Catania;

⁴⁸ <http://www.regione.sicilia.it/sanita/circ1087.PDF>.

⁴⁹ Decreto del 31/07/2003 (Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n° 35 dell' 8/8/2003) <http://fons.pa.cnr.it/GURS/Gazzette/g03-35/g03-35-p15.htm>.

- identificazione di un Centro di riferimento clinico presso la Cattedra di malattie infettive dell'Università di Palermo;
- formazione - attraverso riunioni - dei servizi vaccinali e dei PLS;
- affidamento del coordinamento provinciale del progetto al capo-servizio di Epidemiologia e, in assenza di questo, al capo-servizio di Igiene pubblica; nella sua attività, il capo-servizio avrà la collaborazione di un referente provinciale dei PLS;
- attuazione di una campagna informativa per la popolazione;
- esecuzione di protocolli di studio relativi alla sorveglianza degli eventi avversi e allo studio epidemiologico (come richiesto dal Ministero della salute (della durata di almeno tre anni), con l'obiettivo principale di valutare l'impatto della vaccinazione in termini di efficacia e di costi;
- allestimento materiale cartaceo e informatico per documentazione e raccolta dati (in particolare scheda per il vaccinato; software per lo studio epidemiologico).

Il razionale dell'attuazione di questa strategia di vaccinazione si basa, come riportato all'interno della suddetta circolare, sui dati presenti in letteratura (7 articoli citati), riguardanti il quadro epidemiologico e le dimensioni cliniche della malattia. Vengono presi inoltre in considerazione:

- i dati nazionali e regionali sull'incidenza della varicella (4 articoli citati) associati ai relativi costi;
- l'efficacia del trattamento antivirale (7 articoli citati);
- l'efficacia e la sicurezza del vaccino (10 articoli citati).

Infine, con il Decreto del 23/03/2004⁵⁰ viene istituito il Programma operativo di vaccinazione antivariella in Sicilia che stabilisce, al fine di uniformare le procedure in tutto il territorio regionale, le modalità di reclutamento dei nuovi nati e quelle di reclutamento dei dodicenni, la formazione e l'informazione degli operatori sanitari, l'informazione della popolazione, la conservazione e la somministrazione del vaccino, la valutazione della copertura vaccinale, la registrazione degli eventi avversi e la sorveglianza epidemiologica della malattia.

⁵⁰ Decreto del 23/03/2004 (Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n°16 del 9/04/2004) <http://www.vaccinazionevaricella.it/Documenti/Sicilia%20decr%20ass%20varicella%2023-3-04.pdf>.

2.3.2 *Puglia*

Con la delibera della Giunta regionale n. 2037 del 30/12/2005⁵¹ viene approvato il Piano regionale vaccini 2005-2007. Per quanto riguarda il programma vaccinale per la varicella, viene riportato che oltre ad essere già raccomandata ai soggetti a rischio e agli adolescenti anamnesticamente negativi (teorica copertura da raggiungere >95%), dal gennaio 2006 la vaccinazione verrà offerta attivamente e gratuitamente a tutti i bambini al 15° mese di vita, associata alla vaccinazione antimeningococcica, con il raggiungimento ipotetico di coperture del 60%, 70% e 80% dal primo al terzo anno di durata del Piano.

L'obiettivo auspicabile è quello di ridurre i casi nella popolazione generale e, in un secondo momento, di ridurre l'incidenza di HZ nella popolazione adulta.

Non sono presenti dati di letteratura scientifica, ma solo quelli relativi al numero di casi annuali, specificando che il trend della malattia risulta essere sostanzialmente costante, senza picchi epidemici di particolare evidenza, ma che si registra invece, negli ultimi anni, un aumento dell'età media dei casi di malattia.

Ad oggi, però, visto il ritardo di alcune ASL nel raggiungere le coperture vaccinali delle vaccinazioni raccomandate, è stato deciso di rinviare la vaccinazione per i nuovi nati all'1 gennaio 2007⁵².

2.3.3 *Veneto*

Con la delibera della Giunta n. 4403 del 30/12/2005 viene approvato il nuovo calendario vaccinale, con applicazione a partire dall'1/1/2006. Rispetto al precedente, viene introdotta la vaccinazione per la varicella al 14° mese (associazione con MPR) con offerta in base al programma regionale (offerta attiva e gratuita), con l'obiettivo di garantire coperture superiori all'80% e programmi di ricerca attiva e vaccinazione degli adolescenti con anamnesi negativa per la varicella. Nei soggetti di età ≥ 13 anni si devono somministrare due dosi a distanza di 4-8 settimane l'una dall'altra.

⁴⁵¹ Delibera Regionale n° 2037 del 30/12 /2005 (BUR Puglia n°12 del 24/1/2006) <http://taranto.fimmg.org/news/febbraio2006/pianoregvaccini.pdf>.

⁵² <http://www.guidagenitori.it/vaccinazioni/articolopuglia.htm>.

Capitolo 3

Bilancio dei risultati del Programma di sanità pubblica

In questo capitolo saranno riportati i risultati del programma di vaccinazione. Verranno prevalentemente illustrati i dati americani, in quanto, essendo stata introdotta in tale paese da tempo la vaccinazione universale, è disponibile molto materiale su questo argomento. Inoltre si riporteranno i primi risultati sia della Germania sia della Sicilia.

3.1 Stati Uniti

Varicella

I CDC, dal settembre 1994, hanno istituito il *Varicella Active Surveillance Project* (VASP - Progetto di sorveglianza attiva della varicella)⁵³ in 3 zone degli Stati Uniti (Antelope Valley, Travis County e Philadelphia). Lo scopo del progetto è lo sviluppo di un sistema di segnalazione dei casi, in modo da poter:

- definire accuratamente l'incidenza e l'andamento epidemiologico della malattia prima e dopo l'introduzione, nel 1996, della vaccinazione;
- identificare i cambiamenti dell'epidemiologia della malattia come risultato dell'uso del vaccino;
- valutare lo stato vaccinale dei casi;
- valutare il profilo demografico e clinico dei casi di varicella in soggetti vaccinati e non.

Nel 2002, vengono pubblicati i dati, provenienti dalle 3 aree in sorveglianza, che documentano l'impatto della vaccinazione contro la varicella negli Stati Uniti.⁵⁴ Dal 1995 al 2000, risulta che i casi si sono ridotti, in modo statisticamente significativo, del 71-84% (Figura 17) e, in maggior misura, tra i bambini di 1-4 anni di età. Inoltre, essendosi ridotto anche il numero di casi in bambini di età <12 mesi (che non possono

⁵³ Varicella Active Surveillance Project (VASP) <http://www.cdc.gov/nip/diseases/surv/vasp/default.htm>.

⁵⁴ Seward JF et al Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the Unites States, 1995-2000. JAMA, 2002 Feb 6;287(5):606-11. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/varicella/vari-Usa.pdf>.

essere vaccinati), i dati dimostrerebbero che la trasmissione della malattia tra questi soggetti si sarebbe interrotta⁵⁵. Bisogna inoltre sottolineare che l'evidente riduzione della malattia nella popolazione generale di queste zone in sorveglianza si è verificata in associazione a tassi di copertura elevati (74-84%) nei bambini di 19-35 mesi di età (Figura 18).

Figura 17: Numero di casi di varicella nelle 3 aree in sorveglianza, 1995-2000

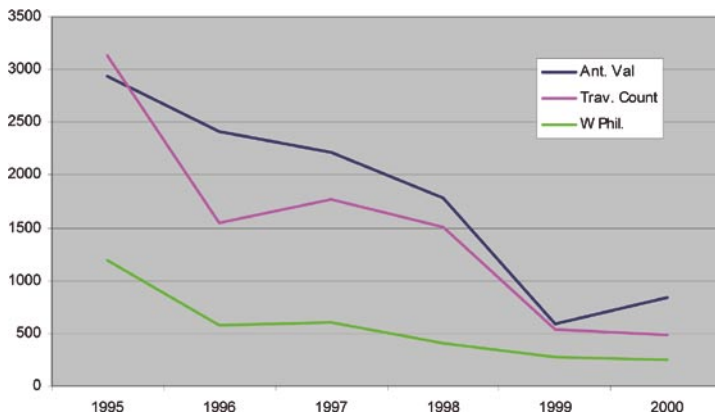
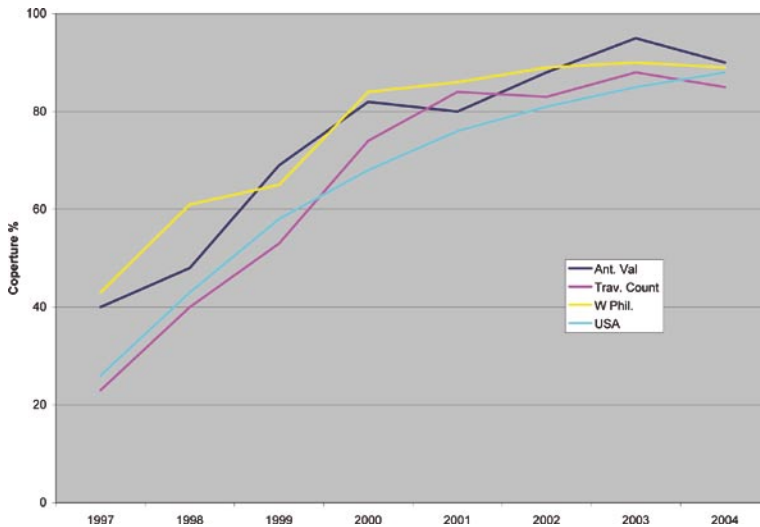


Figura 18: Tassi di copertura nazionali e nelle 3 aree in sorveglianza, 1995-2000

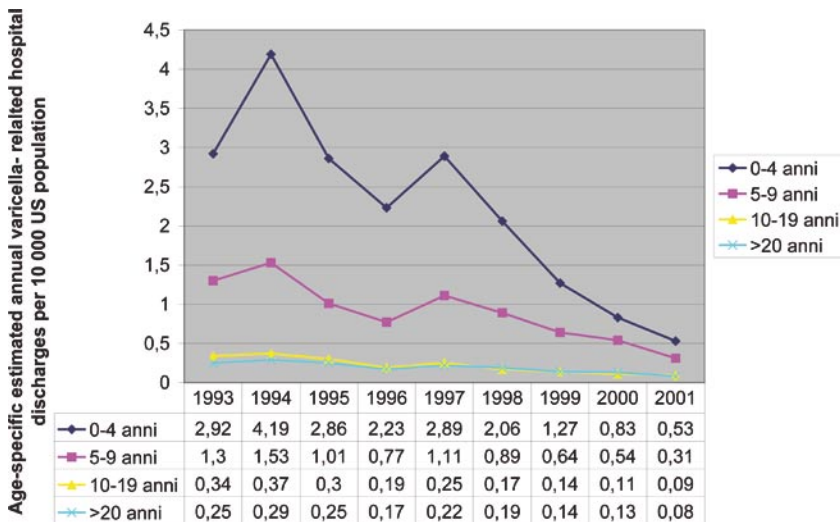


⁵⁵ Grose C Varicella vaccination of children in United States: Assessment after the first decade 1995-2005. J Clin Virol. 2005 Jun;33(2):89-95.

I dati riguardanti il numero di ospedalizzazioni sono riferiti ad un campione rappresentativo delle dimissioni ospedaliere nazionali annue precedenti e posteriori all'introduzione della vaccinazione per varicella e sue complicazioni tramite la consultazione del database *Nationwide Inpatient Sample* (NIS - Campione nazionale dei ricoveri) per gli anni 1993-2001.⁵⁶

I dati riportati dagli autori evidenziano una riduzione complessiva del 75% delle ospedalizzazioni⁵⁷ (Figura 19) dovute a varicella, ulteriormente confermati dagli studi di sorveglianza attiva.⁵⁸

Figura 19: Ospedalizzazioni annue specifiche per età nella popolazione americana



In uno studio più recente⁵⁹ è stata vista, inoltre, una riduzione complessiva del 59% del numero di visite ambulatoriali dal 1994 al 2002. Questa riduzione interessa tutti i gruppi di età, ma, in maggior misura, i bambini di età <1 anno (Figura 20).

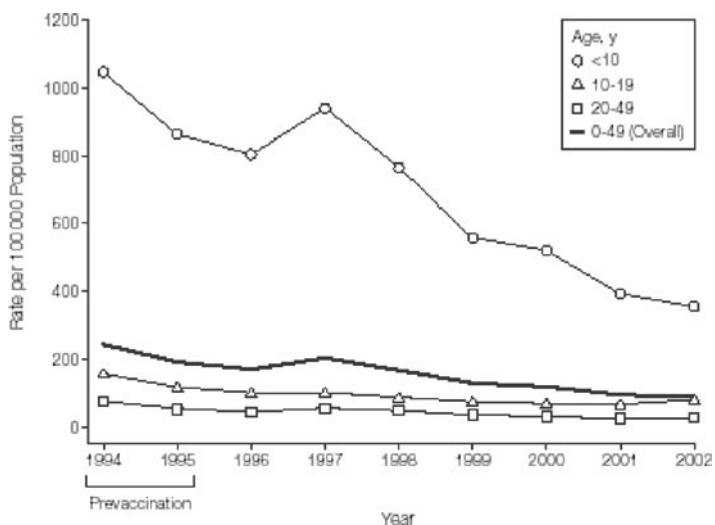
⁵⁶ Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):786-92. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/114/3/786>

⁵⁷ Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol*. 2005 Jun;33(2):89-95.

⁵⁸ Seward JF et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):606-11.

⁵⁹ Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):797-802. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/294/7/797>

Figura 20: Visite ambulatoriali dovute a varicella, 1994-2002

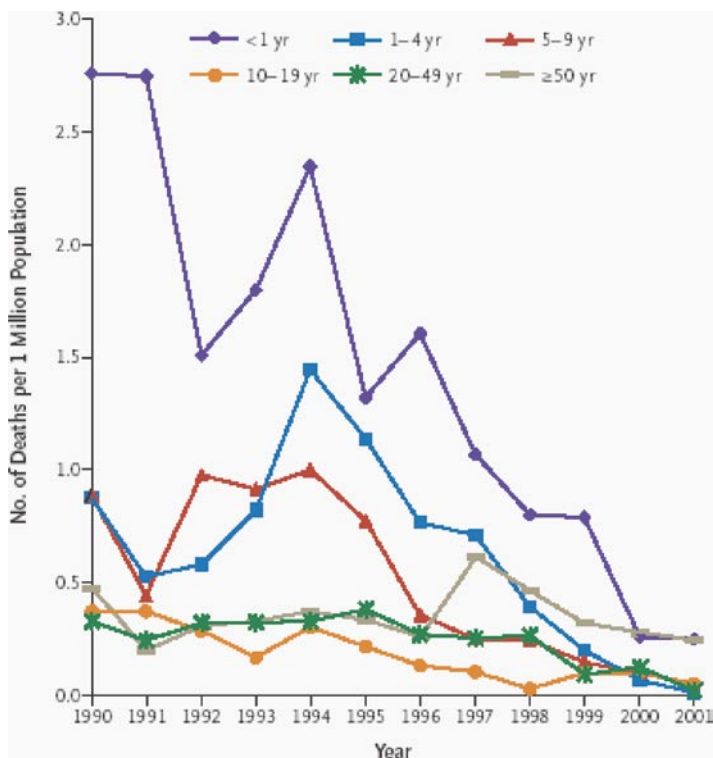


Dal 1990 al 2001, i tassi di mortalità per varicella come causa principale, aggiustati per età, si sono ridotti del 66%⁶⁰. Tale fenomeno si registra nelle classi di età <50 anni (Figura 21) e, in modo particolare, nei bambini di 1-4 anni (92%), seguiti dai soggetti di 5-9 anni (89%) e da coloro con meno di 1 anno di età (78%). Per gli adolescenti e i giovani adulti, la riduzione è rispettivamente del 75 e del 74%.

Infine, per quanto riguarda i soggetti di età ≥ 50 anni, si registra un trend piuttosto stabile che sembrerebbe essere dovuto ad una misclassificazione della causa di morte che, per questa fascia di età, sembrerebbe essere dovuta all'HZ, in quanto il 99% degli americani di questa età risultano essere già sierologicamente positivi a VVZ.

⁶⁰ Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward J. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2005 Feb 3;352(5):450-8. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/352/5/450>

Figura 21: Tassi di mortalità annua da varicella come causa principale, 1990-2001



Herpes zoster

I dati presenti in letteratura, riguardanti la relazione tra la circolazione del virus selvaggio della varicella e l'incidenza dell'HZ, derivano prevalentemente da lavori condotti in paesi in cui non è presente la vaccinazione. Questi dimostrerebbero che l'esposizione al virus determinerebbe una riduzione dell'incidenza della malattia erpetica⁶¹. Nei soggetti immunocompetenti, infatti, la risposta immunitaria al VVZ sembra che si verifichi attraverso una riattivazione subclinica del virus (*boosting* endogeno) e/o all'esposizione all'infezione da parte del VVZ (*boosting* esogeno)⁶².

⁶¹ Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. Clin Microbiol Infect. 2004 Nov;10(11):954-60.

⁶² Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. J Infect. 2002 May;44(4):211-9.

Quindi, la circolazione del virus selvaggio della varicella, garantirebbe la stimolazione naturale della risposta immune con conseguente protezione verso l'HZ.⁶³

Per quanto riguarda gli effetti della vaccinazione sull'andamento epidemiologico dell'HZ, i dati forniti dalla letteratura sono discordanti.

Gli studi raccolti nella review di Wagenpfeil (2004) evidenziano il potenziale rischio di aumento della malattia erpetica conseguente alla riduzione della circolazione del virus selvaggio dal momento in cui è stata introdotta la vaccinazione, dati che troverebbero conferma in due lavori successivi. Nel primo studio⁶⁴, i risultati di un progetto di sorveglianza attiva (VASP), evidenziano un aumento di HZ nel periodo 2000-2003 nei soggetti giovani adulti, risultato confermato dal lavoro di Yih WK (2005)⁶⁵, nel quale l'incidenza aggiustata per classi di età aumenta del 90% nei 5 anni di sorveglianza (1999-2003).

Questi dati risultano comunque discordanti con quelli riportati nel lavoro di Jumaan AO et al.⁶⁶, nel quale dal 1992 al 2002 la malattia erpetica presenta un andamento fluttuante nel tempo.

Il 26 Maggio 2006, la Food and Drugs Administration⁶⁷ ha approvato l'introduzione sul mercato americano di un vaccino per la prevenzione della riattivazione del VVZ nei soggetti con età ≥ 60 anni. Il target di tale vaccino riguarda solo i soggetti adulti in quanto il 40-50% dei milioni di casi di zoster stimati annualmente in Stati Uniti interessano la fascia dei soggetti con più di 60 anni⁶⁸. Le ragioni teoriche per

⁶³ Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002 Jun 7;20(19-20):2500-7.

⁶⁴ Goldman GS. Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. *Int J Toxicol*. 2005 Jul-Aug;24(4):205-13.

⁶⁵ Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health*. 2005 Jun 16; 5(1):68 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-5-68.pdf>

⁶⁶ Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005 15; 191(12):2002-7. <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v191n12/33867/33867.web.pdf>

⁶⁷ FDA news. Food licenses new vaccine to reduce older americans' risk of shingle. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01378.html>

⁶⁸ Mitka M. FDA approves shingles vaccine: herpes zoster vaccine targets older adults. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):157-8.

l'introduzione di questo vaccino sono legate ai possibili effetti diretti e indiretti della vaccinazione universale contro la varicella⁶⁹.

⁶⁹ **Varicella Vaccine and Shingles. To the Editor:** Dr Steward and colleagues report that the incidence of varicella in the United States decreased following the introduction of vaccination. It is unclear, however, how varicella vaccination will affect the incidence of herpes zoster (HZ). It has been suggested that exposure to varicella can boost specific immunity to varicella zoster virus (VZV) and thus reduce the risk of reactivation. If this is the case, reduction of circulating VZV due to varicella vaccination would increase the overall incidence of HZ; unvaccinated adults would be most at risk. This potential danger was recognized by the Food and Drug Administration at the time the varicella vaccine was licensed, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) were recommended to conduct surveillance of both chickenpox and HZ cases after widespread use of the vaccine.

Mathematical models have suggested that the greater the reduction in the incidence of varicella, the greater the ensuing increase in HZ. Thus, the dramatic decline in incidence observed by Seward et al might lead to a significantly increased incidence of HZ over the next 50 years. The incidence of HZ should eventually decline once the vaccinated cohorts reach old age because the varicella vaccine strain is less likely to reactivate than the wild type strain. Introduction of booster doses of varicella vaccine to prevent HZ may be an interim option. Thus, Seward et al report only half the story: trends in the annual age-specific incidence of HZ should be presented alongside the varicella data to show the full impact of the vaccination program on VZV disease.

Marc Brisson, MSc

W. John Edmunds, PhD

Nigel J. Gay, MSc

Elizabeth Miller, MBBS, MFPHM, FCRPath

**Immunization Division, Public Health Laboratory Service Communicable Disease Surveillance Center
London, England**

In Reply: We agree with Dr Brisson and colleagues that surveillance for HZ is essential for evaluating the impact of the varicella vaccination program. Because the population sizes in the varicella active surveillance sites are not sufficient to monitor age-specific HZ incidence, the CDC has funded 2 other sites—Massachusetts Department of Public Health and Group Health Cooperative (GHC) in Seattle—to conduct population-based varicella and HZ surveillance and monitor age-specific incidence rates. Massachusetts has monitored incidence through a statewide telephone survey since 1998, while GHC is examining its automated medical records since 1992. To date, no increase in HZ is evident in any age group in either site (CDC, unpublished data, 2001). However, continued surveillance is needed to detect any changes in HZ incidence. A decline in VZV transmission resulting from widespread vaccination may affect persons with prior varicella, but is unlikely to affect vaccinated persons whose risk of HZ is much lower. The trigger for reactivation is poorly understood but appears to depend on a decline in cell-mediated immunity. Protection against reactivation may be the result of external boosting (contact with infectious cases), internal boosting (reactivation of the latent virus), or other factors. Brisson et al have modeled the changes in HZ epidemiology following vaccine introduction under different assumptions. Assuming that external boosting is the sole determinant of immunity, there could be an increase in HZ (range, 0%-30%) over the next 5 to 40 years followed by a decrease as immunized individuals replace those infected with wild type VZV. Another theory suggests that VZV reactivates subclinically with resultant boosting of immunity with unknown effect on HZ incidence. Finally, if boosting does not affect the risk of HZ, the disease will decline progressively as the population of vaccinated persons increases. Given the morbidity of HZ, an increase in incidence is of great concern. We are monitoring HZ incidence and will report more detailed findings as soon as they are available. In the meantime, we also await the results of a multicenter trial of a higher-titre formulation of the Oka/Merck vaccine strain virus among persons older than 55 years that may prevent or modify HZ and provide the scientific basis to address vaccination for HZ. Although we hope that varicella vaccination will result in declines in both varicella and HZ over time, protecting the large population of persons already at risk for HZ is a public health priority.

Jane F. Seward, MBBS, MPH

Aisha O. Jumaan, PhD, MPH

Karin Galil, MD, MPH

Melinda Wharton, MD, MPH

Centers for Disease Control and Prevention

Atlanta, Ga

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccine and shingles. *JAMA*. 2002 May 1;287(17):2211; author reply 2211-2

3.2 Germania

I risultati della sorveglianza (aprile 2005-marzo 2006) non sono ancora in grado di stabilire gli effetti dell'impatto dell'introduzione della vaccinazione universale per la varicella (luglio 2004) sull'epidemiologia della malattia⁷⁰.

3.3 Sicilia

La Regione Sicilia con l'avvio della campagna di vaccinazione, che prevede l'immunizzazione dell'80% di tutti i bambini di 2 anni e del 50% degli adolescenti suscettibili di 12 anni, ha previsto, per monitorare l'andamento delle coperture vaccinali, un programma di controllo con raccolta dei dati per via elettronica⁷¹. Il programma contempla anche uno studio di sorveglianza epidemiologica della varicella iniziato nel marzo 2005, attraverso la rete dei PLS.

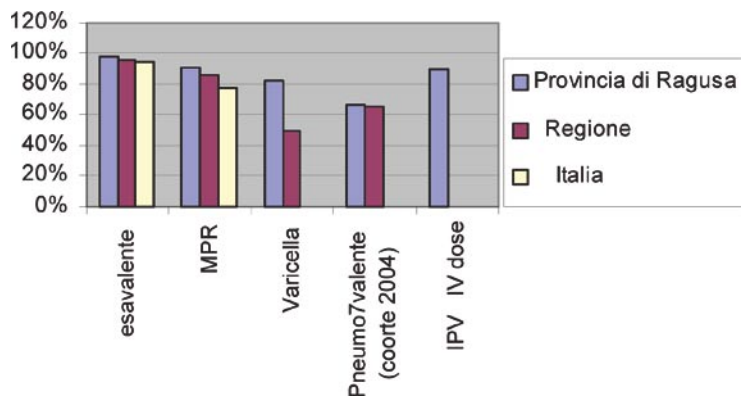
Tutte le ASL della Sicilia hanno avviato la vaccinazione tra gennaio e maggio 2003. Il tasso medio di copertura⁷², nel 2003, è stato del 21% nel gruppo di età di 12-24 mesi (6,2%-54,8%), mentre a dicembre 2004, per la coorte di nascita del 2002, era in media del 34,8% (13,5-68,4%) e, per la coorte nata nel 1992, era del 19,7% (5,6-52,2%). Gli ultimi dati, presentati in occasione del corso "Vaccini e strategie di vaccinazione", svoltosi nel 2006 presso l'Università degli studi di Firenze, mostrano un tasso di copertura del 50% (al 31/12/2005) per quanto riguarda i nuovi nati (Figura 22).

⁷⁰ Zur Sentinel-Surveillance der Varizellen in Deutschland. Erfahrungen nach Ablauf des ersten Jahres. Epidemiologisches Bulletin. 8 September 2006, N°36. http://www.rki.de/cln_011/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/36_06.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/36_06

⁷¹ <http://www.vaccinazionevaricella.it/>

⁷² Ciriminna S. et al. Studio di copertura vaccinale della popolazione pediatrica siciliana a seguito dell'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella. IX Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica. Parma 13-15 Ottobre 2005.

Figura 22: Tassi di copertura dei nuovi nati - Regione Sicilia, 31/12/2005



Capitolo 4

Stakeholder analysis

Le vaccinazioni rappresentano oggi un argomento di notevole interesse da parte di numerosi soggetti che, in modo diverso, contribuiscono nella decisione delle politiche sanitarie.

Come è facilmente intuibile, questi presentano richieste, aspettative e interessi diversi, semplicemente perché hanno un ruolo e un coinvolgimento differente nel rapporto e nella gestione della malattia.

In questa parte riporteremo quindi la raccolta e l'analisi del punto di vista dei soggetti interessati al PSP, considerato che, nel caso del programma relativo all'introduzione della vaccinazione contro la varicella, sono molti e possono essere così raggruppati:

1. operatori della prevenzione (Servizi di igiene pubblica);
2. genitori;
3. PLS;
4. MMG;
5. Ministero della salute;
6. responsabili delle politiche sanitarie regionali;
7. case farmaceutiche;
8. enti previdenziali (Istituto nazionale di previdenza sociale - INPS);
9. datori di lavoro dei genitori.

3.1 Genitori

Un'indagine telefonica condotta in America⁷³ ha indagato le conoscenze e le opinioni sulle malattie prevenibili da vaccino e sui relativi vaccini da parte dei genitori. L'86,9% dei rispondenti (1.600 in tutto) ritiene che le vaccinazioni siano importanti e l'83,6% vaccina i propri figli per prevenirne le malattie. La maggioranza (83,6%) effettuerebbe tutte le vaccinazioni previste anche ad un altro eventuale figlio, mentre il 14,3% eviterebbe almeno una vaccinazione. Quando viene richiesto di specificare la

⁷³ Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):1097-102. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/106/5/1097>

vaccinazione di cui farebbero a meno, il 75,5% (173/229) indica il vaccino contro la varicella, seguito da quello contro l'influenza (17%). Questo dato riflette la percezione da parte dei genitori del grado di pericolosità delle malattie prevenibili da vaccino. Infatti, haemofilus influenzae di tipo B, polio ed epatite B sono considerate malattie molto pericolose; meno gravi pertosse e morbillo e, per ultima, la varicella ritenuta di scarsa pericolosità. In generale, circa 1/3 dei rispondenti ritiene che i bambini andrebbero vaccinati solo per le malattie importanti. Infine, l'84,2% dichiara di aver ricevuto, in modo soddisfacente, informazioni sulle vaccinazioni dal medico.

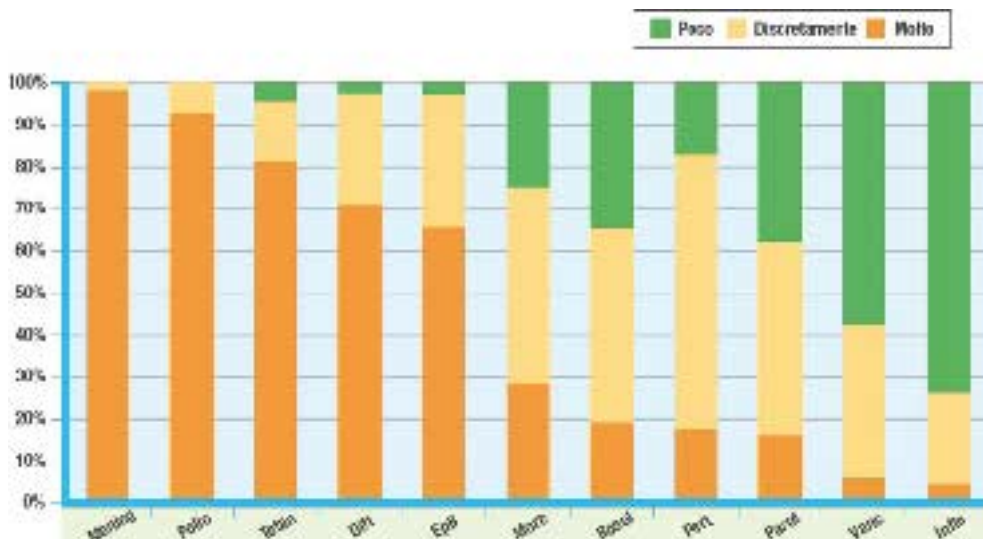
In Italia, l'opinione dei genitori in tema di vaccinazioni⁷⁴ è stata raccolta tramite la somministrazione di un questionario autocompilato composta da una serie di domande a risposta multipla e una a risposta aperta. Nel questionario sono state citate le singole malattie per le quali è disponibile il vaccino. Al questionario hanno risposto 141 genitori. Per quanto riguarda la pericolosità percepita dalle famiglie relativa a ciascuna malattia prevenibile con la vaccinazione (Figura 23), la malattia considerata più temibile è rappresentata dalla meningite; la varicella e l'influenza sono invece considerate poco pericolose, anche se il 20% delle famiglie intervistate ha dichiarato che almeno uno dei figli è stato vaccinato contro la varicella. Anche in questo caso è il medico la maggiore fonte informativa in tema di vaccinazioni, ma, in maggioranza (58,5%), gli intervistati hanno dichiarato di non avere avuto sufficienti informazioni.

Alcuni lavori prendono in esame l'opinione dei genitori esclusivamente sulla vaccinazione contro la varicella. I risultati del lavoro di Taylor JA et al. (2000)⁷⁵ mostrano che i genitori hanno delle riserve sul vaccino contro la varicella. In particolare dalla compilazione di questionari (1997-1998), che prendono in esame le risposte a 10 domande, emerge che la varicella è percepita come una malattia poco pericolosa e che, quindi, non richiede la vaccinazione. A questa considerazione si associa l'opinione che ci sia un ridotto rapporto rischi/benefici, in quanto, anche per vaccini sicuri la percezione del rischio aumenta quando la malattia prevenibile da vaccino viene considerata poco importante. Risulta, infine, che i genitori non sceglierebbero di vaccinare il proprio figlio se il guadagno fosse esclusivamente legato alle ore lavorative perse.

⁷⁴ Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Tozzi AE, Colla L, Moncada M. Conoscenza, attitudine e pratica delle famiglie in tema di vaccinazioni. Rivista di immunologia e allergologia pediatrica. 2005 Agosto; 5: 20-24.

⁷⁵ Taylor JA, Newman RD. Parental attitudes toward varicella vaccination. The Puget Sound Pediatric Research Network. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Mar;154(3):302-6.

Figura 23: Pericolosità percepita per singola malattia



Da un'indagine telefonica⁷⁶, condotta nel 1999 e rivolta ai genitori di bambini di 9 mesi, risulta che, su un totale di 233 genitori rispondenti, l'83% (193) era favorevole alla vaccinazione del figlio contro la varicella. Nel momento in cui vengono fatte presenti le spese relative (\$80), il 59% di loro (113/193) cambia idea e non ritiene più opportuna la vaccinazione, decisione che rimane immutata nel 53% di questi genitori (60/113) anche quando vengono descritte le complicazioni della malattia. In generale, solo il 60% dei genitori è concorde nel vaccinare il proprio figlio alla luce dei costi e delle complicazioni. Gli stessi autori hanno condotto nel 2000 un'ulteriore indagine telefonica per valutare le principali ragioni per le quali i genitori rifiutano la vaccinazione contro la varicella⁷⁷. Dei 178 genitori ai quali è stata offerta la vaccinazione (178/477), il 67% ha deciso di non vaccinare il proprio figlio. Le motivazioni del rifiuto sono principalmente legate alla ridotta frequenza

⁷⁶ De Serres G, Duval B, Boulianne N. Impact of vaccine cost and information about complications of varicella on parental decision regarding varicella vaccine. *Can J Public Health*. 2002 Mar-Apr;93(2):114-6. http://www.immunize.cpha.ca/english/consumer/consrese/pdf/93_2_114-16.pdf#search=%22.%20Impact%20of%20vaccine%20cost%20and%20information%20about%20complications%20of%20varicella%20on%20parental%20decision%20regarding%20varicella%20vaccine%22

⁷⁷ de Courval FP, De Serres G, Duval B. Varicella vaccine: factors influencing uptake. *Can J Public Health*. 2003 Jul-Aug;94(4):268-71

delle complicazioni della malattia (39%), alla scarsa pericolosità delle stesse (32%) o al costo del vaccino (39%). Inoltre, in generale, il 90% dei 477 genitori intervistati considera la varicella una malattia benigna o di moderata pericolosità.

Un'ulteriore indagine⁷⁸, rivolta ai genitori di bambini di 14 mesi, segnala che il 50% dei rispondenti ha poche informazioni sul vaccino contro la varicella. Mentre il 50% pensa che il beneficio legato alla vaccinazione sia la prevenzione della malattia e delle sue complicazioni, solo il 13% vaccinerebbe il proprio figlio per non assentarsi dal lavoro. Un quarto dei genitori intervistati (24%) rispondono che la varicella non è da considerarsi una malattia grave, mentre solo l'8% pensa invece che lo sia.

Il lavoro di Marshall H et al.⁷⁹ riporta quali siano le ragioni per cui i genitori non vaccinano i propri figli contro la varicella. L'indagine telefonica condotta nel giugno 2004 (periodo nel quale la vaccinazione era presente nel calendario vaccinale, ma era ancora completamente a pagamento) evidenzia che le principali ragioni per cui i genitori rifiutano la vaccinazione per i propri figli, escludendo coloro i quali avevano avuto la malattia, sono principalmente dovute alla mancanza di informazione della disponibilità del vaccino (18,7%), della sua assenza nel calendario vaccinale (17,8%) e del relativo costo (13,6%).

Per quanto riguarda la situazione europea, è stata condotta un'indagine telefonica⁸⁰ commissionata dal gruppo European Vaccine Manufacturers (EVM), per determinare la percezione sui vaccini e sulle vaccinazioni da parte della popolazione generale (campione rappresentativo di 1000 soggetti per ciascun paese >18 anni, nel quale vengono individuati 2 sottogruppi: i genitori di bambini di 0-6 anni e i soggetti ≥65 anni) e dei professionisti sanitari (160 soggetti per paese. MMG, PLS, medici igienisti ed infermieri) di 5 paesi europei (Italia, Germania, Spagna, Francia e Inghilterra).

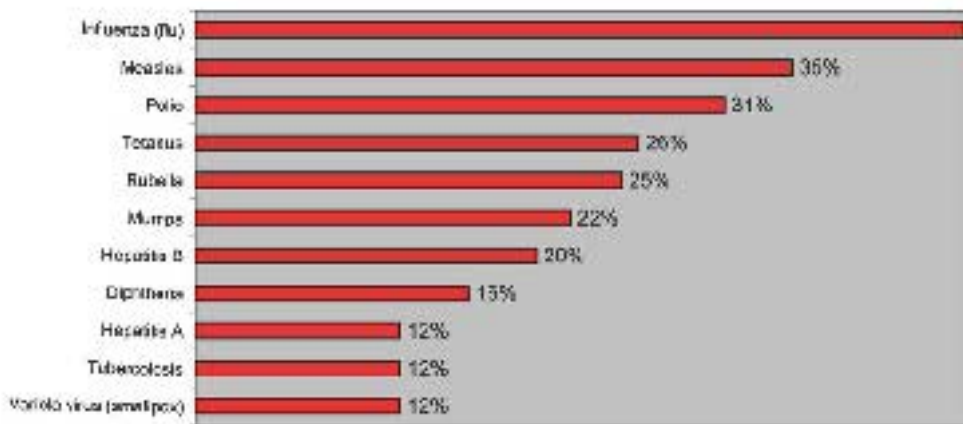
⁷⁸ Niederhauser VP, Baruffi G, Heck R. Parental decision-making for the varicella vaccine. *J Pediatr Health Care.* 2001. 15, 236-243.

⁷⁹ Marshall H, Ryan P, Robertson D. Uptake of varicella vaccine--a cross sectional survey of parental attitudes to nationally recommended but unfunded varicella immunisation. *Vaccine.* 2005 Nov 16;23(46-47):5389-97. Epub 2005 Jun 16.

⁸⁰ EVM. Survey regarding the perception of vaccines and vaccinations. International Summary Report 2004, 26 April. http://www.evm-vaccines.org/pdfs/survey_perceptions.pdf

L'87% della popolazione generale intervistata ritiene che le vaccinazioni siano molto importanti, così come risulta essere positiva l'opinione sui vaccini nell'82% dei casi, mentre per coloro i quali hanno una visione negativa (15%), ciò è legato, tra l'altro, al timore delle reazioni avverse e al fatto che non credono che le vaccinazioni siano utili. Le malattie prevenibili da vaccino che sono maggiormente ricordate (Figura 24) sono l'influenza (45%), il morbillo (35%) e la polio (31%).

Figura 24 : Malattie prevenibili da vaccino ricordate dalla popolazione generale



GP: Q. B.1(a); Base: n= 5023 General Public Respondents
 (weighted data D: n= 1404; E: 689; F: 938; I: 958; UK: 848);
 (unweighted data D: n= 1007; E: 1001; F: 1312; I: 895; UK: 1004)
 mentions >= 12%

	D	E	F	I	UK
Influenza	51%	61%	35%	46%	34%
Measles	35%	19%	33%	29%	53%
Polio	39%	13%	40%	26%	29%
Tetanus	36%	14%	42%	15%	14%
Rubella	26%	12%	25%	16%	40%
Mumps	25%	5%	20%	10%	45%
Hepatitis B	28%	13%	27%	20%	8%
Diphtheria	27%	3%	24%	8%	10%
Hepatitis A	22%	9%	11%	10%	4%
Tuberculosis	7%	7%	26%	5%	17%
Variola virus	14%	9%	10%	14%	10%
					23%

Rosso= Genitori Verde= Adulti

In particolare, gli intervistati, alla richiesta di elencare le vaccinazioni dei bambini, ricordano maggiormente quelle contro difterite-tetano-pertosse-haemofilus influenzae b e polio (84%) e l'anti-MPR (83%), mentre in minor misura quella contro l'epatite B (44%), il meningococco C (42%) e lo pneumococco (24%); non è fatta menzione della varicella che, del resto, non è certamente tra le più ricordate.

Infine, in una ricerca condotta dal Movimento italiano genitori (MOIGE)⁸¹ presentata a New York nel settembre 2006⁸², viene fatto presente che sono state svolte due indagini, a cura della Porter Novelli per la Wyeth, sulla percezione del rischio riguardante la meningite. Sono state condotte in Italia, Spagna, Regno Unito, Francia, Germania e Irlanda: la prima nell'aprile del 2002 (500 coppie nel Regno Unito, altrettante in Italia, 501 in Germania, 502 in Francia e 505 in Spagna) e la seconda nell'aprile del 2004 (500 nel Regno Unito, altrettante in Italia, 501 in Francia, 100 in Irlanda, e 540 in Spagna). Grazie alla Dott.ssa Ciancaleoni, responsabile comunicazione MOIGE, abbiamo avuto i risultati della ricerca svolta nel 2004 confrontati con quelli del 2002. La meningite, fra tutte le malattie prevenibili con un vaccino, è quella che mette più paura ai genitori europei, con gli italiani (94%) e gli spagnoli (95%) in testa, che la giudicano anche la più pericolosa. La pertosse (35%), il morbillo (32%) e la varicella (16%) sono considerate dagli stessi genitori, sempre fra le malattie prevenibili con un vaccino, le meno temute e le meno pericolose (Figura 25).

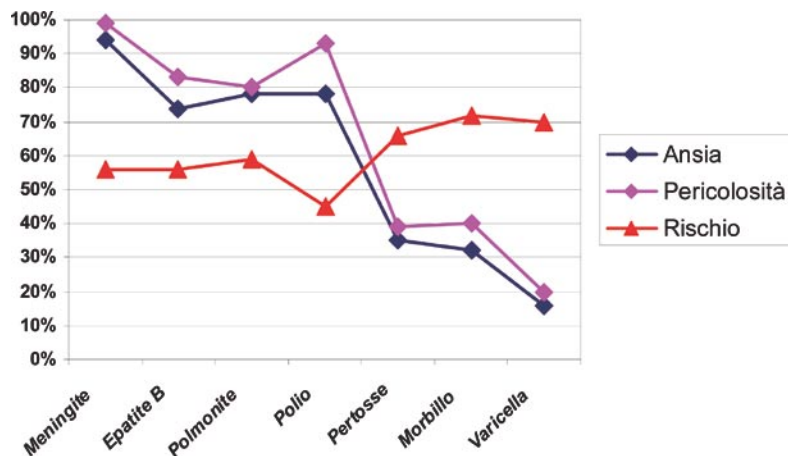
Inoltre, la percezione del rischio di contrarre la malattia varia da paese a paese (56-90%), anche se la meningite viene considerata la terza malattia più ad alto rischio di essere contratta dopo la varicella (70%) e il morbillo (72%) nel Regno Unito e in Francia, mentre in Italia e in Spagna è al quarto posto dopo varicella, morbillo, pertosse e polmonite.

⁸¹ Il MOIGE è completamente autofinanziato grazie all'aiuto degli oltre 30.000 sostenitori; le principali aree dove il MOIGE ha svolto e continua a svolgere la sua attività istituzionale sono le seguenti: televisione e cinema - scuola - prevenzione pedofilia - salute - internet, allo scopo di aiutare ed orientare i genitori nel loro compito educativo. All'interno dell'area salute una sezione è dedicata proprio alla prevenzione della meningite con lo scopo di informare i genitori e diffondere la consapevolezza che la meningite è una malattia potenzialmente mortale e che può colpire chiunque. È prevista anche la diffusione di depliant e manifesti informativi ed è stato istituito un numero verde gratuito, a cui chiedere chiarimenti e un apposito sito internet, che offre anche l'opportunità di contattare gli esperti del MOIGE.

⁸² MOIGE Ricerca sulla prevenzione delle meningiti in Europa. New York, Settembre 2006.

http://www.genitori.it/cgi-bin/download/RICERCA_PREVENZIONE_MENINGITE_EUROPA.doc

Figura 25: Risultati delle differenze sulla percezione delle malattia



3.2 Pediatri di libera scelta, medici di medicina generale e medici igienisti

Nell'indagine europea dell'EVM del 2004 sono riportate anche le opinioni degli operatori sanitari (MMG, PLS, igienisti e infermieri). Il 98% ritiene che le vaccinazioni siano utili; di questi, il 66% collega l'importanza dei vaccini con la prevenzione delle malattie. Per il 91% dei professionisti il calendario vaccinale rappresenta il punto di riferimento per la raccomandazione delle vaccinazioni alla popolazione. Comunque, il 47% crede che dovrebbero essere aggiunte ulteriori vaccinazioni e, in particolar modo, la vaccinazione antipneumococcica (40%) e quella contro la varicella (31%).

Per quanto riguarda quest'ultima, sono i professionisti spagnoli a considerare utile l'eventuale introduzione (65%) a differenza degli italiani, che ritengono più utile l'introduzione della vaccinazione antipneumococcica (31%) e quella antimeningococcica (29%) rispetto a quella contro la varicella (23%; Figura 26).

Nel lavoro di Milledge JT et al. (2003)⁸³ sono riportate le principali opinioni dei MMG americani sul vaccino contro la varicella e sulla malattia. Il 72% dei

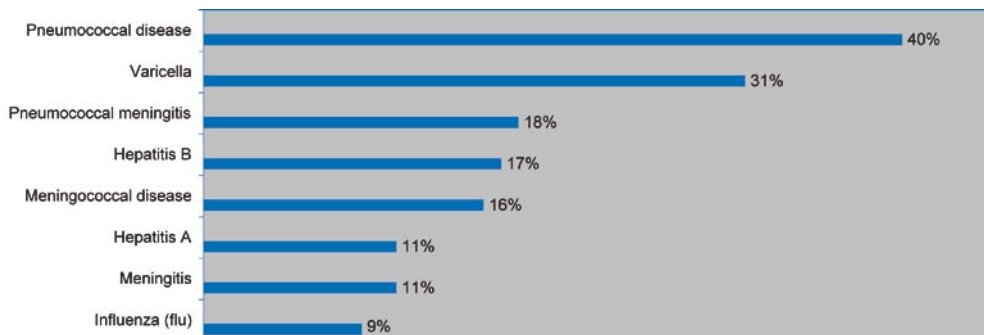
⁸³ Milledge JT, Cooper CD, Woolfenden SR. Barriers to immunization: attitudes of general practitioners to varicella, the disease and its vaccine. *J Paediatric Child Health*. 2003 Jul;39(5):368-7.

rispondenti ad un questionario inviato a 239 MMG ritiene che la vaccinazione dovrebbe essere introdotta nel calendario vaccinale, anche se il 12% ritiene che la varicella sia una malattia autolimitante e che, quindi, non richieda alcuna vaccinazione. Per quanto riguarda le opinioni sugli effetti a lungo termine della vaccinazione universale (aumento del numero dei casi negli adulti, aumento dei casi di HZ), esiste ancora un certo margine di incertezza (26%) e di preoccupazione (16%) da parte dei professionisti.

Infine, ritengono che l'aggiunta di un'ulteriore iniezione (28%) e il costo per le famiglie (77%) sia un deterrente per la mancata vaccinazione.

Nel lavoro di Katz-Sidlow RJ et al. (2003)⁸⁴ si riportano le opinioni dei pediatri genitori di figli di 12 mesi-21 anni appartenenti all'associazione American Academy of Pediatrics (AAP - Associazione americana di pediatria). L'85% (409/481) dei pediatri-genitori raccomanda la vaccinazione per la varicella e, tra coloro i quali avevano un bambino suscettibile, l'88% (256/291) lo aveva vaccinato contro la varicella. La principale ragione per cui, invece, non viene scelta la vaccinazione è legata alla presunta mancanza di immunità a lungo termine da parte del vaccino, seguita dal timore degli effetti collaterali e dall'opinione che si tratti di una malattia benigna.

Figura 26: Vaccini che dovrebbero essere introdotti nel calendario vaccinale



HCP: Q: B9 b/c (c/o): Base: n= 803 Healthcare Professionals (D: n=161; E: n=161; F: n=160; I: n=161; UK: n=160)

⁸⁴ Katz Sidlow RJ, Sidlow R. A look at the pediatrician as parent: experiences with the introduction of varicella vaccine. Clin Pediatr (Phila). 2003 Sep;42(7):635-40.

Commento

Da quanto ampiamente illustrato, risulta che i vaccini sono ritenuti strumenti utili dalla popolazione generale per la prevenzione delle malattie e che il personale sanitario rappresenta la principale fonte di informazione su questo argomento. Allo stesso modo, però, è opinione comune che la varicella non sia una malattia grave e che, quindi, non richieda una vaccinazione specifica. Altro dato interessante che influisce sulle scelte dei genitori nell'effettuazione di questa vaccinazione è rappresentato dai costi che sono percepiti avere un impatto maggiore rispetto ai benefici, dato, questo, sottolineato anche dagli operatori sanitari.

I MMG e i PLS ritengono invece, in generale, utile l'introduzione della vaccinazione contro la varicella, anche se questo dato varia da paese a paese. Risulta anche che coloro i quali raccomandano maggiormente la vaccinazione universale sono fortemente influenzati dalla loro personale esperienza riguardante il numero di complicazioni che si sono presentate durante la loro attività (Milledge JT et al., 2003). Rimangono comunque ancora delle incertezze sull'opinione riguardante l'impatto della vaccinazione sull'epidemiologia dell'HZ; inoltre, gli operatori sanitari individuano come possibile ostacolo da parte dei genitori alla vaccinazione l'aggiunta di un'ulteriore iniezione durante la stessa seduta vaccinale.

È da segnalare, infine, una recente iniziativa condotta nel nostro paese sotto forma di una petizione on-line, su Internet, denominata "Insieme contro la varicella" e organizzata da GuidaGenitori.it⁸⁵ per richiedere alle Regioni italiane la vaccinazione gratuita contro la varicella. Al termine del periodo, sono state raccolte circa 800 adesioni pervenute da tutte le regioni d'Italia. In testa Lombardia e Lazio, rispettivamente con 177 e 166 adesioni, seguite da Piemonte (64), Toscana (58) e Veneto (48).

Dalle domande e dalle relative risposte dei genitori che accedono al forum dedicato alle vaccinazioni, si nota un bisogno di informazioni sulla malattia, in quanto le conoscenze della popolazione su questo argomento sono varie e contrastanti; non si riscontra, però, una percezione di pericolosità della stessa.

⁸⁵ Portale verticale, che si avvale del sostegno della Società Italiana di Pediatria, interamente dedicato ai bisogni e alle necessità delle famiglie italiane con bambini da 0 a 14 anni. All'interno è presente una sezione interamente dedicata alle vaccinazioni <http://www.guidagenitori.it/vaccinazioni>.

Bibliografia

- Arvin AM, Gershon AA. Varicella Zoster Virus. Virology and clinical management. Cambridge University Press, 2000.
- Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Tozzi AE, Colla L, Moncada M. Conoscenza, attitudine e pratica delle famiglie in tema di vaccinazioni. Rivista di immunologia e allergologia pediatrica. 2005 Agosto; 5: 20-24.
- Babcock H. Should Chicken Pox Vaccinations Be Mandated for Public School Enrollment? POM Health Promotion Project May 4, 2002.
- Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, Goertz A, Staginnus U, Vollmar J, Wutzler P. The cost effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. Vaccine. 2003 Mar 7;21(11-12):1256-67.
- Bartolozzi G Aspetti clinici della malattia da VVZ e sue complicanze. Ann Ig 2002;14 (Suppl.6):1-15.
- Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. Arch Dis Child. 2003 Oct;88(10):862-9. <http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/88/10/862>.
- Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. Vaccine. 2002 Jun 7;20(19-20):2500-7.
- Ciancio BC. Research shows that highly potent vaccine reduces the burden of herpes zoster and the incidence of postherpetic neuralgia in older adults. Euro Surveill. 2005 Jun 9;10(6):E050609.4. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050609.asp#4>.
- Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S, Mandolini D, Bella A, Carbonari P, Bruzzone BM, Gabutti G. Monitoraggio della varicella sul territorio. Ann Ig 2002; 14 (Suppl.6):11-19.
- CDC Evaluation of varicella reporting to the national notifiable disease surveillance United States, 1972-1997.MMWR 1999 Jan 29; 48(03):55-58. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056339.htm>.
- CDC Decline in annual incidence of varicella. Selected States, 1990-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Sep 19;52(37):884-5. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5237a2.htm>.

- Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):839-55.
- Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health*. 2005 May-Jun;8(3):209-22.
- D'Ancona FP, Alfonsi V, Ciofi degli Atti M. L'offerta regionale dei vaccini anti-pneumococco-7 valente, anti- meningococco e anti- varicella. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/vaccinazioni/CalendariRegionali.pdf>
- Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):786-92. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/114/3/786>
- de Courval FP, De Serres G, Duval B. Varicella vaccine: factors influencing uptake. *Can J Public Health*. 2003 Jul-Aug;94(4):268-71.
- De Serres G, Duval B, Boulianne N. Impact of vaccine cost and information about complications of varicella on parental decision regarding varicella vaccine. *Can J Public Health*. 2002 Mar-Apr;93(2):114-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?orig_db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&term=De+Serres+G%5Bfirst+author%5D
- Diez-Domingo J. Coste-beneficio de la vacuna de la varicela. *Revision sistematica An Pediatr* 2003; 59(Supl1):54-7.
- Donaldson C, Mugford M, Vale Y. Evidence Based Health Economics: From Effectiveness to Efficiency in Systematic Review. *BMJ Books* 2002.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddard GL, Torrance GW. *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. 2000 Seconda edizione. Il pensiero scientifico editore.
- Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect*. 2002 May; 44(4): 211-9.
- EVM. Survey regarding the perception of vaccines and vaccinations. International Summary Report 2004, 26 April. http://www.evm-vaccines.org/pdfs/survey_perceptions.pdf

- Ferson MJ. Another vaccine, another treadmill? *J Pediatr Child Health*. 1995 Feb;31(1):3-5
- FDA news. Food licenses new vaccine to reduce older americans' risk of shingle. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01378.html>
- Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Lucioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. *Ped Inf Dis J* 1999; 18(5):414-419
- Gabutti G, Penna C, Rossi M, et al. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001;126:433-40.
- Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5): 1097-102.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/106/5/1097>
- Giaquinto C, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Nicolosi A, Cantarutti L. Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (Studio Pedianet). *Ann Ig* 2002; 14 (Suppl.6): 21-27
- Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):340-6.
- Goldman GS. Universal varicella vaccination: efficacy trends and effect on herpes zoster. *Int J Toxicol*. 2005 Jul-Aug;24(4):205-13.
- Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine*. 2005 May 9;23(25):3349-55.
- Goldsmith LJ et al. Economic evaluation across the four faces of prevention: a Canadian perspective. May 2004 http://www.phans.ca/pdfs/Economic_Prevention_Paper_May_2004.pdf
- Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol*. 2005 Jun;33(2):89-95.
- Hanslik T, Boelle PY, Schwarzinger M, Carrat F, Freedberg KA, Valleron AJ, Flahault A. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine*. 2003 Sep 8;21(25-26):3614-22.

- Hsu Hui-Chun, Lin RS, Tung TH, Chen T. Cost- Benefit analysis of routine childhood vaccination against chickenpox in Taiwan: decision from different perspectives. *Vaccine*. 2003 Sep 8;21(25-26):3982-7.
- Katz Sidlow RJ, Sidlow R. A look at the pediatrician as parent: experiences with the introduction of varicella vaccine. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003 Sep;42(7):635-40.
- Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, *et al*. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991;9:643-647.
- Jacobs JR, Meyerhoff AS. Comparative Cost Effectiveness of Varicella, Hepatitis A, and Pneumococcal Coniugate Vaccines. *Prev Med*. 2001 Dec;33(6):63.
- Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. La valutazione economica degli interventi sanitari. Il pensiero scientifico editore. BMJ Publishing Group 1998.
- Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005 15; 191(12):2002-7. <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v191n12/33867/33867.web.pdf>
- Lerman SJ. Why chickenpox called chickenpox?. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981 Feb;20(2):111-2.
- Marshall H, Ryan P, Robertson D. Uptake of varicella vaccine--a cross sectional survey of parental attitudes to nationally recommended but unfunded varicella immunisation. *Vaccine*. 2005 Nov 16;23(46-47):5389-97. Epub 2005 Jun 16.
- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis*. 2000 Aug;182(2):383-90. Epub 2000 Jul 12. <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v182n2/000162/000162.web.pdf>
- Milledge JT, Cooper CD, Woolfenden SR. Barriers to immunization: attitudes of general practitioners to varicella, the disease and its vaccine. *J Paediatric Child Health*. 2003 Jul;39(5):368-7.
- Mitka M. FDA approves shingles vaccine: herpes zoster vaccine targets older adults. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):157-8.

- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward J. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):450-8. <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/352/5/450>
- Pena-Rey I, Perez-Farinos N, Cortes-Garcia M, Amela-Heras C. Cost-effectiveness of varicella vaccination in Spanish adolescents. *Gac Sanit*. 2004 Jul-Aug;18(4):287-94. http://external.doyma.es/prepdf/water.asp?pident_articulo=13064775&pident_usuario=484708&pident_revista=138&fichero=138v18n04a13064775pdf001.pdf&ty=33&accion=L&origen=doyma&web=www.doyma.es&lan=es
- Pinot de Moira A, Tardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Eurosurveillance* 2005 Jan-Mar ; 10(1-3) 43-45.
- Seward JF et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):606-11.
- Skull SA, Wang EEL. Varicella vaccination-a critical review of evidence *Arch Dis Child* 2001, 85:83-90. <http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/85/2/83>
- Rash G, Hellenbrand W. Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Eurosurveillance* 2004 ; 9 (7-9) pag 43 http://www.eurosurveillance.org/eq/2004/03-04/pdf/eq_7_2004_43-43.pdf
- Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: Economic-based decision-making. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5 Suppl):S157-62.
- Taylor JA, Newman RD. Parental attitudes toward varicella vaccination. The Puget Sound Pediatric Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Mar;154(3):302-6.
- Thiry N, Beuteles P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic Evaluation of Varicella Vaccination Programmes A Review of Literature. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(1):13-38.
- Thiry N, Beutels P, Tancredi F, Romano L, Zanetti A, Bonanni P, Gabutti G, Van Damme P. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine*. 2004 Sep 9;22(27-28):3546-62.
- Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Nov;10(11):954-60.

- Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Infect*. 2004 May;10(5):425-30. <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1111/j.14690691.2004.00853.x#search=%22Empirical%20data%20on%20the%20varicella%20situation%20in%20Germany%20for%20vaccination%20decisions.%22>
- Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, *et al*. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-1415.
- Wood MJ. History of Varicella Zoster Virus. *Herpes*. 2000 Oct;7(3):60-65. [http://www.ihmf.org/journal/download/73wood\(60\)vol1760.pdf](http://www.ihmf.org/journal/download/73wood(60)vol1760.pdf)
- Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005 Jun 16; 5(1):68 <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-5-68.pdf>
- Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):797-802. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/294/7/797>

Ringraziamenti

Per la realizzazione di questo Dossier si ringrazia la Dott.ssa Eva Buiatti, responsabile dell'Osservatorio di Epidemiologia dell'ARS Toscana per la sua costante attenzione e il continuo stimolo al lavoro condotto; la Dott.ssa Silvia Fallani, la Sig.ra Maria Rita Maffei, la Sig.ra Vania Sabatini del Centro di Documentazione dell'ARS Toscana per il prezioso aiuto nel contatto con i numerosi autori che, in molti casi, hanno fornito il materiale bibliografico richiesto senza oneri, ampliando talvolta a ulteriore letteratura l'invio.

La Dott.ssa Elena Marchini dell'Osservatorio di Epidemiologia per l'indispensabile aiuto nella traduzione di alcuni testi in lingua tedesca.

La Dott.ssa Angela Bechini e la Dott.ssa Sara Boccalini del Dipartimento di Sanità Pubblica di Firenze per il numeroso materiale bibliografico fornito.

Un particolare ringraziamento al Prof. Paolo Bonanni del Dipartimento di Sanità Pubblica di Firenze per averci fornito il manoscritto del lavoro inedito da lui svolto sul tema del dossier.

Appendice A Schede relative ai 9 studi di valutazione economica del vaccino contro la varicella

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Banz K et al. 2003 (Germania)	Costo-efficacia Costo-benefici	Terzo pagante e società	vaccinazione di massa dei bambini (12-18 mesi) (1) vaccinazione dei bambini + cattura degli adolescenti suscettibili nel primo anno (2) vaccinazione degli adolescenti suscettibili (11-12 anni) (3) vs No vaccinazione	Popolazione: Coorte per anno di nascita ad esclusione dei soggetti >70 anni Durata: 30 anni Copertura: 85% strategia 1, da 10% a 30% durante 5 anni di campagna strategia 3. Moneta: 1999 Euro Tasso di sconto: 5 %	Terzo pagante (Costo-benefici) Bambini: 1,75 (conseguenza del rimborso dei giorni persi dai genitori da parte della cassa malattia) Adolescenti: 1,13 Bambini + adolescenti: 1,70 Società Bambini: 4,12 Adolescenti: 8,44 Bambini + adolescenti: 4,10	La variazione del prezzo del vaccino ha un impatto maggiore sulla strategia 1 e 2 rispetto alla 3 che prevedrebbe un numero inferiore di soggetti da vaccinare. Durante un periodo di 30 anni, ci si aspetterebbe uno spostamento dell'età solo per coperture inferiori al 50% (aumento dei casi negli adolescenti e negli adulti inferiore al 15%). L'analisi condotta dagli autori dimostrerebbe che per coperture superiori al 50% si determinerebbe una riduzione dell'incidenza in tutte le classi di età e non comporterebbe un conseguente spostamento dell'età stessa.	Non viene considerato l'impatto di una eventuale dose booster. Mancanza dei potenziali effetti della vaccinazione sullo sviluppo di casi di zoster e delle sue conseguenze. Viene fatta solo una stima della probabilità di consultare un medico al momento dell'infezione.

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Brisson M et al 2003 (Inghilterra)	Costo - utilità	Sanitario e società	<p>vaccinazione di massa dei bambini (12-15 mesi con MMR) (1)</p> <p>vaccinazione dei bambini + cattura dei soggetti (2-11 anni) suscettibili nel primo anno di campagna vaccinale (2)</p> <p>vaccinazione degli adolescenti suscettibili (3)</p> <p>vs No vaccinazione</p>	<p>Popolazione: stima tramite l'<i>Office National Statistics</i></p> <p>Popolazione Inghilterra e Galles.</p> <p>Durata: 80 anni</p> <p>Copertura: 90% strategia 1, 80% strategia 2, 80% strategia 3</p> <p>Moneta: 2001 Sterlina</p> <p>Tasso di sconto: 3%</p>	<p>Bambini: nell'arco di 80 anni eviterebbero 1,5 milioni di casi di varicella ma si genererebbero 1 milione di casi di zoster extra determinando una perdita complessiva di 54 000 QALYs (3% tasso di sconto). Costo del programma £524 milioni (IC 90% £405m-£644m). Costi medici diretti evitati £147m. Costi risparmiati per la società £266m. La strategia comporta un aumento complessivo della morbilità dovuto nei primi 60 anni ad un aumento di casi di zoster e determina un costo netto per il sistema sanitario (<i>health care provider</i>).</p> <p>Bambini+cattura: Perdita di 67 000 QALY's ed elevato numero di casi di zoster. Costo del programma £698m (90% C.I. £57m-£863m). Costi medici diretti evitati £ 154m. Costo per la società £273m</p> <p>Adolescenti: Riduzione (nell'arco di 80 anni) di 2 milioni di casi di varicella ed un aumento di 0.1 milioni di casi di zoster. QALY's risparmiati 8000. Si stima che il risparmio di £52m di costi medici diretti ma il programma costerebbe £183 m (IC 90% £138m-£240m).</p> <p>La stima del rapporto costi-utilità sarebbe circa di £ 18 000 per QALY guadagnati e tra tutte le strategie prese in considerazione questa risulterebbe economicamente più vantaggiosa per la società.</p> <p>Inoltre rappresenterebbe l'opzione maggiormente costo-efficace per il sistema sanitario e risulterebbe essere più sicura per i minor effetti sull'età dell'insorgenza della malattia e sull'incidenza dello zoster.</p>	<p>Analisi univariata</p> <p>Bambini: il rapporto di costo-utilità varia in rapporto all'efficacia (<i>efficacy</i>) del vaccino, alla durata dell'immunità verso lo zoster dopo l'esposizione al virus selvaggio.</p> <p>Miglior rapporto costo-efficacia per tassi di sconto bassi e lunghi periodi di analisi in quanto la morbilità dello zoster si ridurrebbe dopo i primi 60 anni. La strategia non genera alcun beneficio economico con la variazione di tutti gli altri parametri.</p> <p>Bambini+cattura: il rapporto di costo-utilità varia in rapporto all'efficacia (<i>efficacy</i>) del vaccino, dalla durata dell'immunità verso lo zoster dopo l'esposizione al virus selvaggio.</p> <p>Adolescenti: parametri che hanno un maggior impatto sono il QALY's persi per la varicella e lo zoster ed il tasso di sconto.</p> <p>Analisi multivariata</p> <p>La vaccinazione per i bambini (con o senza programma di cattura), è altamente improbabile che sia costo-efficace.</p> <p>La vaccinazione degli adolescenti è costo efficace sotto molto punti di vista.</p>	<p>Mancanza di dati sui costi indiretti da varicella e zoster.</p> <p>Sottostima dell'impatto complessivo dello zoster nei soggetti di età avanzata e quindi una sovrastima del rapporto costo-efficacia della vaccinazione.</p> <p>Per avere una maggior accuratezza del modello bisognerebbe aver maggiori conoscenze sui meccanismi di sviluppo dello zoster.</p>

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Hanslik T et al 2003 (Francia)	Costo-efficacia	Sanitario e società	<p>vaccinazione degli adolescenti e degli adulti con storia negativa o incerta preceduta dalla ricerca di anticorpi (1)</p> <p>vaccinazione di tutti gli adolescenti con storia negativa o incerta senza ricerca degli anticorpi (2)</p> <p>vs</p> <p>No intervento</p>	<p><u>Popolazione:</u> Ipotetica coorte di soggetti con età 15-45 anni con storia negativa o incerta per varicella</p> <p><u>Durata:</u> Calcolata in base alla durata in vita relativa a ciascuna classe di età</p> <p><u>Copertura:</u> ? <u>Moneta:</u> 2001 Euro <u>Tasso di sconto:</u> 3 %</p>	<p>La ricerca di anticorpi negli adolescenti (15 anni) vs nessun intervento, determina un costo di 335 Euro per caso risparmiato e 55.100 Euro per anno di vita salvato. Quando si aggiungono i costi per le giornate lavorative perse si ha un risparmio per i soggetti <30aa.</p> <p>La vaccinazione senza ricerca anticorpale risulta essere molto poco economicamente favorevole.</p> <p>Nei soggetti negativi o con storia incerta si eviterebbero il 55% dei casi di varicella.</p> <p>Entrambe le strategie dovrebbero ridurre del 49% il rischio di varicella (28%) nella popolazione generale.</p>	<p>Considerando solo i costi diretti nessun parametro presenta una variazione tale da determinare un'inversione dei rapporti di costo-efficacia, determinando un risparmio qualunque età venga presa in considerazione.</p> <p>Quando vengono considerati i costi totali si hanno risultati meno robusti.</p>	<p>Si considera che la vaccinazione determina un'immunità a lungo termine.</p> <p>No impatto della vaccinazione sull'incidenza dello zoster, no effetti benefici della vaccinazione</p>

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Hsu Hui-Chun et al 2003 (Taiwan)	Costo-benefici	Sanitario società e consumers	vaccinazione di massa dei bambini in associazione con MPR vs No vaccinazione	<u>Popolazione:</u> Coorte ipotetica di 300.000 soggetti <u>Durata:</u> ? <u>Copertura:</u> 95% <u>Moneta:</u> New Taiwan Dollar (NTD) <u>Tasso di sconto:</u> 5 %	Sanità: risparmio di NTD 0,34 per ogni dollaro investito Società: risparmio di NTD 2,06 per ogni dollaro investito La stima della <u>disponibilità a pagare (Willingness To Pay)</u> è di NTD 729 che tradotta in termini di benefici dovuti alla vaccinazione è di NTD 220 milioni. Il Valore Attuale Netto del programma (<i>Net Present Value</i> = differenza tra il beneficio complessivo ed il costo totale del programma di vaccinazione), considerando i costi indiretti, è di - NTD 272 milioni.	Il programma risente della variazione del prezzo del vaccino ma non risente dell'efficacia del vaccino stesso se si considerano intervalli plausibili.	Non si considerano gli effetti a lungo termine della vaccinazione sull'immunità e sulle modificazioni della malattia. I risultati sono condizionati dall'ottenere coperture $\geq 95\%$ e dall'effettuare la vaccinazione con MPR. Non sono considerati i potenziali benefici o i costi degli eventuali casi di zoster.

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Pena-Rey I et al 2004 (Spagna)	Costo-efficacia	Sanitario	vaccinazione degli adolescenti suscettibili (13anni) vs No vaccinazione	<u>Popolazione:</u> Coorte dei 426.863 ragazzi che nel 2001 avevano 13aa <u>Durata:</u> 30 anni. <u>Copertura:</u> 95% <u>Moneta:</u> Euro 2002 <u>Tasso di sconto:</u> 3 %	La strategia di vaccinazione considerata eviterebbe 27.278 casi tra gli adolescenti. La prevenzione di ciascun caso costerebbe al sistema sanitario 131 Euro	Il programma risente dalla variazione del tasso di sconto e della percentuale della copertura vaccinale	Non analizzati

Autore	Tipo valutazione economica	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Thiry, N et al 2004 (Belgio)	Costo-efficacia, Costi/benefici, impatto sul budget	<p>vaccinazione obbligatoria di tutti gli adolescenti italiani di 11 anni (1)</p> <p>vaccinazione (raccomandata e gratuita) degli adolescenti suscettibili sulla base dell'anamnesi (2)</p> <p>vaccinazione (raccomandata e gratuita) degli adolescenti suscettibili sulla base di un esame ematico (3)</p> <p>vaccinazione (vaccinazione raccomandata e gratuita) degli adolescenti con esame ematico negativo, condotto su coloro i quali avevano anamnesi negativa o incerta per la varicella (4)</p> <p>vaccinazione (raccomandata ma non gratuita) degli adolescenti con storia negativa o incerta svolta privatamente</p> <p>vs</p> <p>No vaccinazione</p>	<p>Popolazione: Coorte di 43,700 nuovi nati della provincia di Napoli</p> <p>Durata: 100 anni</p> <p>Copertura: 70% (1)</p> <p>Moneta: Euro 2002</p> <p>Tasso di sconto: 3%</p>	<p>Rapporto costi/efficacia</p> <p>In confronto con l'assenza della vaccinazione, la strategia (4) che prevede sia l'anamnesi che l'esame ematico risulta essere l'opzione più efficiente determinando un incremento di costi diretti per infezione evitata di Euro 42-53 ed un incremento di costi diretti per anno di vita guadagnati di Euro 5.058-12.923.</p> <p>La strategia (2) ha un minor rapporto costi/efficacia rispetto alla precedente ma dei costi diretti per infezione evitata più accettabili (Euro 74-93) e determina un costo di Euro 8.929-22.629 per anno di vita guadagnato.</p> <p>Entrambe le strategie determinerebbero un risparmio di > Euro 600.000 per coorte ed un rapporto costi/efficacia di 2,17.</p> <p>La vaccinazione obbligatoria e privata non risulterebbero utili dal punto di vista del sistema sanitario.</p> <p>Costi/benefici e impatto sul budget</p> <p>Per il sistema sanitario il più alto ritorno economico si avrebbe con l'adozione di entrambi i "test" per ogni Euro investito si recupererebbe 0,68 Euro dall'implementazione del programma). Inoltre questa strategia comporterebbe il minor carico sul budget.</p> <p>Includendo i costi indiretti, sia la strategia 2, sia la strategia 4 risultano avere lo stesso rapporto costi/benefici e quindi per ogni Euro speso per queste strategie, la società recupererebbe più di 2 Euro. Comunque, dato che per l'implementazione di entrambi i test è richiesta una maggiore produttività, (dovuta alla presenza dell'esame ematico), il maggior ritorno alla società è dato dall'adozione della sola valutazione anamnestica.</p>	<p>In generale i risultati risentono della variazione del prezzo del vaccino, dal punto di vista del sistema sanitario i risultati risentono della variazione del tasso di sconto, dell'accuratezza dell'anamnesi, della sensibilità e specificità dei test.</p> <p>Dal punto di vista della società, i risultati risentono del numero di giornate lavorative perse, la percentuale di copertura, l'efficacia del vaccino ed i costi dei casi di <i>breakthrough</i> varicella.</p> <p>I parametri che invece non determinano significanti modifiche dei risultati sono: costi dell'attività vaccinatoria, probabilità di encefaliti e costi di sequele a lungo termine, costi per visite presso un medico privato e percentuale di ospedalizzazione da <i>breakthrough</i> varicella, numero di visite per la varicella da virus selvaggio presso medici pubblici/privati</p>	<p>Non considerati la sofferenza ed il dolore dovuti all'infezione ed i metodi utilizzati per valutare i benefici e i salite in termini economici potrebbero non essere adeguati.</p> <p>Non incluso il potenziale impatto della vaccinazione sulla frequenza dello zoster tra i vaccinati.</p> <p>Uso di un modello statico che a differenza di uno dinamico non include gli effetti della immunità di gregge.</p>

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Couderville L et al 2004 (Francia)	Costo-benefici	Sanitario e società	<p>Programma in Italia di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + trattamento dei casi sporadici (1)</p> <p>programma di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + cattura dei bambini di 6 anni durante i primi 5 anni di campagna vaccinale + trattamento dei casi sporadici (2)</p> <p>programma di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + cattura dei bambini di 2-11 anni durante il primo anno di campagna + trattamento dei casi sporadici (3)</p> <p>vs</p> <p>No vaccinazione</p>	<p><u>Popolazione:</u> 100 coorti di uguale numerosità alla nascita</p> <p><u>Durata:</u> 50aa</p> <p><u>Copertura:</u> 90%, 70%, 45%. I programmi di cattura devono coprire il 90% dei soggetti rimasti suscettibili</p> <p><u>Moneta:</u> Euro 2002</p> <p><u>Tasso di sconto:</u> 3 %</p>	<p>Con una copertura del 90% il costo annuale del programma di vaccinazione è di Euro 19,6 milioni, mentre i benefici sarebbero di Euro 23,3 milioni per il sistema sanitario e di Euro 68,5 per la società.</p> <p>In termini di costi-benefici, per coperture elevate, Euro 1 investito nella vaccinazione determina un risparmio di Euro 1,20 per il sistema sanitario mentre per la società Euro 3,50.</p> <p>La copertura vaccinale rappresenta l'elemento cruciale dei benefici economici, il livello di risparmio quindi per il sistema sanitario varia dal 4% per coperture basse al 12 % per coperture elevate.</p> <p>Le strategie di cattura, in aggiunta alla vaccinazione di routine, comportano per la società un modesto guadagno se confrontato con la sola vaccinazione mentre determinerebbero per il sistema sanitario un aumento dei costi che per la cattura dei bambini di 6aa varierebbe tra lo 0,6% e l'1,1% in base alla copertura vaccinale raggiunta, mentre programmi di cattura comporterebbero un aumento dei costi del 3%.</p>	<p>Per la società la riduzione dei costi totali rimane sempre confermata sia con l'implementazione di un programma di vaccinazione di routine sia con un programma di cattura.</p> <p>Per il sistema sanitario esisterebbe una lieve incertezza che la vaccinazione di routine determinerebbe una riduzione dei costi derivanti dall'infezione. Considerando comunque l'impatto positivo della vaccinazione sulla morbidità associata all'infezione, il costo per hanno di vita guadagnato rimarrebbe comunque interessante.</p> <p>Rimane alto il livello di incertezza per il sistema sanitario per quello che riguarda l'impatto economico dei programmi di cattura.</p>	<p>Il modello non prende in considerazione le possibili differenze esistenti tra le regioni italiane sull'implementazione della vaccinazione per la varicella.</p>

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Goldman GS 2005 (USA)	Costo-benefici	? Vengono considerati solo i costi diretti di tipo medico	Vaccinazione universale vs No vaccinazione	<u>Popolazione:</u> Popolazione presente negli Usa nel 2000 <u>Durata:</u> 50 anni <u>Copertura:</u> ? <u>Moneta:</u> Dollari americani <u>Tasso di sconto:</u> ?	La vaccinazione universale determinerebbe un aumento del 42% dei casi di zoster tra i soggetti <50 anni nell'arco di 50aa determinando \$80 milioni di spese mediche extra per anno	Il numero dei casi di zoster dipende se la riattivazione anticorpale è di tipo esogeno o è dovuta ad una nuova periodica esposizione esterna	Non sono analizzati

Autore	Tipo valutazione economica	Punto di vista	Intervento	Base Case	Risultati	Sensitivity analysis	Limiti
Coudeville L et al 2005 (Francia)	Costo efficacia(?)	Terzo pagante e società	Vaccinazione di routine dei bambini + terapia medica dei casi residui Cattura soggetti 2-11 anni Vs No vaccinazione	<u>Popolazione:</u> Popolazione divisa in 100 coorti di uguale numerosità alla nascita <u>Durata:</u> 50 anni <u>Copertura:</u> 90%, 70%, 45% <u>Moneta:</u> Euro 2002 <u>Tasso di sconto:</u> 3%	La vaccinazione, coperture del 90%, determinerebbe un risparmio per la società del 61% per quanto riguarda la Germania e del 60% per quanto riguarda la Francia. Per il terzo pagante il risparmio risulterebbe del 51% per la Germania e del 6.7% per la Francia. Per coperture inferiori la vaccinazione risulta essere sempre vantaggiosa solo per il terzo pagante tedesco. I programmi di cattura determinerebbero per sistema sanitario tedesco un beneficio (5%) ma comporterebbero ulteriori costi per il sistema francese (-5%)	I risultati rimangono sempre vantaggiosi per la società. Anche con l'introduzione del punto di vista del terzo pagante francese la vaccinazione rimane comunque costo efficace.	Si assume che la durata della protezione sia di 20 anni. Non analizzati gli effetti della vaccinazione sullo zoster. Non considerata la possibile sinergia tra il vaccino della varicella e quello per MMR.

Appendice B

Studio di valutazione economica sulla vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti italiani secondo diverse strategie di intervento

Questo lavoro ancora inedito, il cui primo autore è P. Bonanni e che annovera tra i coautori K. Banz, viene segnalato perché relativo alla realtà sanitaria toscana, del tutto pertinente al quesito di questo dossier, e perché, verosimilmente, apparirà sulla letteratura scientifica di lingua inglese. I risultati di questo studio non sono stati considerati nelle conclusioni del dossier, che prende in considerazione solo letteratura scientifica o grigia di accesso pubblico.

Gli autori trovano conferma del vantaggio per la società di questo genere di vaccinazione nell'arco di 30 anni in ognuna delle otto strategie sottoposte al modello matematico. Per quanto riguarda il punto di vista del sistema sanitario, solo tre strategie su otto risultano vantaggiose: quelle effettuate con una sola dose nei nuovi nati associata o meno con il catch up degli adolescenti.

Le strategie che prevedono due dosi nei nuovi nati o solo il catch up degli adolescenti mostrano un bilancio negativo per il sistema sanitario.

Nel momento in cui questo lavoro verrà pubblicato sarà cura degli estensori di questo dossier prenderlo in considerazione all'atto di una delle periodiche revisioni previste.

Appendice C

Acronimi e abbreviazioni principali utilizzati nel testo

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
BCR	Benefit to cost ratio
CBA	Cost/benefit analysis
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	Cost/effectiveness analysis
CUA	Cost/utility analysis
DTP-Hib	Difterite-tetano-pertosse-haemofilus influenzae b
ESEN2	European Sero-Epidemiology Network2
ESPED	Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland
EURODIAB	European Diabetes Study Group
EUVAC.NET	A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Diseases
HZ	Herpes zoster
ISTAT	Istituto nazionale di statistica
LEA	Livelli essenziali di assistenza
MMG	Medici di medicina generale
MPR	Morbillo-parotite-rosolia
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NHS EED	National Health Service - Economic Evaluation Database
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NNDSS	National Notifiable Disease Surveillance System
PLS	Pediatri di libera scelta
PSV	Piano sanitario vaccini
QALY	Quality adjusted life year
SPES	Sorveglianza pediatri sentinella
STIKO	Ständige Impfkommision
VASP	Varicella Active Surveillance Project
VVZ	Virus varicella zoster
WTP	Willingness to pay

Appendice D

Realizzazione del Dossier

Di seguito riportiamo un'analisi delle diverse voci che hanno permesso la stesura di questo Dossier.

Voci	Unità
Recupero testi articoli originali	142 gratuiti +11 a pagamento
Contratto di collaborazione	1 anno a part-time

A queste voci vanno aggiunte quelle relative al tempo-persona di due operatrici dell'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana. La prima del Centro di Documentazione, che ha affiancato e supportato il lavoro degli autori per quanto riguarda il recupero del materiale documentativo; la seconda dell'Osservatorio di Epidemiologia, che ha permesso la traduzione di alcuni testi in lingua tedesca. Infine va aggiunto anche il tempo-persona di uno degli autori non quantificabile, perché solo parzialmente e in maniera intermittente dedicato alla realizzazione del dossier. Tra i costi risparmiati vanno menzionati quelli relativi a 142 articoli liberamente accessibili su Internet o gentilmente inviati da alcune biblioteche o dai rispettivi autori come reprint, nell'ambito di quello scambio culturale ancora vigente nel mondo della ricerca scientifica.

Inoltre, la disponibilità delle moderne tecniche di diffusione dell'informazione consente di evitare la trasmissione cartacea a stampa del dossier, affidando questo compito ai siti internet presso i quali sarà possibile scaricare il testo completo.

Finito di stampare in Firenze
presso la tipografia editrice Polistampa
Marzo 2007

