

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

Dipartimento di Sanità Pubblica

Dottorato di ricerca in Pediatria Clinica e Preventiva

Ciclo XXI

Curriculum prescelto: Sanità Pubblica

Settore disciplinare: MED/42 - Igiene generale e applicata

Valutazione economica della vaccinazione anti-varicella nei bambini e adolescenti italiani secondo differenti strategie di intervento: il peso dei casi ospedalizzati non complicati

Coordinatore del Corso: Prof. **Paolo Antonio Nassi**

Docente guida

Prof. **Paolo Bonanni**

Tutor

Dott.ssa **Antonella Lo Nostro**

Candidata

Dott.ssa **Sara Boccalini**

Anni Accademici

2006-2008

Sommario

1	INTRODUZIONE	4
2	LA VARICELLA E IL VIRUS DELLA VARICELLA ZOSTER (VZV).....	6
2.1	LA VARICELLA E L'HERPES ZOSTER.....	6
2.2	CENNI STORICI	7
2.3	IL VIRUS DELLA VARICELLA-ZOSTER (VZV)	9
2.4	LA VARICELLA	11
2.4.1	<i>Patogenesi e modalità di trasmissione del VZV</i>	11
2.4.2	<i>Decorso clinico</i>	13
2.4.3	<i>Complicazioni correlate alla varicella</i>	14
3	EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA.....	16
3.1	EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA NEL MONDO	16
3.2	EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA NEGLI STATI UNITI	19
3.2.1	<i>Periodo pre-vaccinale</i>	19
3.2.2	<i>La vaccinazione anti-varicella</i>	22
3.2.3	<i>Periodo post-vaccinazione</i>	23
3.3	EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA IN EUROPA	31
3.3.1	<i>Incidenza e sieroprevalenza</i>	31
3.3.2	<i>Ospedalizzazioni e complicazioni correlate alla varicella</i>	32
3.3.3	<i>Decessi per varicella</i>	33
3.4	EPIDEMIOLOGIA DELLA VARICELLA IN ITALIA	34
3.4.1	<i>Incidenza della varicella</i>	34
3.4.2	<i>Sieroprevalenza</i>	39
3.4.3	<i>Ospedalizzazioni per varicella</i>	41
3.4.4	<i>Decessi per varicella</i>	42
3.4.5	<i>Incidenza dell'herpes zoster</i>	42
4	LA PREVENZIONE DELLA VARICELLA.....	43
4.1	LA STORIA DEL VACCINO ANTI-VARICELLA.....	43
4.2	IL VACCINO ANTI-VARICELLA	43
4.2.1	<i>Indicazioni terapeutiche</i>	45
4.2.2	<i>Posologia e modo di somministrazione</i>	45
4.2.3	<i>Conservazione e manipolazione</i>	46
4.3	IMMUNOGENICITÀ DEL VACCINO ANTI-VARICELLA	46
4.4	EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-VARICELLA.....	48
4.5	SICUREZZA DEL VACCINO ANTIVARICELLA	50
4.6	VERE E FALSE CONTROINDICAZIONI ALLA SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO ANTI-VARICELLA.....	52
4.6.1	<i>Gravidanza</i>	53
4.6.2	<i>Effetti indesiderati</i>	54
4.6.3	<i>Trasmissione</i>	56
4.6.4	<i>Somministrazione concomitante con emoderivati</i>	57
4.7	IL VACCINO QUADRIVALENTE MPRV	58
5	IL PIANO NAZIONALE VACCINI 2005-2007	60
5.1	LE RACCOMANDAZIONI PER LA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA IN ITALIA	60
5.2	OMOGENEITÀ DELL'OFFERTA E LA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA NELLE REGIONI ITALIANE.....	65
5.3	CALENDARIO VACCINI DELLA REGIONE TOSCANA	68
6	GLI STUDI DI FARMACO-ECONOMIA	71
6.1	PRINCIPI DI VALUTAZIONE ECONOMICA	71
6.2	LA PROSPETTIVA DELLA SOCIETÀ E DEL "PAGANTE"	73
6.3	COSTI DIRETTI E INDIRETTI NELLE VALUTAZIONI FARMACO-ECONOMICHE	74
6.4	TIPICI DI ANALISI ECONOMICA.....	75
6.4.1	<i>Analisi di minimizzazione dei costi</i>	78
6.4.2	<i>Analisi costo-efficacia</i>	78

6.4.3	<i>Analisi costo-utilità</i>	79
6.4.4	<i>Analisi costi-benefici</i>	80
6.5	IL TASSO DI SCONTO NELL'ANALISI ECONOMICA	81
6.6	ANALISI DELLA SENSIBILITÀ	82
7	GLI STUDI DI FARMACO-ECONOMIA APPLICATI ALLE VACCINAZIONI	84
7.1	GLI STUDI DI FARMACO-ECONOMIA APPLICATI ALLA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA.....	86
8	MOTIVAZIONI E FINALITÀ DELLA RICERCA	98
9	MATERIALI E METODI	99
9.1	IL MODELLO DI SIMULAZIONE EVITA.....	99
9.2	STRATEGIE DI VACCINAZIONE	102
9.3	DATI E ASSUNZIONI.....	103
9.3.1	<i>Dati epidemiologici e clinici</i>	103
9.3.2	<i>Dati della vaccinazione</i>	106
9.3.3	<i>Dati economici</i>	107
9.3.3.1	Costi medici diretti	109
9.3.3.2	Costi indiretti	109
9.4	ANALISI DELLA SENSIBILITÀ	110
10	RISULTATI	112
10.1	RISULTATI DELLO SCENARIO DI BASE PER L'ITALIA	112
10.1.1	<i>Outcomes clinici</i>	112
10.1.2	<i>Outcomes economici</i>	114
10.1.3	<i>Analisi della sensibilità</i>	122
10.1.3.1	Analisi univariata	122
10.1.3.2	Analisi multivariata	123
10.1.4	<i>Risultati suddivisi per Nord, Centro e Sud Italia</i>	124
10.2	RISULTATI DELLE STRATEGIE DI VACCINAZIONE CHE PREVEDONO UNA DOSE DI VACCINO A 12-18 MESI E UNA SECONDA DOSE A 5 ANNI	131
10.2.1	<i>Outcomes clinici</i>	131
10.2.2	<i>Outcomes economici</i>	133
10.2.3	<i>Analisi della sensibilità</i>	137
10.2.3.1	Analisi univariata	137
10.2.3.2	Analisi multivariata	138
10.2.4	<i>Risultati suddivisi per Nord, Centro e Sud Italia</i>	139
11	DISCUSSIONE	147
12	CONCLUSIONI	157
13	BIBLIOGRAFIA	159
14	ALLEGATI	182

1 Introduzione

La varicella è una comune infezione tipica dell'infanzia, causata dal virus varicella-zoster (VZV). Anche se è una patologia prevenibile mediante vaccino, la varicella oggi rappresenta nel nostro Paese l'infezione esantematica più frequentemente notificata, con un numero approssimato di 500.000 casi ogni anno, equivalente ad una corte di nascita, e con un andamento costante negli ultimi 20 anni [SPES][SIMI][Gabutti, 2008]. Generalmente, la varicella è una malattia con esito benigno, in particolare durante l'infanzia, con una percentuale relativamente bassa di complicazioni. Tuttavia, dato l'elevato tasso di morbosità, il numero assoluto di casi di varicella che presentano complicazioni risulta non trascurabile. L'elevata frequenza dei casi di varicella, inoltre, determina anche un significativo numero di casi che necessitano di ricovero ospedaliero, con rilevanti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La *World Health Organization* (WHO) raccomanda l'adozione di programmi universali di vaccinazione anti-varicella in età pediatrica solo quando è possibile raggiungere e mantenere nel tempo un'elevata copertura vaccinale (85-90%). Il rationale di tale scelta si basa sulla constatazione che una bassa copertura vaccinale anti-varicella può determinare uno spostamento dell'età di infezione verso i bambini più grandi e gli adulti, che presentano un maggiore rischio di sviluppare una varicella severa e di andare incontro a complicanze e morte.[WHO, 1998]

In Italia, il vaccino anti-varicella a virus vivo attenuato, derivato dal ceppo Oka, è stato licenziato ed è disponibile dal 1994. Tuttavia, ad oggi, la vaccinazione anti-varicella è raccomandata solo per i gruppi a rischio e gli adolescenti suscettibili, in modo da prevenire i casi di varicella più severi e il possibile slittamento dell'età di infezione. Inoltre, in accordo con le raccomandazioni del WHO, la vaccinazione

universale anti-varicella è stata considerata un'opzione adatta per tutte le regioni italiane che hanno raggiunto almeno una copertura vaccinale per la vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia (MPR) pari allo 85%, considerata un buon indicatore del possibile raggiungimento di coperture vaccinali alte anche per la varicella.[PNV 2005-2007]

Nonostante i risultati favorevoli presentati in alcune valutazioni epidemiologiche [Salmaso, 2002] ed economiche, nei bambini [Coudeville, 2004] o negli adolescenti [Thiry, 2004], la priorità dell'introduzione di un programma di vaccinazione universale anti-varicella in Italia costituisce ancora oggi un argomento di forte interesse e dibattito, incrementato dalla recente disponibilità del vaccino quadrivalente contro il morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV). Quest'ultimo, infatti, può costituire un ottimo strumento per adottare anche in Italia una strategia di vaccinazione universale contro la varicella, permettendo, nello stesso tempo, di raggiungere elevate coperture vaccinali contro questa infezione e di adottare una scheda a due dosi, come previsto dalle ultime raccomandazioni [Marin, 2007].

L'obiettivo di questo studio, pertanto, è di analizzare ulteriormente i possibili effetti epidemiologici, clinici, ed economici derivanti dall'adozione di un programma universale di vaccinazione anti-varicella in Italia, esaminando differenti strategie di vaccinazione per bambini e/o adolescenti, con o senza un programma di recupero dei suscettibili, con una o due dosi di vaccino, effettuando, così, una valutazione farmaco-economica utile per coloro che dovranno decidere se e come introdurre in futuro questo programma di immunizzazione in Italia.

2 La varicella e il virus della varicella zoster (VZV)

2.1 La varicella e l'herpes zoster

Il Virus Varicella Zoster (VZV) è riconosciuto come l'agente eziologico responsabile di due condizioni patologiche diverse: la varicella (o *chickenpox*) e l'herpes zoster (o *shingles*)[Heininger, Lancet 2006][Wood, 2000].

La varicella è una malattia esantematica particolarmente contagiosa, con un tasso di



attacco nei contatti suscettibili che varia tra il 61 e il 100%, ed è caratterizzata dalla comparsa di *rash* e prurito intenso in seguito all'infezione primaria da parte del VZV, soprattutto durante l'infanzia. Inoltre, la comparsa dell'esantema vescicolare è frequentemente accompagnata dall'insorgere di febbre e malessere (Figura 2.1)[Hope-Simpson, 1952][Ross, 1962][Seward, 2004][Asano, 1977][Heininger, Lancet 2006][Wood, 2000].

Figura 2.1. Esantema vescicolare tipico della varicella in un bambino di 8 mesi [Heininger, Lancet 2006].

Nei bambini immunocompetenti la varicella è generalmente un'infezione lieve o moderata; tuttavia, talvolta si possono manifestare serie complicanze, quali il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, le polmoniti, le infezioni batteriche secondarie e anche la morte [Heininger, Lancet 2006].

Dopo l'infezione primaria, il virus persiste nei gangli nervosi sensoriali della radice dorsale, dove stabilisce un'infezione latente nelle cellule neurali. In questa sede il virus si può riattivare anni o decenni più tardi e diffondersi unilateralmente in un

dermatomero, causando la patologia denominata herpes zoster. L'herpes zoster, pertanto, è una malattia meno frequente della varicella, che interessa soprattutto i soggetti in età avanzata o immunodepressi, e i cui sintomi tipici sono dati da un'eruzione vescicolare localizzata e dolorosa che coinvolge un singolo dermatomero (Figura 2.2)[Wood, 2000][Heininger, Lancet 2006].



Figura 2.2. Tipica distribuzione unilaterale toracica dell'herpes zoster con rash a grappoli di vescicole confluenti [Harpaz, 2008].

2.2 *Cenni storici*

I sintomi clinici della varicella e dell'herpes zoster sono conosciuti fin dall'antichità. Il termine "herpes" è stato attribuito ad Ippocrate e deriva dal greco *ερπειν* ("insinuarsi"), il cui significato "avanzare furtivamente" serviva per descrivere in modo appropriato l'andamento del rash vescicolare di quelli che oggi sono riconosciuti come herpes simplex e zoster [Wood, 2000].

Plinio distinse le due patologie, mettendo in evidenza la caratteristica comparsa dell'herpes zoster in una sola parte del tronco. Fu tuttavia Celso che descrisse la distribuzione delle lesioni dell'herpes zoster "... come un serpente e nello stesso modo forma una cintura". Infatti, il termine "zoster" deriva da una parola greca che significa cintura così come *shingles*, che deriva dal termine latino *cingulus* (cintura):

entrambi i termini descrivono bene la distribuzione dermatomericca del *rash* che si diffonde spesso lungo il tronco, partendo dal dorso per arrivare all'addome [Wood, 2000].

L'origine del termine "varicella" presenta, invece, diverse interpretazioni. Secondo Jennings (1890), il termine "varicella" sarebbe il diminutivo della parola latina *varus* che significa brufolo, macchia, e sarebbe stato utilizzato per la prima volta da Vogel nel 1764 [Fagge, 1886] per distinguere l'infezione da VZV dal termine *variola* (vaiolo), anch'esso derivato da *varus*, sebbene le due malattie fossero comunemente considerate forme lievi e severe, rispettivamente, del vaiolo fino a qualche anno più tardi. Secondo Taylor-Robison & Caunt (1972), invece, il termine sarebbe "un diminutivo irregolare di *variola* dal latino *varius* (vario o chiazzato)" [Arvin, 2000].

L'origine del termine inglese "*chickenpox*", invece, non è ben chiara. In un libro di storia della medicina viene attribuito a Giovanni Filippo (Palermo, 1510-1580) la prima descrizione del termine. Più tardi, nel 1600, il medico inglese Richard Morton descrisse la varicella (*chickenpox*) come una forma intermedia del vaiolo (*smallpox*). In ogni modo, il termine sembra essere stato comunemente usato alla fine del 17° secolo e forse "*chicken*" è stato utilizzato nel senso di "*half-hearted*" ovvero mite, moderato, proprio ad indicare una forma lieve di vaiolo (*smallpox*) [Wood, 2000]. Thomas Fuller nel 1730 cercò di fornire una differente origine del termine: "[...] *the name of chickenpox [...] might be so called from the smallness of the specks, which they might fancy looked as tho' a child had been picked with the bills of chickens*" [Fuller, 1730].

Un'ulteriore spiegazione fu formulata da Fagge alla fine del XIX secolo: il termine molto probabilmente fa allusione alla similarità, nelle dimensioni e nel colore, delle lesioni vescicolo-pustolari al "*chicken-pea*" (*Cicer arietinum*), forma più recente del termine inglese *chic-pease*, che deriva dal francese *pois chicche* [Fagge, 1886].

Un'altra ipotesi è che il termine derivi dalla parola *gican* in Old English, che significa 'to itch', ovvero prudere poichè le lesioni creano prurito [Balfour, 1988].

William Heberden sembra essere stato tra i primi medici a distinguere chiaramente le caratteristiche cliniche e il decorso della varicella, che lui chiamava *variolae pusillae*, da quelle del vaiolo [Heberden, 1818]. Egli notò, anche, che coloro che avevano avuto una volta la varicella “*were not capable of having it again*”. Egli descrisse così un tentativo di trasmettere la malattia ad una persona immune: “*I wetted a thread in the most concocted pus-like liquor of the chickenpox; and after making a slight incision, it was confined upon the arm of one who had formerly had it: the little wound healed up immediately and shewed no signs of an infection*” [Heberden, 1818].

2.3 Il virus della varicella-zoster (VZV)

Il Virus varicella-zoster è uno degli otto virus della famiglia degli *Herpesviridae*, responsabili di infezioni sia nell'uomo che nei primati (Tabella 2.1).

Tabella 2.1. Classificazione dei virus appartenenti alla famiglia degli *Herpesviridae*.

HERPESVIRIDAE			
Herpes simplex di tipo 1	HSV 1	<i>Alpha-herpesviridae</i>	- dermoneurotropi - rapida moltiplicazione
Herpes simplex di tipo 2	HSV 2		
Virus Varicella Zoster	VZV		
Virus Citomegalovirus	HCMV	<i>Beta-herpesviridae</i>	- latenza varia (rene, monociti ...) - lenta replicazione
Herpesvirus umano 6	HHV6		
Herpesvirus umano 7	HHV7		
Virus Epstein Barr	EBV	<i>Gamma-herpesviridae</i>	- linfotropi - velocità di replicazione intermedia
Virus 8 della scimmia			

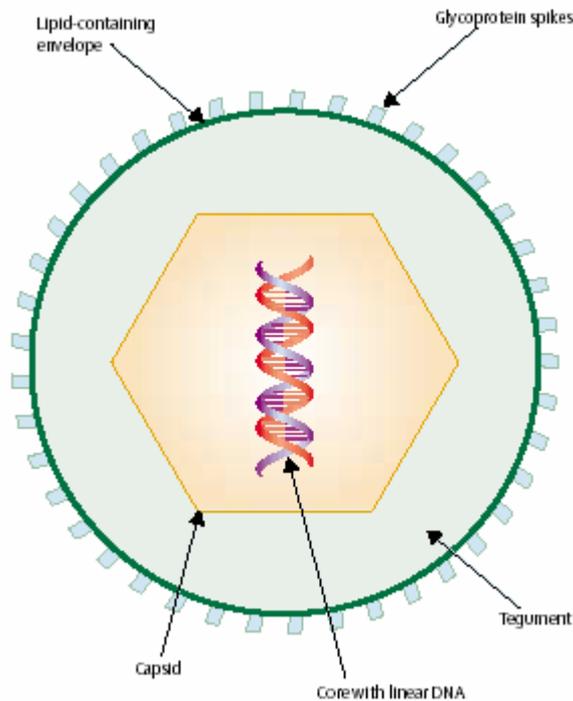


Figura 2.3. Struttura del VZV [Heininger, Lancet 2006].

In particolare, il VZV fa parte della sottofamiglia degli *α -herpesviridae*, ed è un virus a DNA con un genoma costituito da 125.000 paia di basi, che codificano per 70 geni [Davinson, 1986]. Durante la fase litica dell'infezione primaria, questi geni vengono espressi in sequenza, così come avviene per l'herpes simplex virus [Cohrs, 2003]. Questa espressione sequenziale porta alla produzione di proteine ed enzimi precoci non strutturali, e successivamente di proteine strutturali tardive [Cohrs, 2003]. Quest'ultime formano un capside che avvolge il DNA *core*, un tegumento, e un *envelope* contenente lipidi (Figura 2.3) [Davinson, 1991]. Le glicoproteine dell'*envelope* hanno un'importante funzione nella patogenesi del VZV [Grose, 1990]. Dopo aver infettato una cellula, il VZV si replica nel nucleo: qui il DNA viene incorporato in capsidi preformati che lasciano per gemmazione il nucleo a livello della membrana nucleare interna. I virioni primitivi sono così formati nello spazio perinucleare, poi l'*envelope* primario si fonde con la parte più esterna della membrana nucleare e i nucleocapsidi sono rilasciati nel citoplasma.

Successivamente, i virioni sono avvolti nell'apparato del Golgi e, una volta maturi, sono rilasciati nell'ambiente, dopo la fusione della membrana della vescicola con la membrana citoplasmatica della cellula [Mettenleiter, 2004].

Il VZV presenta una piccola variabilità molecolare, tanto che sono stati descritti solo tre genotipi diversi del VZV: il ceppo europeo Dumas e le due forme giapponesi Oka [Davison, 1986][Martin, 1982][Barrett–Muir, 2003][Loparev, 2004][Gomi, 2002].

2.4 La varicella

2.4.1 Patogenesi e modalità di trasmissione del VZV

Il periodo di incubazione della varicella dura generalmente 14-15 giorni, con un intervallo che varia tra 10 e 21 giorni. Il VZV si diffonde attraverso *droplets* e aerosol dal rinofaringe 1-2 giorni prima della comparsa del *rash* cutaneo e dalle lesioni sulla pelle durante i primi 5-7 giorni dopo la comparsa delle vescicole [Kido, 1991][Koropchak, 1991][Sawyer, 1992][Suzuki, 2003]. Questo periodo di trasmissione del VZV si può prolungare per diverse settimane nei soggetti immunocompromessi [Gershon, 2004].

Il virus è capace di entrare nell'ospite suscettibile attraverso la mucosa del tratto respiratorio (dove è molto difficile da individuare per mezzo di colture e PCR) e, quindi, di diffondersi da cellula a cellula, grazie a diverse glicoproteine virali, che agiscono in sinergia per favorire l'adesione alle cellule della mucosa [Gershon, 2004][Gomi, 2002][Koropchak, 1991][Duus, 1996]. Inoltre, queste glicoproteine stimolano la risposta immunitaria dell'ospite [Grose, 1981][Giller, 1989][Bergen, 1991]. Una volta entrato nell'organismo, il VZV si moltiplica nella regione dei linfonodi, prima della comparsa della prima viremia subclinica, che si verifica circa 4-6 giorni dopo l'infezione (Figura 2.4). Durante questa viremia il virus si diffonde

agli organi (come dimostrato negli animali e nella sindrome da varicella fetale) [Sawyer, 1992][Bergen, 1991][Dueland, 1992][Verstraelen, 2003]. Successivamente, il virus si moltiplica ulteriormente nei tessuti reticolo-endoteliali. A seguito di questa proliferazione, si verifica una seconda viremia, circa 14 giorni dopo l'infezione (con un intervallo che varia tra i 10 e 21 giorni), che determina la diffusione del virus alle superfici rinofaringee e alla cute, causando il tipico esantema maculo-papulare-vescicolare. Queste vescicole contengono grandi quantità di virus e costituiscono la più importante via di trasmissione del virus [Koropchak, 1991][Tsolia, 1990][Chen, 2004]. Solo quando le lesioni sulla pelle formano la crosta, il periodo di contagiosità può essere definito concluso.

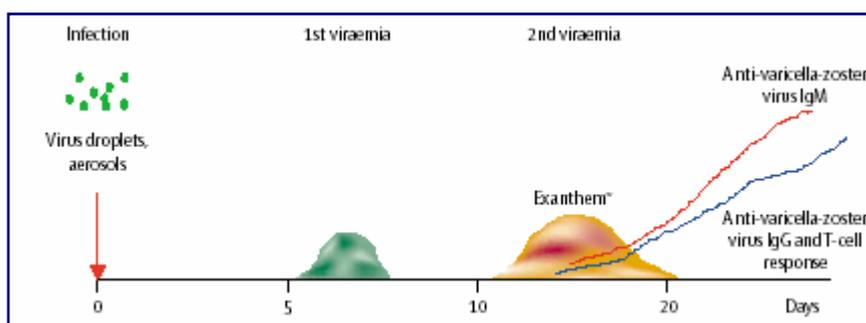


Figura 2.4. Rappresentazione schematica della patogenesi dell'infezione da VZV [Heininger, Lancet 2006].

I ruoli dell'immunità cellulo-mediata e di quella umorale nella protezione contro il virus varicella-zoster non sembrano ancora del tutto chiariti: tuttavia, poiché la diffusione di VZV nell'ospite è esclusivamente intracellulare, l'immunità cellulo-mediata sembra avere un ruolo prevalente rispetto all'immunità umorale [Arvin, 1996][Gershon, 2004].

L'importanza della risposta immunitaria cellulo-mediata nella reazione all'infezione primaria, nella prevenzione di infezioni ricorrenti e nella riattivazione dell'infezione, è stato dimostrato indirettamente dall'aumento della severità del quadro clinico della varicella nei bambini con immunodeficienze cellulari [Feldman, 1975], dall'assenza

di varicella grave in individui con ipogammaglobulinemia [Gershon, 2004], da un aumento del rischio di herpes zoster associato alla disfunzione immunitaria cellulare e al declino della sua funzionalità negli anziani [Hope-Simpson, 1965], da un aumento del rischio di herpes zoster in bambini infettati con VZV in utero o subito dopo la nascita [Guess, 1985][Preblud, 1986][Terada, 1995].

L'immunità umorale, invece, fornisce supporto alla protezione indotta dall'immunità cellulo-mediata, come dimostrato dall'immunizzazione passiva con immunoglobuline specifiche [Chen, 1992].

2.4.2 Decorso clinico

Il quadro clinico tipico della varicella è caratterizzato dall'insorgere di febbre in concomitanza con la comparsa di un esantema vescicolare prurítico (generalmente autolimitante) in varie sedi mucosali, quali le congiuntive, l'orofaringe, il tratto genito-urinario. L'esantema inizia con macule e poi progredisce rapidamente in papule e, infine, in vescicole, prima della formazione delle croste, che avviene entro breve tempo (24-48 ore), e che cadono poi dopo 1-2 settimane. Poiché le vescicole compaiono a gruppi, le eruzioni cutanee si possono trovare in diversi stadi di evoluzione nelle varie parti del corpo. In particolare, le lesioni hanno una diffusione centrale: sono quindi più concentrate sulla faccia e sul tronco che sugli arti. Poiché sono, comunque, ferite superficiali che formano croste, le lesioni possono lasciare piccole cicatrici permanenti o, più frequentemente, segni di ipopigmentazione che possono persistere per diversi mesi [Leung, 2001].

La varicella può provocare comunemente sintomi sistemici quali febbre, mal di testa, malessere e perdita di appetito o difficoltà a mangiare.

I casi secondari trasmessi in famiglia sviluppano sintomi più gravi rispetto ai casi primari [Ross, 1962], mentre i casi di *breakthrough*, ovvero la varicella in persone vaccinate, mostrano sintomi generalmente lievi, con meno di 50 vescicole (rispetto alle 200-400 lesioni tipiche in pazienti con varicella naturale), e un minor rischio di complicazioni [Watson, 1993][Bernstein, 1993][Galil, N Engl J Med 2002].

2.4.3 Complicazioni correlate alla varicella

Le complicazioni della varicella sono spesso causate da virus o batteri. Le più frequenti complicanze sono rappresentate dalle sovrainfezioni batteriche causate per lo più dallo Streptococco β -emolitico del gruppo A o dallo *Staphylococcus aureus* [Bonhoeffer, 2005][Guess, 1986]. Tali infezioni colpiscono generalmente la cute o i tessuti sottostanti.

Le infezioni più invasive (polmonite, artrite, osteomielite, fascite necrotizzante e sepsi) possono mettere seriamente a rischio la vita del paziente [Bonhoeffer, 2005][Guess, 1986][Galil, Pediatr Infect Dis 2002][Tyrrell, 2005]. Le complicanze che colpiscono il sistema nervoso centrale variano dall'atassia cerebellare (1 su 4000 casi) [Guess, 1986] a manifestazioni più gravi quali meningoencefaliti, meningiti e vasculiti dei grandi e piccoli vasi. Le vasculiti dei vasi intracranici possono causare ictus, più frequentemente nei bambini [Askalan, 2001]. Tuttavia, poiché questi ictus compaiono diversi mesi dopo la malattia, spesso non sono riconosciuti come complicanza della varicella. Altre complicazioni che possono determinare un esito fatale sono la polmonite e le emorragie [Meyer, 2000][Guess, 1986][Choo, 1995]. Inoltre, la disidratazione e la difficoltà ad alimentarsi causate dalla varicella possono a volte portare all'ospedalizzazione del malato [Bonhoeffer, 2005].

In particolare, la varicella è una malattia grave soprattutto nei soggetti immunocompromessi, in cui è altissimo il rischio che il virus si dissemini nell'organismo, che le lesioni cutanee persistano per molte settimane, che le vescicole si allarghino e diventino emorragiche, che si sviluppi una polmonite o una CID (coagulazione intravascolare disseminata)[Feldman, 1975].

Infine, la sindrome della varicella congenita colpisce lo 0,4-2,0% dei bambini nati da madri che hanno contratto l'infezione primaria da VZV nelle prime 20 settimane di gestazione [Harger, 2002][Enders, 1994]. Tuttavia, in letteratura, sono stati riportati casi di infezione fino alla 28esima settimana di gestazione [Tan, 2006]. Il caratteristico quadro clinico di questa sindrome è costituito da estese ferite cutanee, arti ipoplastici, ritardo nella crescita, corioretinite, cataratta e altre malformazioni oculistiche e cerebrali [LaForet, 1947]. L'incidenza della varicella durante la gravidanza varia a seconda della suscettibilità della donna in gestazione e dell'esposizione al virus. Secondo dati raccolti nel Regno Unito [Fairley, 1996], l'incidenza della varicella congenita in una popolazione compresa tra 15-44 anni è di 2-3 casi su 100.000 gravidanze [Enders, 2000]. L'infezione intrauterina da VZV nei bambini che non ricevono gli anticorpi dalla madre può causare gravi conseguenze. Questi neonati presentano, infatti, un maggior rischio di sviluppare malattie in forme gravi o addirittura fatali se il *rash* cutaneo della madre si sviluppa tra i 5 giorni prima o i 2 giorni dopo il parto. La terapia consiste nel somministrare immunoglobuline alla nascita: in questi casi la morte è rara, ma la possibilità di sviluppare un quadro clinico grave rimane del 50% [Miller, 1989].

3 **Epidemiologia della varicella**

3.1 Epidemiologia della varicella nel mondo

In generale, l'epidemiologia della varicella è fortemente influenzata dalla variabile clima [Wharton, 1996][Lee, 1998][Seward, 2000]: nella maggior parte dei climi temperati, più del 90% delle persone si infettano con il VZV prima dell'adolescenza [Heininger, 2001][Wutzler, 2002][Kilgore, 2003][Kudesia, 2002], mentre, nei climi tropicali, l'infezione avviene generalmente più avanti negli anni, tanto che gli adulti risultano più suscettibili dei bambini [Lee, 1998][Seward, 2000][Mandal, 1998][Ooi, 1992]. L'epidemiologia della varicella, inoltre, può essere messa in relazione con le differenze per fattori quali la densità di popolazione, il rischio di esposizione, la trasmissibilità di un virus termosensibile come il VZV, l'umidità, l'ambiente, i fattori sociali e anche con l'interazione tra tutti questi.

La varicella presenta una spiccata stagionalità, con picchi di massima incidenza nei mesi più freddi e secchi, durante l'inverno o la primavera [Lee, 1998][Bramley, 2000][Deguen, 1998][Iyun, 1986][Tobias, 1998].

Nei climi temperati l'incidenza della varicella varia, sul totale della popolazione, in un intervallo compreso tra 13 e 16 casi per 1.000 persone per anno [Gershon, 2004][Boelle, 2002][Choo, 1995], con sostanziali variazioni di anno in anno [Wharton, 1996][Brisson, 2001][Bramley, 2000]. Generalmente, le epidemie di varicella si verificano a intervalli di 2-5 anni [Bramley, 2000][Deguen, 1998][Tobias, 1998].

La varicella è una infezione tipica dell'infanzia, con la massima incidenza nei bambini di età compresa tra 1 e 9 anni [Hope-Simpson, 1952][Wharton, 1996][Seward, 2000][Bramley, 2000][Guess, 1986][Fairley, 1996][Finger,

1994][Gabutti, 2001][Ross, 2000][Socan, 2001][Yawn, 1997]. Nell'ultima decade, però, è stato osservato uno spostamento nell'età di massima incidenza della varicella: il picco delle infezioni, infatti, si è concentrato in un'età più giovane (sotto i 5 anni), probabilmente per la maggiore frequenza degli asili nido da parte dei bambini [Wharton, 1996][Ross, 2000][Hurwitz, 1991].

Altri elementi possono influenzare l'epidemiologia della varicella quali il sesso (non sono state riscontrate significative differenze nella sieroprevalenza tra maschi e femmine), il numero di fratelli e/o sorelle presenti in famiglia (la suscettibilità è ridotta nei bambini con molti fratelli e/o sorelle) e la razza (negli Stati Uniti, ad esempio, gli adolescenti afroamericani sono risultati più suscettibili rispetto ai loro coetanei appartenenti ad altre etnie) [Heininger, 2001][Kilgore, 2003][Jerant, 1998].

L'età avanzata e la compromissione del sistema immunitario sono i due fattori di rischio più importanti associati alla gravità della varicella e all'esito fatale della stessa. Inoltre, la varicella nelle donne in gravidanza risulta avere un decorso molto più grave che in quelle non in gravidanza.

Nei paesi sviluppati il tasso grezzo di mortalità per varicella varia da 0,3 a 0,5 decessi per milione di abitanti mentre la letalità risulta pari a 2-4 decessi ogni 100.000 casi di varicella [Brisson, 2001][Meyer, 2000][Bramley, 2000][Fairley, 1996][Boelle, 2002][Chant, 1998][Rawson, 2001]. Il maggior rischio di morte per varicella è stato rilevato nelle età estreme della vita: negli adulti il rischio di morte risulta 23-29 volte più alto e nei neonati 4 volte superiore rispetto a quello riscontrato nei bambini, per i quali la letalità risulta di circa 1 decesso ogni 100.000 casi [Brisson, 2001][Meyer, 2000][Fairley, 1996][Boelle, 2002].

I tassi grezzi di ospedalizzazione per varicella nei paesi sviluppati variano da circa 2 a 6 casi ospedalizzati ogni 100.000 abitanti [Bramley, 2000][Fairley, 1996][Boelle, 2002][Chant, 1998][Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002][Ratner, 2002]. La maggior parte

dei soggetti ospedalizzati per varicella (56-67%) sono bambini, che, d'altra parte, costituiscono il 90% dei casi di varicella [Gershon, 2004][Wharton, 1996][Bramley, 2000]. Per tutte le età, i tassi di ospedalizzazione, ogni mille casi di varicella, variano da 2,2 a 4,7 negli studi nazionali, svolti principalmente in Francia, negli USA e nel Regno Unito [Brisson, 2001][Boelle, 2002][Galil, *Pediatr Infect Dis* 2002][Ratner, 2002]. Tuttavia, la variabilità nei sistemi di sorveglianza adottati, nell'assistenza sanitaria fornita e nella completezza degli accertamenti diagnostici può influire notevolmente sulle differenze riscontrate. Così come il rischio di morte per varicella, anche il rischio di ricovero per varicella risulta maggiore per i neonati e gli adulti, piuttosto che per i bambini [Wharton, 1996][Guess, 1986][Fairley, 1996][Boelle, 2002][Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002].

Sebbene la varicella abbia, in genere, un decorso clinico molto più grave nei soggetti immunocompromessi (la mortalità risultava circa del 7% nei bambini con leucemia linfatica acuta prima della disponibilità delle immunoglobuline specifiche e degli antivirali) [Feldman, 1975], molti casi severi e decessi sono stati riscontrati anche negli individui sani [Meyer, 2000]. In Francia, per esempio, il 70% delle morti causate dalla varicella tra il 1990 e il 1997 ha colpito pazienti che non presentavano alcuna co-morbilità per patologie mediche ad alto rischio, quali HIV/AIDS, leucemia e altre forme maligne, malattie ematopoietiche e immunodeficienze [Boelle, 2002]. Allo stesso modo, negli USA, tra il 1970 e il 1994, all'89% dei bambini e al 75% degli adulti morti per varicella non è stata diagnosticata nessuna altra patologia [Meyer, 2000]. Infine, quasi il 90% dei pazienti ospedalizzati per varicella vengono descritti, nelle cartelle cliniche, come sani o immunocompetenti [Bonhoeffer, 2005][Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002].

I dati sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni nei paesi in via di sviluppo e nei paesi dei climi tropicali sono, ad oggi, molto scarsi. L'età avanzata di acquisizione

dell'infezione e la gravità della malattia negli adulti nei paesi tropicali potrebbero spiegare l'aumento di morbilità e mortalità della varicella e delle sue complicazioni (come la sindrome della varicella congenita) in queste regioni [Terada, 1996][Poulsen, 2005][Welgama, 2003].

3.2 Epidemiologia della varicella negli Stati Uniti

L'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella negli Stati Uniti nel 1995 costituisce un ottimo esempio di come l'adozione di un esteso programma di immunizzazione possa notevolmente modificare l'epidemiologia dell'infezione da VZV.

3.2.1 Periodo pre-vaccinale

Negli Stati Uniti, prima dell'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella avvenuta nel 1995, l'infezione da VZV era tipica dell'infanzia, con picchi di massima incidenza in primavera e un'incidenza media di 15-16 casi ogni 1.000 abitanti. Sulla base dei dati del *National Health Interview Survey* (NHIS), nel periodo 1980-1990, sono stati stimati una media di 4 milioni di casi all'anno, con un tasso annuo di incidenza pari a 15 casi ogni 1.000 abitanti [Wharton, 1996]. Al momento dell'introduzione del vaccino nel 1995, la varicella non era una malattia con obbligo di notifica, pertanto le informazioni epidemiologiche disponibili su di essa erano piuttosto limitate.

Dai dati ricavati dal NHIS e da alcuni studi effettuati [Wharton, 1996][Finger, 1994][Yawn, 1997], è stato stimato che, nel decennio 1980-1990, il 33% dei casi di varicella riguardava bambini in età pre-scolare (12 mesi – 4 anni), e il 44% bambini in età scolare (5-9 anni), con un'incidenza annuale nelle due coorti, rispettivamente,

di 82,8 e 91,1 casi per 1.000 bambini. Pressappoco il 90-92% di tutti i casi di varicella era segnalato in soggetti di età inferiore ai 15 anni mentre solo in rari casi l'infezione era riscontrata in individui ultracinquantenni. Tuttavia, secondo Finger et al. e Yawn et al., nei periodi 1990-1992 e 1994-1995, rispettivamente, la varicella risultava acquisita in giovanissima età con un'incidenza superiore nei bambini in età prescolare rispetto ai bambini di età scolare [Finger, 1994][Yawn, 1997]. A conferma di ciò, dai dati nazionali di sieroprevalenza, nel periodo 1988-1994, il 95,5% degli adulti tra i 20 e 29 anni, il 98,9% tra 30 e 39 anni e >99,6% delle persone ultraquarantenni risultava immune al VZV [Kilgore, 2003].

La valutazione delle ospedalizzazioni correlate alla varicella varia a seconda del periodo studiato, della sorgente dei dati utilizzata e della definizione di “ospedalizzazione dovuta a varicella” [Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002][Ratner, 2002][Davis, 2004][Zhou, 2005]. La stima è, ovviamente, più alta se la varicella è considerata non solo come causa primaria ma anche secondaria di ricovero. Tra il 1988 e il 1995, la media annua di ospedalizzazioni attribuibili alla varicella negli USA è stata di 10.632 casi (con un intervallo di 8.198-16.586 casi) [Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002]. Tra il 1993 e il 1995, secondo un altro studio [Davis, 2004], questo numero è salito a 15.073 casi, anche se nel periodo di riferimento poteva essere incluso un anno epidemico. In ogni modo, il tasso di ospedalizzazione per varicella nel 1988-1995 è variato tra 2,3 e 6,0 casi per 100.000 abitanti e questo valore sale a 5,0-7,0 casi per 100.000 abitanti se vengono inclusi tutti i codici di dimissione ospedaliera correlati alla varicella [Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002][Ratner, 2002][Davis, 2004][Zhou, 2005]. In particolare, l'89% dei soggetti ospedalizzati per varicella non risultava immunocompromesso o sottoposto a trattamenti immunodepressori [Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002]. Il 43-44% dei soggetti ospedalizzati erano bambini con età ≤ 4 anni e il 32%-33% persone ≥ 20 anni

[Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002][Davis, 2004], ovvero le categorie per le quali il tasso di complicanze correlate alla varicella risulta sostanzialmente superiore. Gli adulti ≥ 20 anni e i bambini < 1 anno risultavano avere un rischio di ospedalizzazione, rispettivamente, 13 e 6 volte superiore a quello riscontrato nei bambini di 5-9 anni [Galil, *Pediatr Infect Dis J* 2002]. Le infezioni della pelle e dei tessuti molli (specialmente le infezioni invasive da streptococco del gruppo A), le polmoniti, le disidratazioni e le encefaliti sono state le complicanze più comuni che hanno richiesto il ricovero ospedaliero. Inoltre, nel 1980 è stata scoperta un'associazione tra la Sindrome di Reye e l'uso di aspirina durante la varicella e/o sindrome influenzale: da allora, la Sindrome di Reye, che prima era considerata una comune complicanza della varicella, è divenuta rara [Hurwitz, 1985][Remington, 1986][Belay, 1999].

Nel periodo 1970-1994, sono stati notificati in media 105 morti, la cui causa principale era la varicella, con un tasso di mortalità pari a 0,4 morti per 1 milione di persone. Tuttavia, la distribuzione per età delle morti per varicella è cambiata nel tempo: mentre nel 1970-1974, l'80% delle persone morte per varicella aveva un'età inferiore ai 20 anni, nel 1970-1994 tale percentuale è scesa al 46%. Tra il 1970 e il 1994, il tasso di letalità per varicella per tutte le età era di 2,0-3,6 decessi per 100.000 casi, con i valori più alti per i neonati e gli adulti sopra i 20 anni [Meyer, 2000]. Benché la letalità si è ridotta notevolmente durante questo periodo, tra il 1990 e il 1994 il rischio di morire per varicella era ancora 25 volte superiore negli adulti rispetto ai bambini di 12 mesi-4 anni (letalità pari a 21,3 e 0,8 per 100.000 casi, rispettivamente). In particolare, nello stesso periodo, l'89% dei decessi per varicella tra i bambini e il 75% tra gli adulti hanno coinvolto persone immunocompetenti. Le più comuni complicazioni segnalate tra le persone morte per varicella sono state polmonite, complicazioni al sistema nervoso centrale (incluse le encefaliti), infezioni secondarie e condizioni emorragiche. In una recente analisi, è stato riconsiderato il

ruolo della varicella, non solo come fattore determinante la morte ma anche come fattore favorente [Nguyen, 2005]. Tra il 1990 e il 1994, la diagnosi di varicella è stata posta su una media di 145 certificati di morte all'anno (in 105 come causa determinante, in 40 come concausa) con un tasso complessivo annuale di mortalità pari a 0,6 morti per 1.000.000 abitanti.

3.2.2 La vaccinazione anti-varicella

Nel 1995 un vaccino vivo attenuato contro il VZV è stato registrato negli Stati Uniti per la prevenzione della varicella in bambini sani ≥ 12 mesi, adolescenti, e adulti. Le linee guida dell'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* [CDC, MMWR 1996;45:1-36] raccomandavano la vaccinazione universale per i bambini di 12-18 mesi, un programma di recupero dei bambini suscettibili di 19 mesi-12 anni, e la vaccinazione delle persone suscettibili a stretto contatto con persone ad alto rischio di sviluppare complicazioni severe (per esempio, il personale sanitario e i familiari di persone immunocompromesse). Le raccomandazioni prevedevano la somministrazione di una dose di vaccino anti-varicella nei bambini di 12 mesi-12 anni e 2 dosi, distanziate di 4-8 settimane, nei bambini ≥ 13 anni. Nel 1999 l'ACIP ha aggiornato tali raccomandazioni [CDC, MMWR 1999;48:1-5]: la vaccinazione anti-varicella è stata inclusa tra i requisiti per l'ammissione agli asili e alle scuole, è stato esteso l'uso del vaccino dopo l'esposizione o per il controllo delle epidemie, per i bambini infetti da HIV, per gli adolescenti e gli adulti ad alto rischio di esposizione o trasmissione.

3.2.3 Periodo post-vaccinazione

Nel periodo 1997-2005, negli Stati Uniti, a seguito dell'introduzione della vaccinazione universale, la copertura vaccinale nazionale per i bambini di età compresa tra 19 e 35 mesi è passata dal 27% all'88%, senza distinzioni etniche [Luman, 2006]. Nel 2005 la copertura vaccinale per varicella variava dal 69% al 96% tra i vari stati degli Stati Uniti [CDC, MMWR 2006;55:988-93]. Anche se i dati nazionali sulla sorveglianza hanno continuato ad essere limitati, i dati sulla sorveglianza passiva di alcuni stati hanno dimostrato un declino nell'incidenza della varicella. In particolare, in quattro Stati (Illinois, Michigan, Texas, e West Virginia) l'incidenza della varicella, nel 2004, è scesa del 53%-88% rispetto al periodo 1990-1994, con una copertura vaccinale dell'82-88% per i bambini di 19-35 mesi [CDC, MMWR 2003;52(37):884-5]. Tra il 2003 e il 2005, è stato notificato un aumento dei casi in Illinois e, soprattutto, in Texas (56%), mentre il numero dei casi è rimasto stabile in Michigan ed è diminuito lievemente in West Virginia (Figura 3.1).

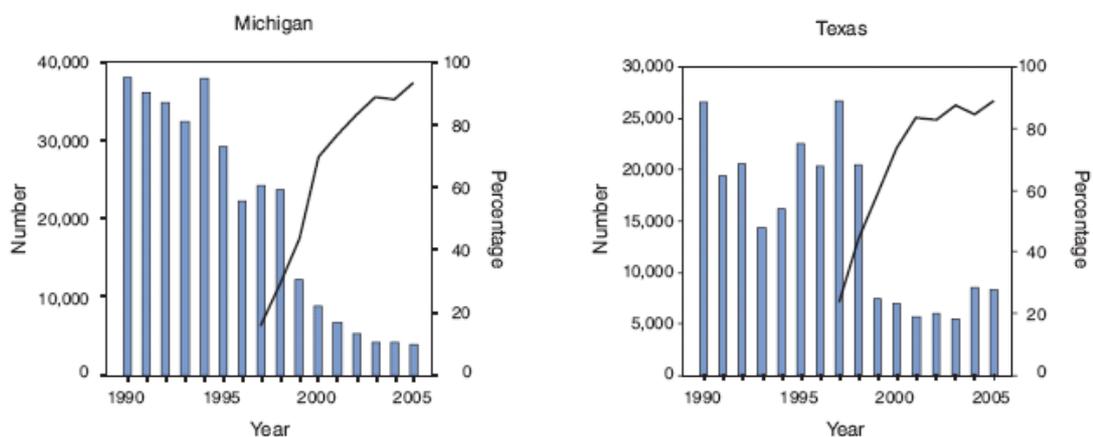


Figura 3.1. Numero di casi di varicella e percentuale di copertura vaccinale nei bambini tra i 19 e i 35 mesi, in Michigan e Texas, rispettivamente, nel periodo 1990-2005 [Marin, 2007].

Nel 1995, in concomitanza con l'inizio della campagna di vaccinazione, il CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ha istituito un programma di

sorveglianza attiva in tre comunità (Antelope Valley, California; Travis County, Texas; West Philadelphia, Pennsylvania), in collaborazione con lo stato e gli enti sanitari locali, per monitorare l'andamento della varicella dopo l'introduzione dello specifico programma di immunizzazione. Dal 2000, la copertura vaccinale nei bambini di 19-35 mesi, in queste tre comunità, ha raggiunto il 74%-84%, con un declino nei casi totali notificati di varicella pari al 71%-84% [Seward, 2002], soprattutto per i bambini di 12 mesi-4 anni (83%-90%). In ogni modo, il declino dell'incidenza ha coinvolto tutte le fasce di età, dimostrando così l'effetto *herd immunity* della vaccinazione anti-varicella. Dal 2005, la copertura vaccinale in Antelope Valley e West Philadelphia ha raggiunto il 90%, con una riduzione dell'incidenza del 90% e del 91%, rispettivamente [Guris, 2008]. Nel periodo 1996-2005, con l'incremento della copertura vaccinale, la proporzione di persone con varicella che sono state vaccinate è aumentata dal 2% al 56%. Nel periodo 1995-2004, il picco di massima incidenza nelle aree di sorveglianza attiva si è spostata dai bambini di 3-6 anni ai bambini di 9-11 anni.

Dopo l'introduzione della vaccinazione nel 1995, anche il numero e il tasso di ospedalizzazioni annue per varicella è diminuito: in uno studio condotto su un campione rappresentativo della realtà nazionale statunitense è stato stimato un calo delle ospedalizzazioni per varicella del 75% nel periodo 1993-2001 [Davis, 2004]. Zhou et al. hanno stimato un declino nel tasso annuale di ospedalizzazione per varicella pari all'88% durante il periodo 1994-2002 (Figura 3.2) [Zhou, 2005].

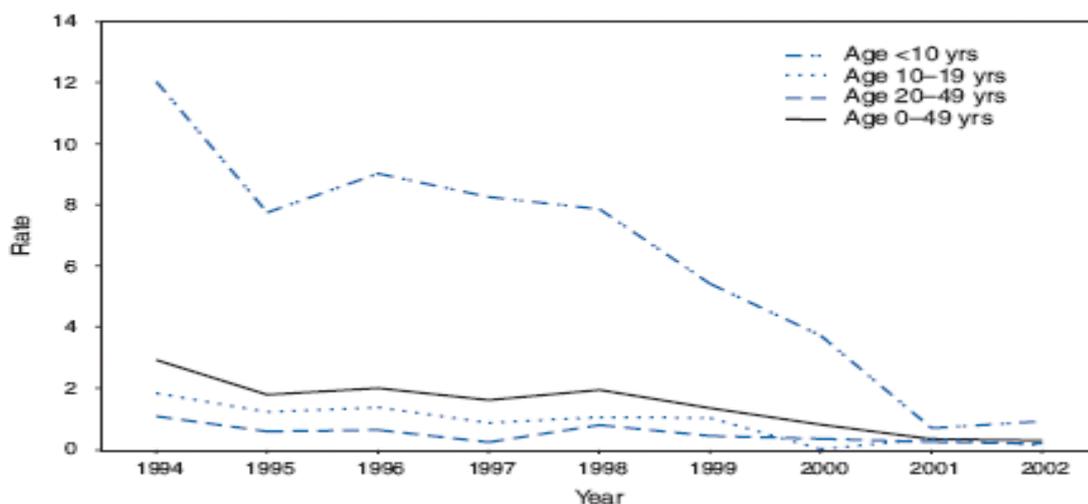


Figura 3.2. Ospedalizzazioni per varicella, per anno e fascia di età, negli Stati Uniti [Marin, 2007].

In particolare, il tasso di ospedalizzazione si è ridotto del 100% nei neonati, del 91% nei bambini <10 anni, del 92% nei bambini-adolescenti di 10-19 anni e, infine, del 78% tra gli adulti di 20-49 anni. La rilevante riduzione delle ospedalizzazioni tra i bambini ha determinato l'incremento delle ospedalizzazioni per varicella tra gli adulti (40% delle ospedalizzazioni nel 2002 in soggetti di età superiore ai 20 anni)[Zhou, 2005]. Inoltre, le ospedalizzazioni per varicella, nelle aree di sorveglianza attiva, sono passate da 2,4-4,2 ospedalizzazioni per 100.000 abitanti nel 1995-1998 a 1,5 per 100.000 abitanti nel 2000 [Seward, 2002] e, infine, a 0,8 per 100.000 abitanti nel 2005 [Guris, 2008].

Tra il 1995 e il 2001, il numero dei decessi per i quali la varicella è stata indicata come causa determinante è passato da 115 a 26 (Figura 3.3)[Nguyen, 2005]. Da allora il numero si è ridotto ulteriormente, fino ai 16 decessi per varicella riportati nel 2003. Il tasso di mortalità corretto per l'età è diminuito del 66% e da una media di 0,41 morti per milione di abitanti tra il 1990 e il 1994 si è passati a 0,14 tra il 1999 e il 2001.

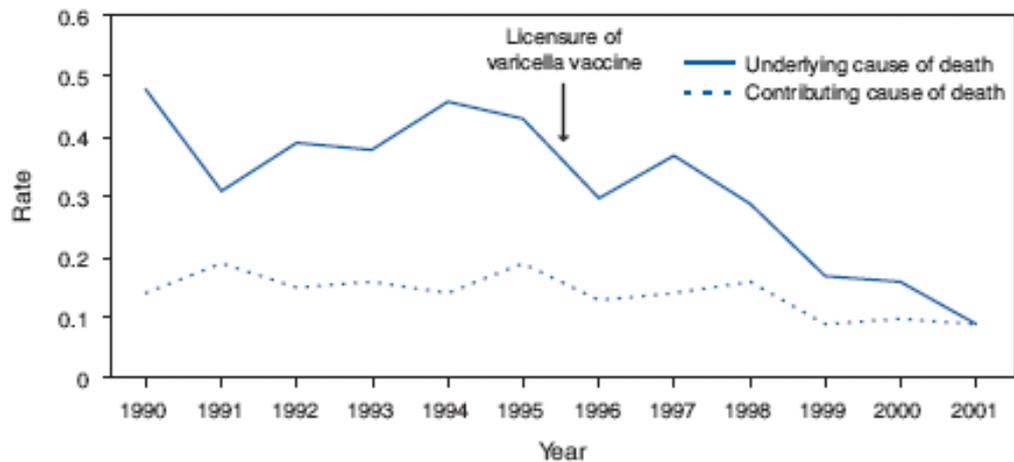


Figura 3.3. Numero dei decessi per varicella negli Stati Uniti nel periodo 1990-2001 [Marin, 2007].

In particolare, la riduzione nel numero delle morti correlate alla varicella è stata riscontrata in tutte le fasce di età <50 anni: la riduzione maggiore, pari al 92%, è stata registrata nei bambini di 12 mesi-4 anni (0,09 morti per 1 milione di abitanti), seguita dall' 88% nei bambini di 5-9 anni (0,10 morti per 1 milione di abitanti). I decessi negli ultracinquantenni non sono diminuiti così drasticamente, anche se il loro numero risulta basso e, nella maggior parte di questi casi, non attribuibili alla varicella [Galil, Am J Public Health 2002]. Durante il periodo 1999-2001, il tasso di mortalità medio per varicella è stato <0,15 morti per 1 milione di abitanti. In particolare, il 92% delle morti attribuibili alla varicella erano persone non ad alto rischio (ad esempio per tumori, HIV/AIDS e altre immuno-deficienze). Anche considerando la varicella come fattore favorente il decesso, i tassi di mortalità sono diminuiti tra il 1999 e il 2001 rispetto a quelli segnalati tra il 1990 e il 1994.

Tuttavia, nonostante l'elevata copertura raggiunta per una dose di vaccino anti-varicella e il grande successo della campagna di vaccinazione nel ridurre la morbosità e la mortalità della varicella, in certi Stati il numero di casi di varicella notificati è rimasto costante o è diminuito di poco e le epidemie hanno continuato a

svilupparsi. In particolare, durante il 2001-2005, sono state notificate epidemie in scuole con alta copertura vaccinale (96%-100%)[Lopez, 2006][CDC, MMWR 2004;53:389-92]. Le epidemie avevano tutte in comune i seguenti aspetti:

- 1) tutte sono scoppiate in scuole elementari,
- 2) l'efficacia del vaccino era simile (intervallo compreso tra il 72% e l'85%),
- 3) gli scolari più giovani erano quelli più colpiti,
- 4) ogni epidemia durava in media circa 2 mesi,
- 5) i casi indice erano studenti vaccinati (sebbene i loro sintomi fossero attenuati rispetto al decorso naturale della malattia), ovvero casi *breakthrough*.

La percentuale dei bambini vaccinati infettati dal VZV era molto varia (con un intervallo del 11%-17%), fino a raggiungere picchi del 40% in alcune classi.

Peranto, andando a rivedere i dati di notifica della varicella nel decennio 1995 – 2004 in Antelope Valley, California, oltre alla netta riduzione dei casi di varicella (85%) in concomitanza con l'incremento della copertura vaccinale, è stato osservato che, nel 2003-2004, l'incidenza della varicella non ha continuato a regredire, seppur rimanendo a valori bassi, e, in particolare, sono risultati in aumento negli anni i casi di *breakthrough*, tanto che nell'ultimo anno di rilevazione, la maggior parte dei casi di varicella sono insorti in soggetti vaccinati (anche se in forma più lieve). Pertanto, nel complesso, il 9,5% dei soggetti con varicella, nel periodo 1995-2004, sono riferibili a casi *breakthrough* e, in particolare, la proporzione di casi in bambini vaccinati è aumentata dall'1% (23/2269 soggetti) nel 1996 al 18% (126/704) nel 2000, al 60% (312/521) nel 2004. Inoltre, mettendo a confronto i dati di incidenza della varicella nel 1995 e nel 2004, è risultato evidente uno spostamento relativo del picco di massima incidenza della malattia: infatti, prima dell'adozione della vaccinazione universale, c'era un picco di massima incidenza a 3-6 anni mentre nel 2004, i bambini di età inferiore ai 6 anni rappresentano solo il 30% dei casi e il picco

si riferisce a bambini di 9 anni. Tuttavia, è importante sottolineare che nel 2004, i numeri assoluti dei casi di varicella sono sempre stati nettamente inferiori a quelli riscontrati nel 1995, con una differenza particolarmente marcata per i bambini fino agli 8 anni. In particolare, nel 2004, tra i bambini vaccinati, la maggiore frequenza della malattia è stata riscontrata tra i 6 e i 9 anni, mentre tra i bambini non vaccinati il picco è stato tra i 9 e i 12 anni. Da una analisi più dettagliata, è risultato che la frequenza di varicella di grado moderato-severo aumenta con l'età, indipendentemente dallo stato vaccinale, mentre, la frequenza di varicella di grado moderato-severo aumenta di 2,6 volte tra coloro che sono stati vaccinati da più di 5 anni rispetto a coloro che sono stati vaccinati da meno di 5 anni. Infine, il tasso di *breakthrough* sembra aumentare significativamente rispetto agli anni trascorsi dalla vaccinazione, dall'1,6 casi per 1.000 abitanti/anno entro il primo anno dalla vaccinazione a 9,0 casi per 1.000 abitanti/anno a 5 anni, a 58,2 casi per 1.000 abitanti/anno a 9 anni dalla vaccinazione. [Chaves, 2007]

Inoltre, in un *trial* clinico randomizzato, il rischio di sviluppare varicella *breakthrough*, in un periodo di osservazione di 10 anni, è risultato 3,3 volte più basso ($P < 0.001$) nei bambini che avevano ricevuto due dosi rispetto a coloro che avevano ricevuto solo una dose di vaccino anti-varicella (2,2% vs 7,3%, rispettivamente)[Kuter, 2004].

Infine, da un recente studio, la reale sierconversione indotta dal vaccino anti-varicella (misurata mediante il test FAMA) sarebbe del 76% e non dell'86-96% (come determinato in precedenza con il test ELISA): ciò suggerirebbe che la maggior parte dei casi di varicella in bambini vaccinati con una sola dose sono da attribuire a un fallimento primario della vaccinazione. E' risultata, pertanto, evidente la necessità di una seconda dose di vaccino anti-varicella per aumentare il tasso di sierconversione e l'efficacia del vaccino [Michalik, 2008]. Quindi, nell'ottica di

casi *breakthrough* correlati al fallimento primario della vaccinazione, è diventata di fondamentale importanza la scelta del giusto intervallo di tempo tra la prima e la seconda dose di vaccino in modo da ridurre il numero di bambini che rimangono suscettibili alla varicella per diversi anni (fino alla somministrazione della seconda dose), limitando così, non solo lo sviluppo di focolai isolati di casi *breakthrough*, ma prevenendo anche epidemie in persone vaccinate ma non adeguatamente protette [Shapiro, 2008].

Tutti questi dati hanno portato a concludere che, anche se la copertura è elevata e il programma vaccinale è attuato su larga scala come previsto, la vaccinazione anti-varicella che prevede la somministrazione di una sola dose di vaccino anti-varicella non permette di prevenire completamente l'insorgere di epidemie e controllare adeguatamente l'infezione da VZV.

Pertanto, nel 2007 le raccomandazioni dell'ACIP sono state nuovamente aggiornate e attualmente includono [Marin, 2007]:

- 1) l'implementazione di un programma universale a due dosi per i bambini (prima dose a 12-15 mesi e seconda dose 4-6 anni);
- 2) un programma di vaccinazione di recupero per la seconda dose per bambini, adolescenti, e adulti che hanno ricevuto in precedenza una sola dose di vaccino anti-varicella;
- 3) la vaccinazione universale per tutte le persone sane ≥ 13 anni risultate non-immuni all'VZV (con il vaccino monovalente);
- 4) valutazione prenatale e vaccinazione postpartum;
- 5) allargamento dell'uso del vaccino anti-varicella per bambini con HIV;
- 6) necessità di vaccinazione anti-varicella per entrare alle scuole medie, superiori e college.

Le presenti linee guida raccomandano la somministrazione della seconda dose di vaccino anti-varicella a 4-6 anni; è tuttavia specificato che la seconda dose può essere somministrata anche in bambini più piccoli, purchè sia rispettato un intervallo minimo di 3 mesi tra le due dosi. Per i soggetti di età superiore ai 13 anni è, invece, raccomandato un intervallo minimo di 4 settimane tra le due dosi [Marin, 2007].

Inoltre, le linee guida raccomandano l'utilizzo del vaccino combinato MPRV, rispetto al vaccino monovalente, per bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni [Marin, 2007].

In particolare, la scelta dell'età per la prima dose di vaccino anti-varicella (12-15 mesi) e per la seconda dose (4-6 anni) è stata effettuata per armonizzare questa vaccinazione con quella per il vaccino MPR, cercando di limitare il numero di accessi ai centri vaccinali e soprattutto, nello stesso tempo, di limitare il periodo in cui i bambini non presentano anticorpi contro la varicella. Infatti, l'età raccomandata per la seconda dose è supportata dall'attuale situazione epidemiologica della varicella negli Stati Uniti (bassa incidenza e poche epidemie tra i bambini in età prescolare e alta incidenza e un maggior numero di epidemie tra i bambini in età scolare) e dalla disponibilità del nuovo vaccino MPRV.

Tuttavia, recentissimamente, la raccomandazione di utilizzare il vaccino MPRV nel programma universale anti-varicella, a causa della segnalazione di un aumentato rischio di convulsioni febbrili dopo la somministrazione della prima dose del vaccino MPRV e a seguito di problemi di produzione di alcuni lotti di vaccino stesso, è stata rivista e attualmente l'ACIP lascia all'operatore sanitario la scelta di somministrare il vaccino quadrivalente MPRV oppure effettuare la co-somministrazione del vaccino MPR insieme al vaccino anti-varicella monovalente [CDC; MMWR 2008;57(10):258-60].

3.3 Epidemiologia della varicella in Europa

3.3.1 Incidenza e sieroprevalenza

La varicella è una patologia infettiva molto comune in Europa. Per esempio, sono stati notificati 1.255/100.000 casi in Francia tra il 1990 e il 1999 [Boelle, 2002], 253,5 casi/100.000 nel 2000-2002 in Olanda [de Melker, 2006], 456-777 casi/100.000 tra il 1996 e il 2005 in Slovenia [Socan, 2007], 742,5-1.239,6/100.000 casi all'anno in Spagna tra il 1997 e il 2004 [Perez-Farinos, 2007] e 1.291/100.000 casi all'anno nel Regno Unito tra il 1991 e il 2000 [Brisson, 2003]. Infine, in Germania, prima dell'introduzione della vaccinazione, erano notificati approssimativamente 880 casi/100.000 abitanti [Wagenpfeil, 2004].

Generalmente, la sieroprevalenza relativa al virus della varicella aumenta con l'età: il 90% della popolazione europea risulta aver acquisito l'immunità verso il VZV durante i primi 15 anni di vita [Aebi, 2001][de Melker, 2006][Heininger, Vaccine 2006][Khoshnood, 2006][Mossong, 2004][Reignier, 2005][Salleras, 2000][Thiry, 2002][Wutzler, 2001][Gurgoze, 2006][Kudesia, 2002].

La sieroprevalenza risulta leggermente più bassa tra i bambini e gli adolescenti dei Paesi del sud Europa, come ad esempio in Italia e in Grecia [Diez-Domingo, 2005][Gabutti, 2001][Savas, 2004][Nardone, 2007] rispetto, invece, a quelli del nord o centro Europa [Aebi, 2001][Khoshnood, 2006][Thiry, 2002][Wutzler, 2001]: tale diversità può essere spiegata con la differenza nel clima (clima tropicale vs clima temperato)[Garnett, 1993].

Alcuni studi, inoltre, riportano che l'incidenza della varicella sta aumentando nei bambini di età inferiore ai 4 anni [Aebi, 2001][Thiry, 2002][Kudesia, 2002][Brisson, 2001]: la spiegazione di tale fenomeno può essere trovata nel numero crescente di

bambini che frequentano gli asili e le scuole materne in alcuni paesi europei, quali il Regno Unito [Brisson, 2001] e il Belgio [Thiry, 2002].

3.3.2 Ospedalizzazioni e complicazioni correlate alla varicella

La varicella è principalmente un'infezione tipica dell'infanzia e spesso ha decorso benigno [Boot, 2006]; tuttavia, serie complicazioni della varicella possono presentarsi nel 2–4% dei casi [Deguen, 1998][Jackson, 1992][Yawn, 1997]. La più comune complicazione osservata tra i soggetti ospedalizzati per varicella è la superinfezione della pelle [Bonhoeffer, 2005][Diez-Domingo, 2003][Dubos, 2007][Perez-Yarza, 2003]. Tuttavia, sono anche segnalate frequentemente complicazioni di tipo neurologico, quali meningiti, meningo-encefaliti e cerebelliti [Socan, 2007][Ziebold, 2001]. Effetti a lungo termine di tali complicazioni sono segnalati raramente, sebbene uno studio tedesco riporta sequele a lungo termine nel 6,7% dei bambini con complicazioni da varicella [Ziebold, 2001].

L'incidenza delle ospedalizzazioni dovute a varicella in Europa varia tra 0,13 a 42 ospedalizzazioni per 10.000 casi in pazienti di età compresa tra 0 e 16 anni [Boelle, 2002][Bonhoeffer, 2005][de Melker, 2006][Gil, 2004][Socan, 2007][Brisson, 2003]. La maggior parte delle complicazioni e delle ospedalizzazioni dovute a varicella coinvolgono bambini di età inferiore ai 5 anni immunocompetenti e in buone condizioni di salute, indicando con ciò che non è possibile predire chi svilupperà le complicazioni tipiche della varicella. La durata media delle ospedalizzazioni per patologie correlate alla varicella è compresa tra 3 e 8 giorni in Spagna [Gil, 2001], Svizzera [Bonhoeffer, 2005] e Regno Unito [Cameron, 2007].

3.3.3 Decessi per varicella

Benché l'infezione da VZV è spesso autolimitante nell'infanzia, talvolta può determinare lo sviluppo di complicazioni e, occasionalmente, può portare anche a morte [Boelle, 2002][Rawson, 2001]. Nella stagione 2006–2007 in Inghilterra, Scozia e Galles sono stati segnalati 13 decessi correlati alla varicella in bambini di età compresa tra i 9 mesi e 9 anni [Menson, 2008]. Il 92% di queste morti (n=12) sono avvenute in bambini immunocompetenti. Otto bambini sono morti entro 24 ore; una sepsi da streptococco, gruppo A, è stata confermata in 5 bambini e una da *Staphylococcus aureus* in due bambini. Altre complicazioni potenzialmente fatali della varicella nei bambini includono la polmonite e la miocardite [Grote, 2008].

La maggior parte dei decessi correlati alla varicella, tuttavia, coinvolgono gli adulti. Infatti Boelle et al. riportano un rischio di morte per varicella trenta volte più alto in soggetti di età superiore ai 30 anni rispetto ai bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, e un rischio di ospedalizzazione 7 volte più alto [Boelle, 2002]. Questi dati concordano con quanto riportato negli Stati Uniti prima dell'introduzione della vaccinazione: il rischio di morire per varicella era 25 volte superiore negli adulti rispetto ai bambini di 1–4 anni, così come il rischio di ospedalizzazione risultava 14 volte superiore [CDC, MMWR 1996;45:1-36][Meyer, 2000]

La maggior parte degli adulti che sono morti a causa della varicella erano sani, sebbene alcuni studi riportano che in alcuni casi una condizione di salute non ottimale, spesso l'immunosoppressione, contribuisce alla morte [Boelle, 2002].

3.4 *Epidemiologia della varicella in Italia*

3.4.1 Incidenza della varicella

In Italia, secondo il D.M. del 15 dicembre 1990, la varicella è soggetta a notifica obbligatoria. In particolare, la varicella rientra tra le *malattie rilevanti perché ad elevata frequenza e/o passibili di intervento di controllo* nella classe seconda di notifica, che devono essere segnalate entro due giorni dall'osservazione del caso da parte del medico che effettua la diagnosi alla Azienda Sanitaria Locale di appartenenza [D.M. del 15 dicembre 1990, Gazzetta Ufficiale 8 gennaio 1991, n. 6.]. Pertanto, secondo quanto riportato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, in Italia sono notificati in media ogni anno circa 100.000 casi di varicella nel decennio 1996-2006, come illustrato dalla Tabella 3.1 [Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali].

Tabella 3.1. Casi di varicella, suddivisi per fascia di età e genere, riportati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, per gli anni 1996-2006 [Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali].

	Classi di età														
	0-14		15-24		25-64		65		Età non nota			Totale			
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	N.N.	M	F	N.N.	Totale
1996	45163	41946	4974	3133	4235	4215	83	86	21	17	343	54476	49397	343	104216
1997	48230	44957	4354	2826	4555	4444	94	84	26	14	493	57259	52325	493	110077
1998	49359	46059	3511	2691	4451	4644	71	73	401	364	11	57793	53831	68	111692
1999	43675	40494	2748	2103	3899	3939	75	65	377	346	4	50774	46947	62	97783
2000	43120	39521	2394	1834	3699	3769	73	67	293	301	7	49579	45492	103	95174
2001	44908	42074	2008	1667	3749	3781	67	63	343	319	5	51075	47904	99	99078
2002	45401	42867	1858	1573	3736	3690	67	67	331	344	5	51393	48541	128	100062
2003	47621	43879	1743	1582	3810	3783	90	63	390	363	4	53654	49670	146	103470
2004	58176	53894	1992	1745	4500	4261	85	67	597	539	18	65350	60506	195	126051
2005	34435	31484	1193	1069	2854	2763	57	60	369	350	9	38908	35726	97	74731
2006	45221	41471	1404	1220	3553	3306	84	70	646	565	8	50908	46632	94	97634

I dati epidemiologici sui casi di varicella notificati in Italia dal 1976 al 2005, riportati dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

(EPICENTRO) dell'Istituto Superiore di Sanità, evidenziano un andamento oscillante della varicella negli anni, con un *trend* fondamentale di crescita da metà degli anni Settanta fino a metà degli anni Novanta. Il numero massimo di casi notificati in un anno è stato raggiunto nel 2004 con 126.051 casi di varicella segnalati (Figura 3.4)[Epicentro].

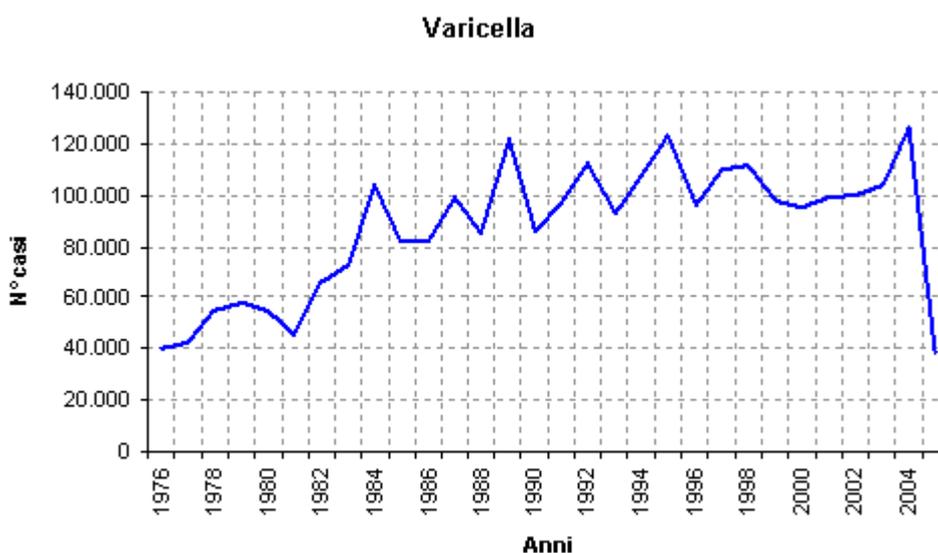


Figura 3.4. Andamento dei casi di varicella in Italia dal 1976 al 2005 (1976 - 1996: fonte ISTAT; 1997 - 2005: fonte Ministero della Salute) riportati da Epicentro [Epicentro].

Secondo quanto riportato dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), l'incidenza annua della varicella varia da 164,4 a 244,2 casi per 100.000 abitanti negli anni 1991-2004. In particolare, nella fascia di età 0-14 anni l'incidenza risulta cresciuta in maniera significativa passando da 996 casi per 100.000 nel 1991-1995 a 1.164 casi per 100.000 nel 2001-2004 (diversamente da quanto avviene nelle altre fasce di età). Nella fascia di età più giovane, infatti, la percentuale di casi tra i bambini di 0-14 anni è stata di 81,4% nel 1991-95, 85,2% nel 1996-2000 e 88,4% nel 2001-2004 [Gabutti, 2008]. In particolare, la percentuale di casi di varicella in soggetti ≥ 15 anni

in fase crescente dal 1961 (6,0%) al 1990 (21.1%), sembra invece aver subito negli ultimi anni un'inversione dell'andamento (18% nel periodo 1991-1995 e 10,7% negli anni 2001-2004) [Gabutti, 2008][Gabutti, 2001].

Sebbene l'andamento dell'incidenza della varicella risulti simile nel Nord, Centro e Sud Italia, è stato comunque riscontrato un gradiente Nord-Sud con un tasso di incidenza maggiore segnalato nel Nord, seguito dal Centro e poi dal Sud Italia [Gabutti, 2008].

Tuttavia, il sistema di sorveglianza obbligatoria risulta fortemente soggetto a sottotifica: infatti, è stato stimato che in Italia ci siano in realtà ogni anno approssimativamente 500.000 casi di varicella, quanto una coorte di nuovi nati [Ciofi degli Atti, 2002].

Infatti, secondo il più accurato sistema di sorveglianza attivo SPES (Sorveglianza Pediatri Sentinella), ovvero la rete di sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino (morbillo, rosolia, parotite epidemica, pertosse, varicella), basata sui pediatri di libera scelta ed avviata a livello nazionale nel gennaio 2000 dall'Istituto Superiore di Sanità e che sorveglia un numero di bambini (0-14 anni) compreso tra il 2,0 e il 3,5% della popolazione nazionale della stessa fascia di età, la varicella è la malattia esantematica pediatrica più frequente in Italia, con una incidenza media annuale di 5.000 casi/100.000 (Figura 3.5)[SPES].

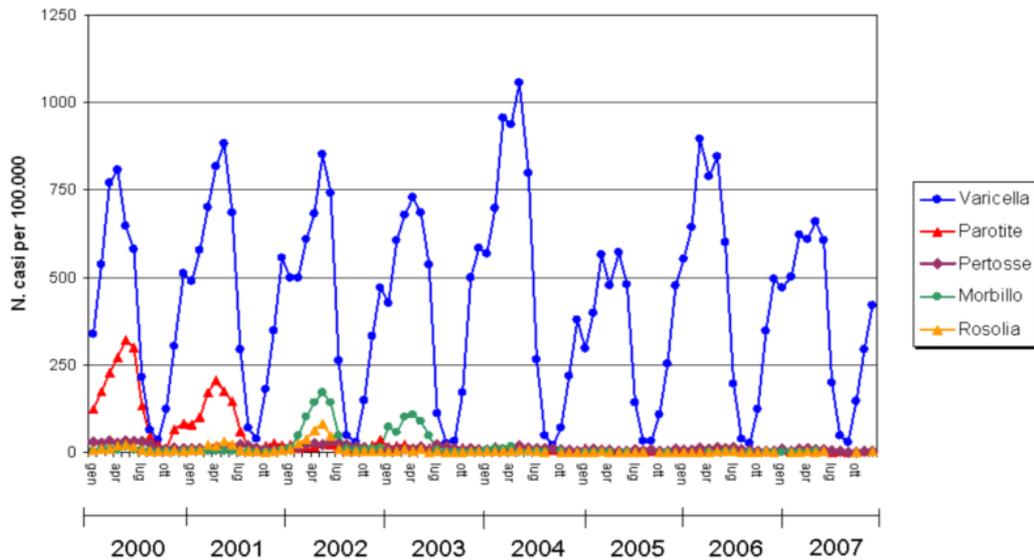


Figura 3.5. Incidenza mensile di varicella, parotite, pertosse, morbillo e rosolia secondo la rete di sorveglianza SPES, per gli anni 2000 – 2007 [SPES].

In Tabella 3.2 sono riportati il numero dei casi di varicella, e la relativa incidenza, segnalati dai pediatri della rete SPES per il periodo 2001-2007 in Italia e per area geografica (Nord, Centro e Sud Italia). In particolare, è confermato un andamento ciclico con anni di bassa incidenza, quali il 2005 e il 2007. Inoltre, è stata confermata la rilevante differenza tra aree geografiche, con un andamento decrescente passando dal Nord al Sud: ad esempio, nel 2007 è stata segnalata una frequenza superiore della varicella al Nord e al Centro Italia rispetto al Sud Italia (59 casi/1.000 e 51/1.000, rispettivamente, per il Nord e il Centro rispetto ai 38 casi/1000 nel Sud Italia). Infine, sono stati evidenziati picchi di massima incidenza nella tarda primavera (marzo-maggio)[SPES].

Tabella 3.2. Numero di casi ed incidenza annuale (per 100.000) per varicella suddivisi per area geografica riportati dalla rete SPES, per gli anni 2001-2007 [SPES].

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Italia	N. casi	16.924	15.331	13.744	17.479	8.297	12.305	8.312
	Incidenza	5.741	5.459	5.635	6.655	4.053	6.057	4.626
Nord	N. casi	8.098	6.189	6.702	7.963	3.134	6.004	4.145
	Incidenza	7.053	5.605	6.865	7.297	3.802	7.499	5.971
Centro	N. casi	2.985	3.082	2.472	2.749	1.930	2.336	1.413
	Incidenza	5.705	6.168	5.438	6.400	5.462	7.369	5.126
Sud	N. casi	5.841	6.060	4.570	6.767	3.233	3.965	2.754
	Incidenza	4.576	5.031	4.532	6.120	3.719	4.339	3.838

La fascia di età maggiormente colpita dalla varicella risulta quella dei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, con un'incidenza media annua di 10.000 casi su 100.000 bambini (Tabella 3.3)[SPES].

Tabella 3.3. Numero di casi ed incidenza annuale (per 100.000) per varicella suddivisi per fascia di età riportati dalla rete SPES, per gli anni 2001-2007 [SPES].

		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
< 1 anno	<i>N. casi</i>	696	595	492	699	351	537	337
	Incidenza	2742	2559	2454	3167	1946	2882	2136
1-4 anni	<i>N. casi</i>	8583	7603	6965	8855	4313	6684	4367
	Incidenza	9969	9504	10114	11981	7357	11125	8722
5-9 anni	<i>N. casi</i>	5895	5459	5036	6412	2973	4245	2933
	Incidenza	5232	5346	5699	6787	4055	5793	4916
10-14 anni	<i>N. casi</i>	1750	1674	801	1050	491	589	407
	Incidenza	2478	2536	1347	1629	963	1219	1021

Pertanto i dati riportati dai sistemi attivi e passivi di sorveglianza confermano che in Italia la varicella ancora oggi costituisce una patologia infettiva ampiamente diffusa, che ogni anno colpisce una grande proporzione della popolazione, soprattutto in giovane età.

3.4.2 Sieroprevalenza

I livelli di sieroprevalenza nella popolazione italiana non risultano sostanzialmente cambiati nel corso degli ultimi 10 anni, confermando che la varicella in Italia continua ad essere una patologia prevalentemente pediatrica. Infatti, in uno studio condotto su 3.094 sieri, nel periodo 2003-2004, la curva di sieroprevalenza mostra un andamento tipico che prevede una riduzione della percentuale di soggetti protetti nel secondo anno di vita rispetto al primo anno (quando il bambino risulta inizialmente protetto in modo passivo dalla madre) e poi una crescita progressiva fino a raggiungere il 32,9%, 67%, 84,6%, e 85,4%, rispettivamente, nelle fasce di età 2-4, 5-9, 10-14 e 15-19 anni. Nelle fasce di età 20-39 e ≥ 40 anni la sieroprevalenza risulta pari al 91% e 98,4%, rispettivamente. La curva di sieroprevalenza è simile per i maschi e le femmine, così come quella ottenuta per area geografica (Nord, Centro e Sud Italia)[Gabutti, 2008]. La proporzione di persone sieropositive non differisce sostanzialmente da quanto riportato nel precedente studio, condotto con lo stesso metodo su campioni raccolti nel 1996-1997, anche per quanto riguarda l'uniformità tra maschi e femmine e le tre aree geografiche italiane (Figura 3.6)[Gabutti, 2008][Gabutti, 2001].

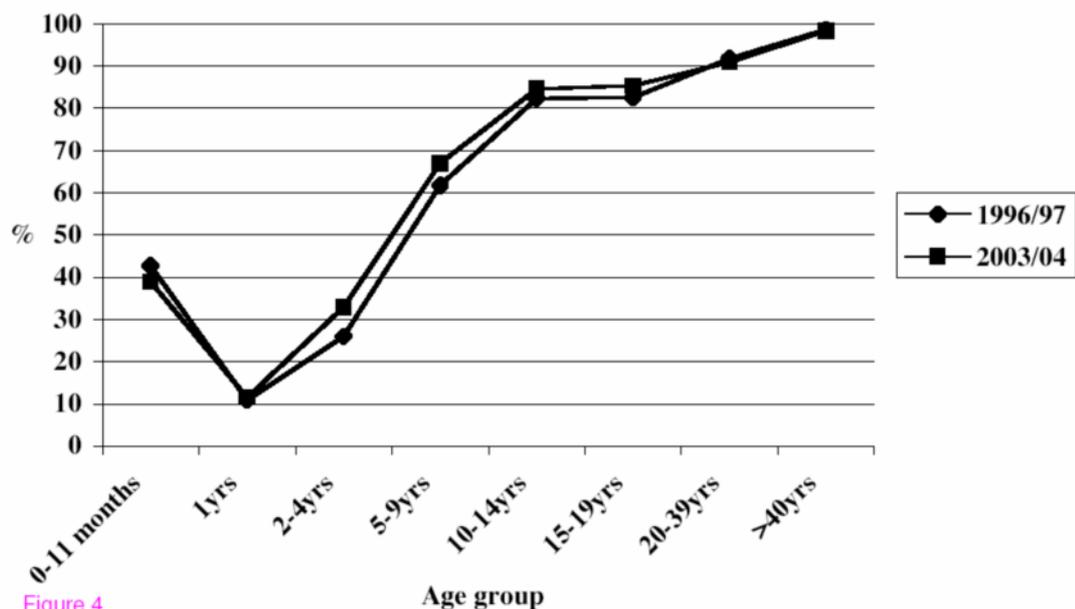


Figure 4

Figura 3.6. Curva di sieroprevalenza per fasce di età in Italia: 1996-1997 e 2003-2004 a confronto [Gabutti, 2008].

In particolare, diversamente da quanto riportato dalle notifiche dei sistemi di sorveglianza attiva e passiva, in base alla prevalenza anticorpale l'epidemiologia della varicella non sembra variare geograficamente in Italia. Questo paradosso può essere spiegato con il più elevato tasso di sottotifica riscontrato nel Sud Italia, rispetto al Nord e al Centro Italia [Ciofi Degli Atti, 2002]. Inoltre, l'elevata sieroprevalenza registrata in Nord Italia può essere messa in relazione con la più alta diffusione del VZV in questa area, dove la maggior parte della popolazione vive in larghe aree urbane e industriali [Gabutti, 2008].

Nel periodo 2003-2004, il GMT (Titolo Geometrico Medio) è risultato decresce nel primo anno di vita e poi progressivamente cresce con l'età, così come anche trovato nel precedente periodo 1996-1997, confermando l'esistenza di *boosters* naturali derivati dalla persistente circolazione del VZV [Gabutti, 2008][Gabutti, 2001].

Infine, il profilo sieroepidemiologico dell'Italia differisce notevolmente rispetto a quello riscontrato in altri Paesi Europei: in particolare, la percentuale di soggetti italiani suscettibili al VZV risulta più elevata, per tutte le fasce di età, rispetto agli

altri Paesi Europei [Nardone, 2007][Aebi, 2001][Mossong, 2004][Vyse, 2004][De Melker, 2006]. Infatti, mentre più del 50% dei bambini degli altri Paesi Europei presenta gli anticorpi contro il VZV a 5 anni, in Italia solo il 38% dei bambini della stessa fascia di età risulta sieropositivo, evidenziando così una importante differenza nell'età di infezione. Questi dati sono confermati dal valore più basso della forza di infezione e del R_0 riscontrati in Italia: in questo Paese, quindi, l'infezione da VZV, rimanendo comunque una patologia prettamente pediatrica, sembra coinvolgere soggetti più grandi (e quindi a maggior rischio di varicella severa e di complicanze ad essa correlate) e questa tendenza può essere spiegata con il ritardato ingresso dei bambini italiani nel circuito scolastico rispetto a quelli stranieri [Nardone, 2007]. Questo aspetto epidemiologico particolare dell'Italia deve essere preso in considerazione nella scelta della politica nazionale di immunizzazione più adeguata contro la varicella: in un Paese a bassa trasmissione del VZV (e con una maggiore incidenza di complicazioni severe correlate alla varicella negli adulti), come l'Italia, insieme all'adozione della campagna di vaccinazione universale può essere necessario attuare una campagna di recupero degli adolescenti suscettibili.

3.4.3 Ospedalizzazioni per varicella

Secondo il database nazionale delle dimissioni ospedaliere, in Italia, nel periodo 2000-2003, ci sono state 1.575 ospedalizzazioni all'anno per varicella (1.521 ospedalizzazioni e 54 *day-hospital*), con una durata media della degenza di 5,3 giorni. Nel 2004, delle 1.648 ospedalizzazioni per varicella, 613 era imputate a varicella complicata (141 per encefalite, 55 per polmonite emorragica, 293 per altre complicazioni specificate, 124 per complicazioni non specificate). Di particolare

interesse, però, è che la maggior parte delle ospedalizzazioni (1.035/1.648) erano dovute a varicella non complicata [Gabutti, 2008].

3.4.4 Decessi per varicella

Secondo quanto riportato dall'ISTAT, nel periodo 1991-2002, 66 decessi sono da imputare alla varicella (con una media di 5,5 morti all'anno) e 416 all'herpes zoster (89% di questi decessi sono avvenuti in soggetti di età superiore ai 65 anni)[Gabutti, 2008].

3.4.5 Incidenza dell'herpes zoster

In Italia l'herpes zoster non è soggetto a notifica obbligatoria e pertanto non sono disponibili dati a livello nazionale. Ogni anno sono stati stimati 200.000 casi di herpes zoster in soggetti di età superiore ai 14 anni e circa 42.000 casi di nevralgia postherpetica [Di Luzio Papparatti, 1999].

Nel periodo 2000-2003, sono state riportate 5.250 ospedalizzazioni per herpes zoster (4.711 ospedalizzazioni e 539 *day-hospital*) con una durata media della degenza di 8,3 giorni, interessando soprattutto persone ultrasessantacinquenni (62,1%)[Gabutti, 2008].

4 La prevenzione della varicella

4.1 *La storia del vaccino anti-varicella*

I primi esperimenti di immunizzazione contro la varicella sono stati effettuati nei primi decenni del Novecento. Infatti, nel 1926 Greenthal inoculò per via cutanea il fluido contenuto nelle vescicole di soggetti con varicella in 36 persone e solo 19 individui ebbero una reazione locale dopo 7-9 giorni dall'inoculazione [Greenthal, 1926]. In uno studio sulla relazione tra la varicella e l'herpes virus, invece, Bruusgaard, nel 1932, descrisse l'inoculazione cutanea del fluido contenuto nelle vescicole di soggetti con herpes zoster in 28 bambini: tale inoculazione portò allo sviluppo di un esantema simile a quello della varicella in solo 2 bambini [Bruusgaard, 1932]. Questi studi dimostrarono così che una certa quantità di VZV selvaggio doveva essere presente nel fluido vescicolare, suggerendo che l'inoculazione cutanea del VZV è meno pericolosa della tipica infezione aerea con il virus selvaggio. Tuttavia, solo nel 1952 fu possibile isolare il VZV nelle colture cellulari e sono dovuti trascorrere più di 20 anni per il successivo sviluppo del vaccino anti-varicella. Infatti, Takahashi nel 1974 sviluppò, presso l'istituto di ricerca Biken di Osaka, il primo vaccino attenuato contro il ceppo Oka, isolato quattro anni prima in Giappone dal liquido vescicolare di un bambino di tre anni con varicella.

4.2 *Il vaccino anti-varicella*

Attualmente, in Italia, sono disponibili in commercio due vaccini monovalenti anti-varicella: il **VARIVAX**[®] (Sanofi Pasteur MSD), registrato negli Stati Uniti nel 1995

e in Italia nel 2001, e il **VARILRIX**[®] (GlaxoSmithKline), autorizzato dal 1996 in molti Paesi Europei (tra cui l'Italia) e Paesi Asiatici.

I due vaccini sono costituiti da una preparazione liofilizzata del virus vivo attenuato della varicella ma, benché siano entrambi derivati dal ceppo originario Oka, si differenziano tra loro per il numero di passaggi su cellule WI-38, per la dose virale contenuta, per gli eccipienti ed altri aspetti coperti da segreto industriale [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]. Nella Tabella 4.1 è schematizzata la composizione dei due vaccini monovalenti anti-varicella disponibili in Italia.

Il ceppo virale contenuto nel vaccino è attenuato attraverso 11 passaggi di propagazione sequenziale in colture di cellule polmonari di embrione umano a 34°C, 12 passaggi in cellule embrionali di guinea-pig (GPEPs) a 37°C, e successivi passaggi in cellule diploidi umane (WI-38). Il ceppo vaccinico Oka/Merck, invece, è sottoposto a ulteriori passaggi in colture di cellule diploidi umane (MRC-5) per un totale di 31 passaggi. [Takahashi, 2008]

Figura 4.1. Composizione dei vaccini monovalenti anti-varicella commercializzati in Italia [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

Composizione del vaccino anti-varicella		
	VARIVAX [®]	VARILRIX [®]
Ceppo	Oka/Merck Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)	Oka
UFP (Unità Formanti Placca)	≥ 1.350 UFP	Non meno di 2000 UFP
Eccipienti	Polvere: saccarosio, gelatina idrolizzata, urea, sodio cloruro, sodio glutammato, sodio fosfato di basico anidro, potassio fosfato monobasico, potassio cloruro. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili. Possibili residui presenti in tracce: neomicina, componenti residui di cellule MRC-5, inclusi DNA e proteine e quantità in tracce di siero bovino di vitello derivante dal mezzo di coltura MRC-5.	Amminoacidi, albumina umana, lattosio, neomicina solfato, sorbitolo, mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili contenuta nella siringa pre-riempita.

4.2.1 Indicazioni terapeutiche

I vaccini monovalenti anti-varicella sono indicati per la vaccinazione attiva contro l'infezione da VZV nei soggetti sani, di età pari o superiore ai 12 mesi di vita. Inoltre, possono essere somministrati ai soggetti suscettibili che sono stati esposti alla varicella come intervento di profilassi post-esposizione se somministrati entro 72 ore dal contatto. In questo caso la vaccinazione permette di prevenire un'infezione clinica apparente o di modificare il corso dell'infezione.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

4.2.2 Posologia e modo di somministrazione

Secondo quanto riportato nelle schede tecniche dei due vaccini, il vaccino anti-varicella non deve essere somministrato ai soggetti con meno di 1 anno di età. I soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni devono ricevere un'unica dose di vaccino, pari a 0,5 ml di vaccino ricostituito. Ai soggetti di età pari o superiore a 13 anni devono essere somministrate, invece, due dosi da 0,5 ml a distanza di 4-8 settimane l'una dall'altra. Se l'intervallo tra le dosi è superiore alle 8 settimane, la seconda dose deve essere somministrata quanto prima poiché alcuni soggetti potrebbero non risultare protetti fino alla somministrazione della seconda dose. [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007] Tuttavia, tali indicazioni dovranno essere riviste quanto prima in base alle recenti acquisizioni scientifiche [Marin, 2007].

Il vaccino anti-varicella deve essere iniettato per via sottocutanea (mai per via endovenosa o intradermica, per l'elevata incidenza di reazioni riscontrate nel sito di inoculazione) nella regione deltoidea o nella regione antero-laterale superiore della coscia.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

4.2.3 Conservazione e manipolazione

Il vaccino liofilizzato deve essere conservato a temperatura compresa tra +2°C e +8°C (in frigorifero) al riparo dalla luce.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

Poiché il virus del vaccino è velocemente inattivato a temperatura ambiente, una volta ricostituito il vaccino non devono passare più di 30 minuti prima del suo utilizzo ad una temperatura compresa tra +20°C e +25°C per non comprometterne la stabilità. Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione altrimenti, se non è utilizzato entro 30 minuti dalla preparazione, deve essere eliminato.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

Inoltre, poiché il virus del vaccino è anche velocemente inattivato da etere, alcool e detergenti, deve essere evitato il contatto con queste sostanze.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

4.3 Immunogenicità del vaccino anti-varicella

Nei *trials* clinici *pre-marketing* del vaccino anti-varicella la sierconversione (definita come l'acquisizione di anticorpi anti-varicella >0,3 unità gpELISA) è stata osservata, 4–6 settimane dopo la vaccinazione con una dose di vaccino, nel 97% dei bambini suscettibili di 1–12 anni [RCP VARIVAX[®], 2006], con un valore pari al 98% per bambini di 12–15 mesi e al 95% per quelli di 5–12 anni [White, 1991]; gli adolescenti (13–17 anni), invece, mostrano un tasso di sierconversione più basso (79%). Utilizzando il test FAMA, in uno studio *post-marketing*, 16 settimane dopo la

vaccinazione, il 76% dei bambini vaccinati sieroconverte (con titoli anticorpali >1:4) dopo la prima dose [Michalik, 2006].

La risposta anticorpale primaria al vaccino, 6 settimane dopo l'immunizzazione, è correlata con la protezione contro la malattia [Chan, 2002][Li, 2002]: l'incidenza dei casi di *breakthrough* nei *trials* clinici è risultata più bassa nei bambini con titoli anticorpali specifici >5 unità gpELISA [Li, 2002] mentre i bambini con titoli anticorpali <5 unità gpELISA, 6 settimane dopo la vaccinazione, hanno un rischio 3,5 volte maggiore di sviluppare un'infezione *breakthrough*. Dopo una dose di vaccino, l'86% dei bambini ha livelli di gpELISA >5 unità/mL [Kuter, 2004].

In studi clinici, la persistenza degli anticorpi, determinati mediante gpELISA, è quasi del 100% dopo 9 anni [Kuter, 2004], mentre, secondo un altro studio, che utilizzava il test FAMA, i titoli anticorpali possono diminuire dopo 12–24 mesi dalla vaccinazione; tuttavia, il titolo mediano non cambia dopo 1–4 anni e poi aumenta dopo 10 anni [Johnson, 1997].

La seconda dose di vaccino anti-varicella nei bambini determina un aumento della risposta immunologica, a sua volta correlata con l'aumento di protezione. Infatti, la proporzione di soggetti con titoli anticorpali >5 unità gpELISA in coloro che hanno avuto 2 dosi di vaccino è più alta, 6 settimane dopo la seconda dose, rispetto alla prima dose (99,6% e 85,7%, rispettivamente). Inoltre, il GMT, 6 settimane dopo la seconda dose, è sostanzialmente più alto che dopo una singola dose (142 e 12, rispettivamente). Infine, ricevere una seconda dose decresce significativamente di 3,3 volte l'incidenza di *breakthrough* [Kuter, 2004][Marin, 2007].

In uno studio [Watson, 1995], il cui scopo era di valutare l'immunogenicità della seconda dose somministrata 4–6 anni dopo la prima, i livelli degli anticorpi specifici e il GMT dopo la seconda dose somministrata a distanza di 4–6 anni sono risultati

comparabili a quelli ottenuti quando le due dosi sono somministrate con un intervallo di 3 mesi.

Nei soggetti di età superiore ai 13 anni, il tasso di sieroconversione dopo la somministrazione del vaccino varia da 72% a 94% dopo la prima dose e da 94% a 99% dopo la seconda dose, somministrata 4–8 settimane più tardi [Kuter, 1995][Gershon, 1988]. Negli studi clinici, livelli misurabili di anticorpi persistono per almeno 5 anni nel 97% degli adolescenti e adulti a cui sono state somministrate due dosi di vaccino con un intervallo di 4–8 settimane [RCP VARIVAX[®], 2006]. Tuttavia, il 25%–31% degli adulti vaccinati che hanno sieroconvertito perderebbe i titoli anticorpali, rilevabili mediante il test FAMA, a intervalli multipli (intervallo: 1–11 anni) dopo la vaccinazione [Gershon, 1988][Saiman, 2001].

4.4 Efficacia del vaccino anti-varicella

Per quanto riguarda la schedula ad una dose, la maggior parte degli studi *pre-marketing* riportano un'efficacia di una dose di vaccino anti-varicella pari al 70%–90% contro qualsiasi forma di malattia e del 95% contro le forme severe della varicella per 7–10 anni dopo la vaccinazione [White, 1991][Arbeter, 1986][Krause, 1995]. Per gli adulti, invece, è stata stimata un'efficacia del vaccino dell' 80% [RCP VARIVAX[®], 2006].

La maggior parte degli studi *post-marketing* hanno confermato un'efficacia del vaccino nel prevenire la varicella comparabile a quella riscontrata negli studi *pre-marketing* (70%–90%) [Lopez, 2006][CDC, MMWR 2004;53(18):389-92][Tugwell, 2004][Parker, 2008][Seward, 2008][Buchholz, 1999][Dworkin, 2002][Izurieta, 1997][Galil, J Infect Dis 2002][Marin, 2005][CDC, MMWR 2006;55:749-52][Haddad, 2005], anche se qualcuno ha riportato un'efficacia più bassa (44%,

56%) [Galil, N Engl J Med 2002][Lee, 2004] o più alta (100% in una delle due scuole esaminate) [Buchholz, 1999]. Uno studio di coorte retrospettivo in 11 asili ha dimostrato un'efficacia del vaccino dell'83% nel prevenire la varicella clinicamente diagnosticata [Clements, 1999], mentre in uno studio caso-controllo, che misurava l'efficacia del vaccino contro la varicella confermata in laboratorio durante il periodo 1997–2003, l'efficacia è risultata pari all'85% durante i primi 4 anni e all'87% per l'intero periodo esaminato [Vazquez, 2001][Vazquez, 2004]. Infine, l'efficacia nel prevenire la varicella clinicamente definita tra i contatti familiari di 12 mesi- 14 anni (senza storia di varicella o vaccinazione) è risultata del 79% [Seward, 2004].

Inoltre, più studi *post-marketing* hanno dimostrato che il vaccino anti-varicella risulta particolarmente efficace (>>95%) nel prevenire i casi di varicella moderata e severa [Lopez, 2006][CDC, MMWR 2004;53(18):389-92][Tugwell, 2004][Parker, 2008][Kuter, 2004][Seward, 2008][Buchholz, 1999][Izurieta, 1997][Galil, J Infect Dis 2002][Marin, 2005][CDC, MMWR 2006;55:749-52][Haddad, 2005][Lee, 2004][Clements, 1999][Vazquez, 2001][Vazquez, 2004][Seward, 2004] mentre solo uno studio ha dimostrato un'efficacia dell'86% [Galil, N Engl J Med 2002]. L'efficacia risulta del 100% nel prevenire la sola varicella severa [Parker, 2008][Kuter, 2004][Izurieta, 1997][Marin, 2005][Vazquez, 2001][Seward, 2004].

Per quanto riguarda la schedula a due dosi, in un *trial* clinico randomizzato è stata comparata l'efficacia di una dose con l'efficacia di due dosi, somministrate a distanza di 3 mesi, ed è stata stimata un'efficacia per le due dosi, per un periodo di osservazione di 10 anni, pari a 98,3%, significativamente più alta dell'efficacia dopo una dose ($p < 0,001$) [Kuter, 2004]. Inoltre, la schedula a due dosi risulta 100% efficace nel prevenire le forme severe di varicella.

4.5 Sicurezza del vaccino anti-varicella

Dal 1 Marzo 1995 al 31 Dicembre 2005, negli Stati Uniti sono stati distribuiti 47.733.950 dosi di vaccino anti-varicella e sono stati riportati al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) 25.306 eventi avversi dopo la somministrazione del vaccino (52,7 casi per 100.000 dosi distribuite), di cui 1.276 eventi (5%) sono stati classificati seri (2,6 casi per 100.000 dosi distribuite). Il tasso di notifica degli eventi avversi è diminuito nel tempo, passando da 245/100.000 dosi nel 1995 a 20,8/100.000 dosi nel 2005, così come quello degli eventi avversi severi (da 5,8/100.000 dosi nel 1995 a 1,4/100.000 dosi nel 2005). Metà di tutti gli eventi avversi segnalati hanno coinvolto bambini di 12–23 mesi. Tuttavia, deve essere notato che gli eventi avversi severi si verificano con una frequenza nettamente inferiore dopo la vaccinazione rispetto alla malattia naturale (così come dimostrato dal sostanziale declino di complicazioni severe, ospedalizzazioni e decessi correlati alla varicella a seguito dell'adozione della vaccinazione anti-varicella) [Davis, 2004][Zhou, 2005][Nguyen, 2005][Marin, 2007][Chaves, 2008].

Più della metà degli eventi avversi riportati (14.780, ovvero il 58,4%) sono da attribuire alla somministrazione del vaccino anti-varicella monovalente. Tra i bambini di 12-23 mesi, 7.308 eventi avversi segnalati (66,6%) si sono verificati a seguito della somministrazione del vaccino anti-varicella combinato ad altri vaccini: in particolare, 5.627 (77%) di questi eventi sono riferiti alla vaccinazione in combinazione con il vaccino MPR e, generalmente, sono stati classificati come severi [Chaves, 2008].

I più comuni eventi avversi segnalati dopo la vaccinazione sono la comparsa di *rash* (8.262 eventi, 17,3/100.000 dosi, ovvero il 32,6% di tutti gli eventi; 5.288 di questi (64%) riferiti alla somministrazione del vaccino monovalente), febbre (5.451 eventi,

11,4/100.000 dosi) e reazione nel luogo di iniezione (3.291 eventi, 6,9/100.000 dosi), questi ultimi pari al 21,5% e 13% degli eventi, rispettivamente [Chaves, 2008].

La maggior parte dei *rash* che compaiono entro 42 giorni dalla vaccinazione (generalmente 8 giorni, con un intervallo di 1-24 giorni) sono da attribuire al virus selvaggio mentre *rash* attribuibili al ceppo vaccinico si verificano in media 21 giorni dopo la vaccinazione (intervallo: 5–42 giorni) [Sharrar, 2001]. Due terzi dei casi di febbre segnalati si sono verificati entro 14 giorni dalla vaccinazione (con il picco a 0-6 giorni), e il 60% delle reazioni nei luoghi di iniezione sono comparsi 2 giorni dopo la vaccinazione. Inoltre, sono stati segnalati 1.047 casi di orticaria (2,2/100.000 dosi; 70,2% dei casi entro 3 giorni dalla vaccinazione), e due terzi di questi si sono verificati in soggetti vaccinati contro la varicella in combinazione con altri vaccini [Marin, 2007]. In particolare, la comparsa di orticaria dopo la vaccinazione contro la varicella sembra essere associata alla allergia alla gelatina [Singer, 1999].

Delle 852 convulsioni segnalate (1,8/100.000 dosi), 38,2% erano convulsioni febbrili; il 79,9% delle convulsioni si sono verificate in bambini di 12-23 mesi e l'80,7% di queste si sono verificate in seguito alla vaccinazione anti-varicella in combinazione con altri vaccini. Inoltre, cellulite, otite media, diarrea e trombocitopenia sono stati segnalati comunemente nei bambini di 12-23 mesi vaccinati contro la varicella in combinazione con altri vaccini, mentre l'artralgia risulta più comune nelle fasce di età più grandi, di cui il 70% riportati a seguito della vaccinazione con vaccino monovalente. [Chaves, 2008]

Severe complicazioni, confermate in laboratorio, causate dal ceppo vaccinico, sono rare e includono polmonite [Sharrar, 2001], epatite [Ghaffar, 2000], infezione da varicella severa disseminata [Sharrar, 2001][Wise, 2000][Levy, 2003][Levin, 2003], e trasmissione secondaria da 5 soggetti vaccinati [Sharrar, 2001][Grossberg, 2006][Salzman, 1997][Tsolia, 1990]. Tuttavia, questi casi si sono verificati in

pazienti immunocompromessi o persone con altri problemi medici non diagnosticati al momento della vaccinazione [Marin, 2007].

Inoltre, sono stati segnalati 39 casi di meningite (0,1/100.000 dosi), 33 (84,6%) in bambini ≤ 12 anni. Di questi eventi, 10 (30,3%) sono risultati meningiti batteriche causate da *Neisseria meningitidis* (4 bambini) o da *Streptococcus pneumoniae* (6 bambini); 10 (30,3%) avevano un concomitante herpes zoster, di cui 9 senza altri problemi di salute [Marin, 2007].

Infine, durante il periodo 1995-2005 sono stati segnalati al VAERS 60 decessi (0,1/100.000 dosi) di cui 23 (38,3%) a seguito della somministrazione del vaccino anti-varicella monovalente. L'intervallo mediano tra la vaccinazione e il momento del decesso è risultato di 9 giorni (intervallo: <1 giorno - 6,8 giorni). La setticemia e il deficit multiorgano (11/60 decessi, ovvero il 18,3%), tutti in soggetti con anomalie congenite severe o disordini del sistema immunitario, costituiscono i più comuni eventi fatali [Marin, 2007].

4.6 Vere e false controindicazioni alla somministrazione del vaccino anti-varicella

Per la somministrazione del vaccino anti-varicella devono essere ritenute valide tutte le controindicazioni generali comuni a tutte le vaccinazioni. Inoltre, nello specifico, sono ritenute controindicazioni:

- la gravidanza e l'allattamento;
- l'allergia a componenti del vaccino (neomicina e gelatina);
- gravi reazioni allergiche a precedenti dosi;
- la recente somministrazione di emoderivati;
- tubercolosi attiva non trattata.

In Tabella 4.2 sono schematizzate le controindicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, rispettivamente di VARIVAX[®] e VARILRIX[®] [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

Tabella 4.2. Controindicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di VARIVAX[®] e VARILRIX[®] [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

CONTROINDICAZIONI	
VARIVAX [®]	VARILRIX [®]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Storia di ipersensibilità a qualsiasi vaccino della varicella, ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla gelatina o neomicina (che possono essere presenti come tracce residue). ▪ Soggetti con discrasie ematiche, leucemie, linfomi di qualunque tipo, o altre neoplasie maligne del sistema emolinfopoietico. ▪ Soggetti in terapia immunosoppressiva (comprese dosi elevate di corticosteroidi). ▪ Soggetti affetti da immunodeficienza umorale o cellulare (primaria o acquisita), compresa ipogammaglobulinemia e soggetti con AIDS o infezione HIV sintomatica o di classe CDC 2 o più alta, oppure con percentuale età-specifica di linfociti T CD4+ < 25%. ▪ Soggetti con anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del soggetto da vaccinare. ▪ Tuberculosis attiva non trattata. ▪ Qualunque malattia con febbre >38,5°C; comunque, una febbre con temperatura più bassa non rappresenta per sé una controindicazione alla vaccinazione. ▪ Gravidanza. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Varilrix non deve essere somministrato contemporaneamente a intense terapie immunosoppressive come nella fase di induzione del trattamento della leucemia o durante un ciclo di radioterapia. ▪ Varilrix non deve essere somministrato a pazienti gravemente immunodepressi. Questi pazienti hanno generalmente meno di 1200 linfociti/mm³ e non evidenziano ipersensibilità cutanea ritardata a una serie di allergeni. Se si sospetta che un paziente possa presentare uno stato immunodepressivo acuto, prima della vaccinazione, devono essere eseguiti una conta linfocitaria e/o un test cutaneo per ipersensibilità ritardata. ▪ Varilrix è controindicato nei soggetti con accertata ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi componenti; una anamnesi di dermatite da contatto alla neomicina non costituisce controindicazione. ▪ Soggetti affetti da AIDS o che presentino altre manifestazioni sintomatiche da infezione da HIV (classe 2 o superiori, criteri CDC). ▪ Come per altri vaccini, la somministrazione di Varilrix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni lievi, tuttavia, non costituisce controindicazione per la vaccinazione. ▪ Gravidanza.

4.6.1 Gravidanza

I vaccini anti-varicella non devono essere somministrati a donne in gravidanza. Infatti, in generale, è sempre controindicato somministrare vaccini a virus vivi attenuati a donne in gravidanza. Inoltre, questa raccomandazione è ulteriormente

supportata per il vaccino anti-varicella dal fatto che non sono stati condotti studi con questo vaccino su donne in gravidanza e non è noto l'effetto del virus vivo attenuato della varicella (ceppo OKA) sullo sviluppo del feto o sulle capacità riproduttive. Pertanto, in donne in età fertile, la gravidanza deve essere esclusa prima della vaccinazione ed evitata mediante l'utilizzo di contraccettivi efficaci per i 3 mesi successivi alla vaccinazione.[RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007]

Infine, poiché non è noto se il vaccino sia escreto con il latte materno, non è generalmente raccomandato per le madri che allattano, evitando così ogni possibile ed eventuale rischio di trasmissione del ceppo virale del vaccino dalla madre al lattante [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

4.6.2 Effetti indesiderati

A seguito dell'immunizzazione con il vaccino anti-varicella si possono verificare effetti indesiderati locali, quali dolorabilità, rossore, tumefazione locale nel circa 20% dei casi ed effetti di tipo generale quali *rash* (3-4%), generalmente di tipo maculare, non vescicolare (generalmente 4-5 lesioni), febbre (entro 40 giorni) non attribuibile con certezza al vaccino. Raramente, si può avere la comparsa di herpes zoster post-vaccinale, più frequente nei bambini, con espressione clinica lieve e senza complicanze, e con rischio 4-5 volte inferiore rispetto all'herpes zoster da infezione con il virus selvaggio.

Nelle Tabelle 4.3 e 4.4 sono schematizzati, rispettivamente, gli effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di VARIVAX[®] e VARILRIX[®] [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

Tabella 4.3. Effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di VARIVAX® [RCP VARIVAX®, 2006].

EFFETTI INDESIDERATI ED EVENTI AVVERSI DI VARIVAX®
<p>STUDI CLINICI <i>Eventi molto comuni</i> ($\geq 1/10$), <i>Eventi comuni</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$), <i>Eventi non comuni</i> ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), <i>Eventi rari</i> ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni (1 dose) (n=5.129 soggetti)</p> <p>Infezioni ed infestazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi comuni:</i> infezione delle vie respiratorie superiori ▪ <i>Eventi non comuni:</i> influenza, gastroenteriti, otite, otite media, faringiti, varicella, esantema virale, infezione virale ▪ <i>Eventi rari:</i> infezione, candidosi, malattia simil-influenzale, reazione simile a quella da morso/puntura non-velenosa <p>Disordini del sangue e del sistema linfatico</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi rari:</i> linfadenopatia, linfadeniti, trombocitopenia <p>Disordini del metabolismo e della nutrizione</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi non comuni:</i> anoressia <p>Disturbi psichiatrici</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi comuni:</i> irritabilità ▪ <i>Eventi non comuni:</i> pianto, insonnia, disturbi del sonno <p>Disturbi del sistema nervoso</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi non comuni:</i> cefalea, sonnolenza ▪ <i>Eventi rari:</i> apatia, nervosismo, agitazione, ipersonnia, disturbi del sogno, sbalzi emotivi, disturbi della deambulazione, convulsioni febbrili, tremori <p>Disturbi della vista</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi non comuni:</i> congiuntiviti ▪ <i>Eventi rari:</i> congiuntiviti acute, lacrimazione, edema della palpebra, irritazione <p>Disturbi dell'orecchio e del labirinto</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi rari:</i> otalgia <p>Disturbi vascolari</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi rari:</i> travaso sanguigno <p>Disturbi respiratori, del torace e del mediastino</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi non comuni:</i> tosse, congestione nasale, congestione respiratoria, rinorrea ▪ <i>Eventi rari:</i> sinusite, starnuti, congestione polmonare, epistassi, rinite, respiro ansimante, bronchiti, infezioni respiratorie, polmonite <p>Disturbi gastrointestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi non comuni:</i> diarrea, vomito ▪ <i>Eventi rari:</i> dolore addominale, nausea, flatulenza, ematochezia, ulcera del cavo orale <p>Anormalità della pelle e del tessuto sottocutaneo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi comuni:</i> rash, rash tipo morbillo/rosolia, rash tipo varicella ▪ <i>Eventi non comuni:</i> dermatiti da contatto, rash da pannolino, eritema, miliaria rubra, prurito, orticaria ▪ <i>Eventi rari:</i> vampate, vescicole, dermatite atopica, eczema, acne, herpes simplex, rash tipo orticaria, contusione, ermatite, eruzione da farmaco, impetigine, infezione della pelle, morbillo, scottatura <p>Anormalità del sistema muscoloscheletrico e del connettivo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi rari:</i> dolori muscoloscheletrici, mialgia, dolore dell'anca, della gamba o del collo, rigidità <p>Disordini generali e anomalie del sito di somministrazione</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi molto comuni:</i> febbre ▪ <i>Eventi comuni:</i> eritema al sito di iniezione, rash, dolore/dolorabilità/irritazione, gonfiore e rash tipo varicella ▪ <i>Eventi non comuni:</i> astenia/affaticamento, ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, rash, malessere ▪ <i>Eventi rari:</i> eczema nel sito di iniezione, gonfiore, calore, rash tipo orticaria, depigmentazione, infiammazione, rigidità, trauma, pelle secca e screpolata, edema/gonfiore, dolore/dolorabilità/irritazione, sensazione di calore, calore al tatto, emorragia al sito di iniezione, anomalie delle labbra. <p>I seguenti eventi avversi gravi, associati temporalmente con la vaccinazione, sono stati segnalati in soggetti di età compresa tra 12 mesi e 12 anni che avevano ricevuto il vaccino della varicella (vivo) (ceppo Oka/Merck): diarrea, convulsioni febbrili, febbre, artrite post-infettiva, vomito.</p>
<p>STUDI CLINICI Soggetti sani di età pari o superiore a 13 anni (la maggioranza dei quali avevano ricevuto 2 dosi a distanza di 4-8 settimane l'una dall'altra) (n=1.648 soggetti)</p> <p>Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi comuni:</i> rash tipo varicella, generalizzato <p>Disordini generali e condizioni del sito di somministrazione</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Eventi molto comuni:</i> febbre $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (dopo misurazione orale), eritema, irritazione e gonfiore al sito di iniezione ▪ <i>Eventi comuni:</i> rash al sito di iniezione, prurito e rash tipo varicella ▪ <i>Eventi non comuni:</i> ecchimosi nel sito di iniezione, ematoma, indurimento, intorpidimento e calore ▪ <i>Eventi rari:</i> pesantezza, iperpigmentazione, rigidità
<p>SORVEGLIANZA POST-MARKETING Dopo l'immissione in commercio del vaccino sono stati riportati molto raramente ($< 1/10.000$) altri eventi in successione temporale con la vaccinazione.</p> <p>Infezioni ed infestazioni</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faringiti <p>Disordini del sangue e del sistema linfatico</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trombocitopenia <p>Disordini del sistema immunitario</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anafilassi in soggetti con o senza anamnesi allergica <p>Disordini del sistema nervoso</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Crisi cerebrovascolari; convulsioni febbrili e non febbrili; sindrome di Guillain-Barré; mielite trasversa; Paralisi di Bell; vertigini/stordimento; parestesia.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

- Farangiti; polmoniti

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

- Sindrome di Stevens-Johnson; eritema multiforme; porpora di Schonlein-Henoch; infezioni batteriche secondarie della pelle e dei tessuti molli, comprese impetigine e celluliti.

Tabella 4.4. Effetti indesiderati riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di VARILRIX® [RCP VARILRIX®, 2007].

EFFETTI INDESIDERATI ED EVENTI AVVERSI DI VARILRIX®
<p>SOGGETTI SANI (n=7.900 individui) BAMBINI (ETA' DAI 12 MESI AI 12 ANNI): Eventi avversi piu' frequentemente osservati sono stati reazioni al sito di iniezione (dolore lieve, rossore e gonfiore) riportati a seguito della somministrazione nei bambini del 22,9% delle dosi totali. Altri eventi avversi riportati sono stati:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molto comuni (> 10%): febbre (temperatura orale/ascellare > 37.5°C o temperatura rettale > 38.0°C); ▪ Comuni (=1%-10%): febbre (temperatura orale/ascellare > 39.0°C o temperatura rettale > 39.5°C), eruzioni cutanee; ▪ Rari (=0,1%-1%): eruzioni papulo-vescicolari simili a varicella. <p>ADOLESCENTI (ETA' 13 ANNI) E ADULTI: Gli eventi avversi piu' frequentemente riscontrati sono stati reazioni al sito di iniezione (dolore lieve, rossore e gonfiore) riportati a seguito della somministrazione del 26% delle dosi totali somministrate ad adolescenti o adulti. Altri eventi avversi riportati sono stati:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molto comuni (> 10%): febbre (temperatura orale/ascellare > 37.5°C); ▪ Comuni (=1%-10%): eruzioni cutanee; ▪ Rari (=0,1%-1%): febbre (temperatura orale/ascellare > 39,0°C), eruzioni papulo-vescicolari simili a varicella. <p>In media, la reattogenicit� dopo la seconda dose non � stata maggiore rispetto alla reattogenicit� dopo la prima dose.</p> <p>SORVEGLIANZA POST-MARKETING (1994-2003) E' stata rilevata una frequenza di eventi indesiderati che varia tra 0,28 e 6,00 per 100.000 dosi di vaccino distribuite. Su 10.000 dosi di vaccino somministrate, sono stati osservati i seguenti eventi indesiderati:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ infezioni/infestazioni di varicella; ▪ 4,9 frequenze di inefficacia; ▪ 2,4 frequenze di febbre; ▪ 0,97 errori di somministrazione con ferite/intossicazioni/complicanze procedurali; ▪ 0,45 rash cutanei/sottocutanei; ▪ 0,35 frequenze di prurito; ▪ 0,33 rash vescicolare; ▪ 0,29 cefalea; ▪ 0,28 bolle; ▪ 0,28 frequenze di malessere.
<p>SOGGETTI AD ALTO RISCHIO: In esperienze fatte in pazienti immunocompromessi sono comparse eruzioni papulo-vescicolari raramente accompagnate da febbre di lieve entita', da pochi giorni fino ad alcune settimane dopo la vaccinazione. Reazioni di questo tipo sono descritte in circa un quarto dei pazienti leucemici. Questi segni e sintomi, simili alla varicella, erano lievi e di breve durata e si sono manifestati piu' frequentemente nei pazienti maggiormente immunodepressi come coloro che si trovavano ancora nella fase di mantenimento della chemioterapia. Queste reazioni non erano gravi e non hanno influenzato la terapia di base dei vaccinati. La varicella, con tutte le sue manifestazioni cliniche, � insorta in tre pazienti altamente immunodepressi, dopo la vaccinazione e, in due di loro, un virus somigliante a quello vaccinale � stato isolato da una vescicola. Osservazioni a lungo termine di pazienti leucemici sia vaccinati che non, hanno dimostrato che l'herpes zoster puo' insorgere nei pazienti leucemici vaccinati, ma la sua incidenza e la sua gravita' non sono differenti da quelle osservate nei pazienti leucemici naturalmente contagiati e non vaccinati. Tutte le reazioni, a parte i casi di varicella in pazienti gravemente immunocompromessi, sono state di solito lievi e di breve durata. In pazienti leucemici o con altre gravi patologie non vi � evidenza che la vaccinazione possa avere un effetto negativo sul decorso della malattia. Esperienze fatte su un piccolo numero di pazienti nei quali Varilrix � stato somministrato per via intradermica hanno evidenziato un'elevata incidenza di reazioni nel sito di inoculazione. Per questa ragione, il vaccino non deve essere somministrato ne' per via intradermica ne' per via endovenosa.</p>

4.6.3 Trasmissione

Raramente il virus vaccinale potrebbe essere trasmesso per contatto dei soggetti vaccinati sani che sviluppano un esantema simil-varicella a seguito della vaccinazione a soggetti sani suscettibili, donne in gravidanza ed immunosoppressi,

come segnalato tre volte su più di 40 milioni di dosi distribuite nel periodo 1995-2003 negli Stati Uniti [RCP VARIVAX[®], 2006].

Pertanto, è raccomandabile che coloro che ricevono il vaccino cerchino di evitare, per quanto possibile, di venire a stretto contatto con soggetti suscettibili ad alto rischio (quali soggetti immunocompromessi, donne in gravidanza senza anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio, neonati da madre senza un'anamnesi positiva documentata di varicella o senza evidenza di una precedente infezione documentata da prove di laboratorio) fino a 6 settimane dopo la vaccinazione [RCP VARIVAX[®], 2006].

Quando non è possibile evitare il contatto con soggetti ad alto rischio, prima della vaccinazione, deve essere accuratamente valutato il rischio potenziale di trasmissione del virus vaccinale rispetto al rischio di contrarre e trasmettere il virus selvaggio della varicella [RCP VARIVAX[®], 2006].

4.6.4 Somministrazione concomitante con emoderivati

E' raccomandato il rinvio della vaccinazione anti-varicella di almeno 3-5 mesi dopo trasfusioni di plasma o sangue, o somministrazione di immunoglobuline umane normali o immunoglobuline specifiche anti-varicella zoster (VZIG) poiché la somministrazione di prodotti derivati dal sangue contenenti gli anticorpi del virus della varicella zoster, incluse VZIG o altri preparati a base di immunoglobuline, entro un mese dalla somministrazione di una dose di vaccino anti-varicella potrebbe ridurre la risposta immunitaria al vaccino e, quindi, ridurre la sua efficacia protettiva a causa degli anticorpi verso il VZV acquisiti passivamente. Pertanto, dovrebbe essere evitata la somministrazione di uno qualunque di questi prodotti nel mese

successivo alla somministrazione di una dose di vaccino anti-varicella, a meno che ciò non venga considerato essenziale [RCP VARIVAX[®], 2006][RCP VARILRIX[®], 2007].

4.7 Il vaccino quadrivalente MPRV

Recentemente si è reso disponibile un nuovo strumento per la prevenzione vaccinale contro la varicella: il vaccino tetravalente MPRV (Morbilli-Parotite-Rosolia-Varicella), derivato dall'aggiunta della componente varicella al precedente vaccino trivalente MPR. Infatti, tra il 2006 e il 2008 in Italia è stata autorizzata l'immissione in commercio dei due vaccini MPRV **Priorix-Tetra[®]** (GlaxoSmithKline) e **ProQuad[®]** (Sanofi Pasteur MSD).

L'utilizzo di un vaccino combinato, invece di uno monovalente, comporta molti vantaggi, soprattutto dal punto di vista pratico, quali, ad esempio, la riduzione del numero delle iniezioni e del conseguente impatto emotivo della vaccinazione sui pazienti, ed è pertanto sempre raccomandato quando possibile. Altri benefici derivanti dall'uso di vaccini combinati sono il ridotto tempo di assistenza medica/infermieristica, il minore spreco del vaccino, i tempi più rapidi per l'avvicendamento dei soggetti vaccinati, la logistica semplificata (per esempio, inventari ridotti) e, fondamentale, la riduzione dei costi della vaccinazione [Marcy, 2003][CDC, MMWR 1999;48(RR-5):1-14].

In particolare, nel caso della varicella, l'utilizzo di un vaccino combinato dovrebbe permettere il raggiungimento di una maggiore adesione al programma di immunizzazione contro l'infezione da VZV, poiché, nella stessa seduta vaccinale del vaccino trivalente MPR può essere proposta contemporaneamente la vaccinazione

anti-varicella, e di inserire più facilmente la schedula a due dosi, e, per questi motivi, è fortemente raccomandato dal WHO [WHO, 1998].

Il vaccino MPRV deve essere iniettato per via sottocutanea nei bambini di età compresa tra gli 11 mesi e i 12 anni, che devono ricevere due dosi.

L'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino quadrivalente MPRV è risultata sovrapponibile a quella riscontrabile a seguito della co-somministrazione del vaccino MPR e del vaccino anti-varicella monovalente [RCP PRIORIX-TETRA[®], 2008][RCP PROQUAD[®], 2008][Knuf, 2008][Knuf, 2006][Zepp^A, 2007][Zepp^B, 2007][Vesikari, 2007][Goh, 2007][Kuter, 2006][Shinefield, 2005][Shinefield, 2008][Reisinger, 2006].

Inoltre, il vaccino MPRV non presenta precauzioni e controindicazioni diverse dal vaccino contro la varicella singolo, se non un'ulteriore cautela per quei soggetti che hanno sviluppato una reazione anafilattica in seguito all'ingestione di uova.

5 Il piano Nazionale Vaccini 2005-2007

5.1 Le raccomandazioni per la vaccinazione anti-varicella in Italia

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2003-2005 (DPR 23 maggio 2003) prevedeva, nell'ambito dell'impegno sulle vaccinazioni, l'avvio di iniziative mirate di prevenzione vaccinale orientate alla riduzione dell'incidenza della varicella, quali, ed esempio, il raggiungimento di adeguati livelli di copertura vaccinale [PSN 2003-2005]. In questo Piano, però, non erano specificati dei veri e propri indirizzi di politica vaccinale per una comune e condivisa attività di prevenzione, come era già avvenuto a suo tempo per il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e risolto con il Piano Nazionale Vaccini (PNV) 1999-2000 [Provvedimento 18 Giugno 1999]. Pertanto, nel 2003, il PNV 1999-2000 è stato aggiornato con la stesura del nuovo Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, ancora attualmente in vigore [PNV 2005-2007]. In particolare, tenendo conto delle nuove acquisizioni scientifiche sull'impiego estensivo della vaccinazione anti-varicella e dell'introduzione sul mercato e disponibilità di vaccini monovalenti anti-varicella, autorizzati per l'uso in soggetti sani, in questo nuovo Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 è stato incorporato il documento elaborato dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria su proposta della Commissione Nazionale Vaccini, con il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità e del Gruppo Tecnico Interregionale per le Malattie Infettive e le Vaccinazioni, contenente le indicazioni per la prevenzione ed il controllo della varicella.

Nel PNV 2005-2007 viene preso atto dell'efficacia della vaccinazione contro la varicella sia nel ridurre le infezioni da VZV ma anche le sue complicanze, con un favorevole impatto sia per i soggetti vaccinati ma anche per la popolazione in

generale, purchè vengano raggiunte coperture vaccinali adeguate, così come raccomandato dal WHO [WHO, 1998]. Infatti, il mancato raggiungimento di coperture elevate (ovvero pari a 85-90%) e durature nel tempo rischia di modificare l'epidemiologia della varicella, con uno spostamento in avanti dell'età di infezione e, quindi, un aumento dei casi nei bambini più grandi e negli adulti, in cui sono più frequenti le complicanze e la mortalità risulta maggiore. Pertanto, nella valutazione dell'opportunità di adottare un intervento vaccinale contro la varicella, secondo le raccomandazioni del PNV 2005-2007, deve essere effettuata una attenta analisi dell'attuale situazione epidemiologia, in modo da scegliere la strategia di immunizzazione che permetta il maggior controllo dell'infezione; inoltre, devono essere analizzati tutti gli eventuali rischi epidemiologici connessi con il tipo di programma vaccinale scelto quali, ad esempio, il raggiungimento di basse coperture vaccinali; infine, ma non ultimo per importanza, la scelta dell'intervento di vaccinazione deve tener conto del migliore sfruttamento possibile delle risorse della Sanità Pubblica sia a livello centrale che territoriale. Tutto ciò è in accordo con la posizione del WHO: la scelta dell'adozione di strategie di vaccinazione contro la varicella deve tener conto sia dell'epidemiologia della malattia, ma anche delle priorità di Sanità Pubblica e della disponibilità delle risorse. Quindi, per ridurre il rischio di spostamento dell'incidenza dell'infezione da VZV verso età successive all'infanzia, a seguito della difficoltà di raggiungere velocemente elevati tassi di copertura vaccinale, secondo il PNV 2005-2007, la strategia vaccinale da scegliere deve tener conto del contesto organizzativo nelle diverse realtà regionali, dei vincoli e dell'opportunità che oggi sono presenti e, soprattutto, delle altre azioni prioritarie che si stanno conducendo in Italia. A seguito di quanto sopra, il PNV 2005-2007 raccomanda la vaccinazione anti-varicella solo ai soggetti ad alto rischio di complicanze e agli adolescenti suscettibili. Tuttavia, questo tipo di strategia non

permette di modificare in modo sostanziale l'epidemiologia dell'infezione da VZV ma permette di prevenire solo i casi più severi ed impedisce lo spostamento in avanti dell'età media di acquisizione della varicella. Pertanto, il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 prevede che, in attesa di poter attuare un programma di vaccinazione universale, la vaccinazione debba essere offerta ai seguenti gruppi di popolazione, elencati in ordine di priorità:

Vaccinazione dei soggetti a rischio: l'intervento di vaccinazione è indirizzato a tutti i soggetti con rischio specifico correlato a patologie preesistenti o a particolari condizioni di lavoro (Tabella 5.1).

Tabella 5.1 Soggetti a rischio per i quali è raccomandata la vaccinazione anti-varicella nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.

Soggetti a rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Le persone suscettibili, che vivono con persone immunodepresse, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari (leucemie, linfomi, neoplasie che interessano il midollo osseo o il sistema linfatico), con deficit dell'immunità cellulare, ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento immunosoppressore di lunga durata. • Le persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio: con leucemia linfatica acuta in remissione, con insufficienza renale cronica e trapiantati renali, persone con infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 \geq 25%. • Le donne in età fertile senza precedenti di varicella andrebbero ricercate attivamente parallelamente alla ricerca effettuata nei confronti delle suscettibili per rosolia; la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 3 mesi. • Le persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con i bambini o con le persone immunodepresse. • I lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità): <ul style="list-style-type: none"> ○ Asili nido, scuole materne e comunità della prima infanzia; ○ Scuole primarie; ○ Scuole secondarie.

Poiché negli adolescenti e negli adulti il valore predittivo positivo del ricordo anamnestico di varicella è molto elevato (96-99% delle persone sono sieropositive), il ricordo dell'infezione da varicella è sufficiente a identificare tutti coloro che sono già immuni, e che pertanto non devono essere vaccinati.

Vaccinazione di adolescenti sani e suscettibili: il razionale di tale tipo di intervento è quello di vaccinare individui che non hanno ancora avuto contatto con il virus selvaggio allo scopo di evitare che tali individui rimangano suscettibili e si possano infettare e ammalare in età più avanzata in cui sia la frequenza che la gravità delle complicanze da varicella è maggiore rispetto all'età pediatrica. Pertanto, scopo di questo tipo di intervento è quello di ridurre i casi gravi e complicati di varicella, non modificando in modo apprezzabile la circolazione dell'agente eziologico stesso.

Anche nel caso degli adolescenti, il ricordo di malattia da parte dei genitori o affini è adeguato a identificare gli individui suscettibili all'infezione. In ogni caso, anche se il ricordo negativo è meno informativo, lo screening non è necessario per effettuare la vaccinazione negli adolescenti.

Il PNV 2005-2007, quindi, per incrementare la vaccinazione contro la varicella, ridurre i costi e gli accessi ai servizi vaccinali, suggerisce di offrire la vaccinazione agli adolescenti suscettibili insieme ad altre vaccinazioni, quali il recupero per il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) al 12° anno di vita oppure contemporaneamente al richiamo del Td al 14° anno.

Vaccinazione universale: Secondo il WHO, la vaccinazione contro la varicella dovrebbe essere introdotta laddove può essere raggiunta e mantenuta una copertura vaccinale elevata pari a 85-90% [WHO, 1998]. Visto che il raggiungimento e il mantenimento di elevate coperture vaccinali per il vaccino MPR può essere

considerato un buon indicatore di una adeguata capacità di offerta delle vaccinazioni da parte dei servizi regionali e, quindi, della possibilità di poter raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali anche per la varicella, il PNV 2005-2007 prevede che l'offerta della vaccinazione universale anti-varicella ai nuovi nati possa essere presa in considerazione da tutte quelle Regioni e Province Autonome italiane che hanno realizzato un'efficace campagna di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, con il raggiungimento di elevati livelli di copertura vaccinale, come previsto dal Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita [Deliberazione 13 novembre 2003].

In Figura 5.1 è riportato il Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva, come previsto dal PNV 2005-2007 (Nota 7a. Varicella: limitatamente alle Regioni italiane con programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture superiori all'80%; Nota 7b. Varicella: programmi di ricerca attiva e vaccinazione degli adolescenti con anamnesi negativa per varicella). Nel presente calendario viene solo indicata la fascia di età entro cui effettuare la vaccinazione anti-varicella, lasciando, in base a quanto specificato in precedenza, ai programmi regionali, o alla scelta del medico, l'inserimento più conveniente della vaccinazione nella schedula vaccinale.

Figura 5.1. Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva, come previsto dal Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.

Vaccino	Nascita	3° mese ¹	4° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	24° mese	36° mese	5-6 anni	11-12 anni ¹	14-15 anni
DTP		DTaP		DTaP		DTaP					DTaP		Tdap ⁸
IPV		IPV		IPV		IPV					IPV		
Epatite B	HB ²	HB		HB		HB							
Hib		Hib		Hib		Hib							
PCV		PCV ³											
MPR							MPR1 ⁴					MPR2 ⁴	
Men C		Men C ⁶											
Varicella							Varicella ^{7 a}					Varicella ^{7 b}	

Il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 è ancora attualmente in vigore ma è in fase di elaborazione un suo aggiornamento.

5.2 Omogeneità dell'offerta e la vaccinazione anti-varicella nelle Regioni Italiane

Da quando previsto dal PNV 2005-2007, la vaccinazione universale anti-varicella è raccomandata limitatamente alle Regioni Italiane che possano attuare programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture vaccinali superiori all'80% [PNV 2005-2007].

In particolare, il PNV 2005-2007, se da un lato conferisce alle Regioni Italiane la possibilità di realizzare e organizzare la vaccinazione anti-varicella su base regionale (e quando possibile con condivisione della strategia tra diverse regioni) in base alla situazione epidemiologica locale, ai dati di incidenza e di copertura vaccinale ed infine alla disponibilità economica, dall'altro sottolinea l'importanza dell'omogeneità della copertura vaccinale quando viene attuato un programma di vaccinazione universale. L'uniformità delle strategie vaccinali, infatti, è fondamentale per impedire la vaccinazione a "macchia di leopardo" in cui nelle zone con maggiore copertura vaccinale gli ottimi risultati ottenuti sono annullati dalla continua importazione di nuovi casi da aree limitrofe a bassa copertura in cui la trasmissione dell'agente patogeno non è impedita. In particolare, per la varicella il raggiungimento di basse coperture vaccinali è oltremodo nocivo poiché determina una parziale riduzione della circolazione virale, con conseguente spostamento dell'infezione/malattia verso l'età adulta a maggior rischio di complicanze e mortalità [PNV 2005-2007].

Tuttavia, proprio l'ampia discrezionalità decisionale nei confronti dell'adozione di una strategia di vaccinazione universale anti-varicella lasciata alle Regioni Italiane ha portato all'attuazione di differenti orientamenti e programmi regionali nei confronti della vaccinazione anti-varicella in Italia, determinando proprio l'indesiderata disomogeneità dell'offerta, con tipica distribuzione “a macchia di leopardo”. Infatti, ad Aprile 2006, in Italia, 19 Regioni su 21 avevano deliberato indicazioni riguardo la vaccinazione anti-varicella; tutte offrivano la vaccinazione alle categorie a rischio e 3 Regioni proponevano la vaccinazione anche ai nuovi nati, con una elevata adesione delle singole ASL alle indicazioni regionali (Tabella 5.2)[D'Ancona, 2006].

Tabella 5.2. Numero di Regioni e Province Autonome che offrono la vaccinazione anti-varicella per categorie e modalità di offerta [D'Ancona, 2006].

VARICELLA	Categorie a rischio	Adolescenti suscettibili	Tutti i nuovi nati
N. Regioni	19	14	7
<i>Gratuito</i>	19 (100%)	9 (64,3%)	3 (42,8%)
<i>In compartecipazione</i>	0	5 (35,7%)	4 (57,2%)

La Figura 5.2 mostra la tipica distribuzione a “macchia di leopardo” della vaccinazione anti-varicella in Italia [D'Ancona, 2007].

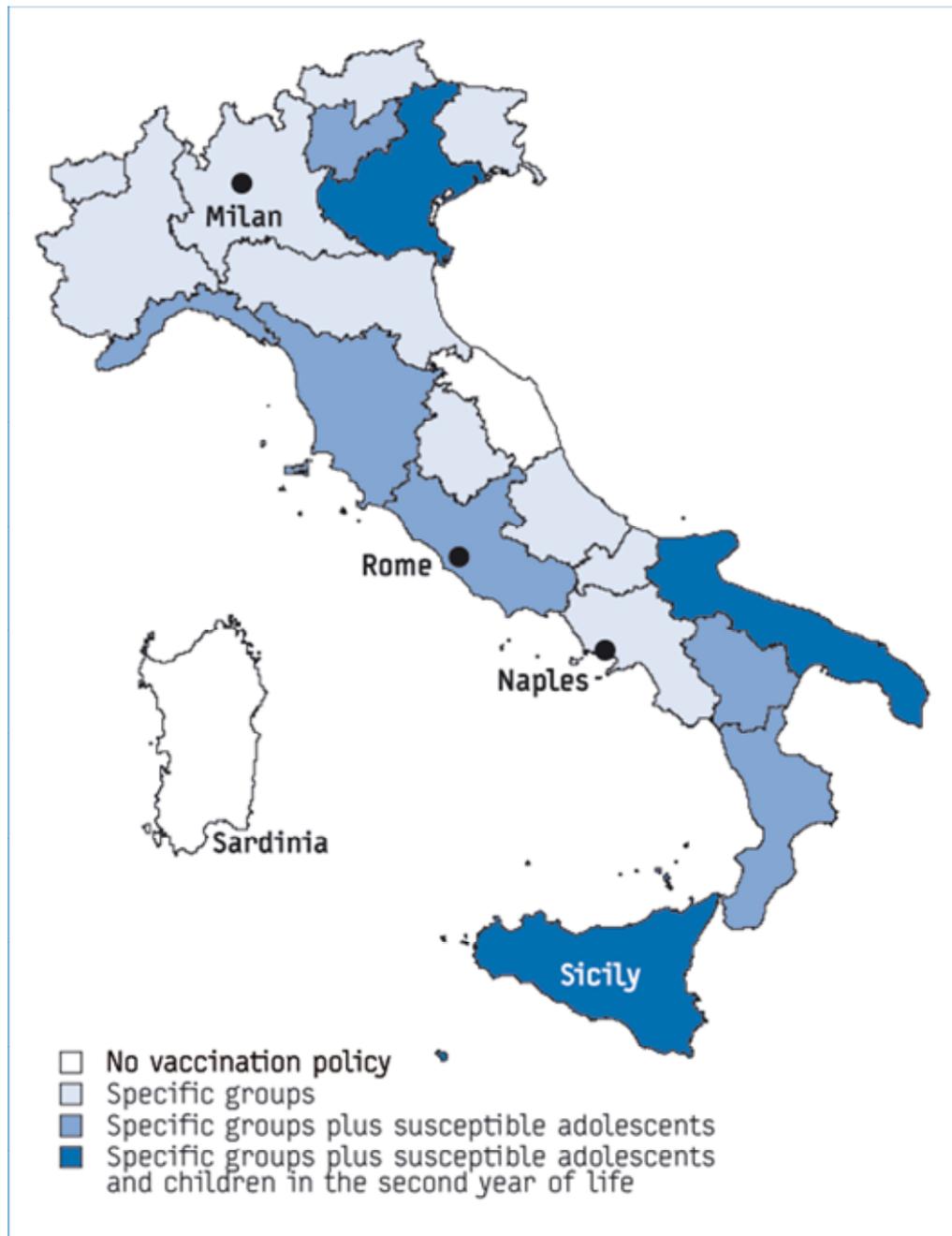


Figura 5.2. Regioni Italiane che raccomandano la vaccinazione anti-varicella secondo la modalità di offerta, Maggio 2006 [D'Ancona, 2007].

In Sicilia, una delle prime Regioni Italiane che ha adottato un programma di vaccinazione universale contro la varicella, secondo quanto riportato dalla rete di sorveglianza SPES, l'incidenza della varicella nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni si è notevolmente ridotta negli ultimi quattro anni proprio grazie all'introduzione di questa strategia di immunizzazione (Figura 5.3)[SPES].

Incidenza della varicella in Italia vs Sicilia

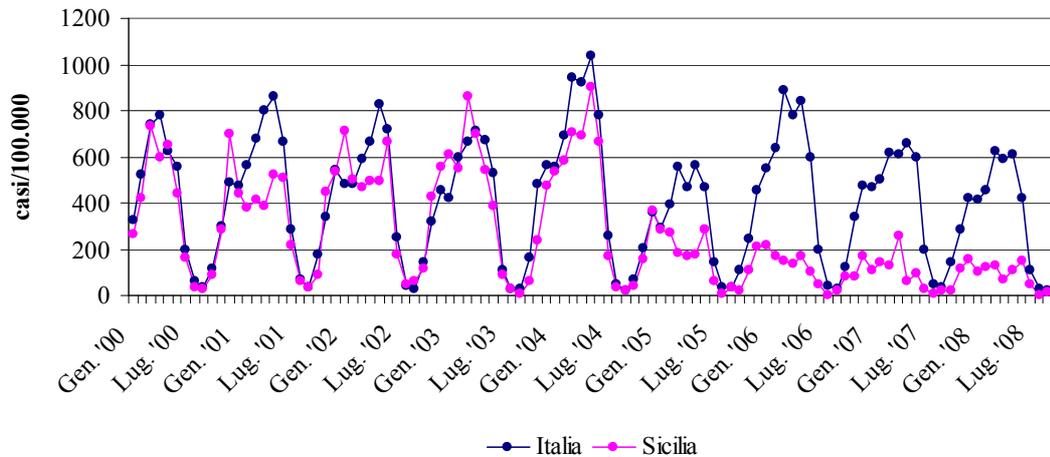


Figura 5.3. Incidenza della varicella in Italia e in Sicilia dal gennaio 2000 al settembre 2008, secondo i dati SPES [SPES].

Tuttavia, visto che la presenza di diverse modalità di offerta può causare grandi differenze nella copertura vaccinale, con conseguente diminuzione dell'effetto protettivo di “gregge”, uno degli obiettivi principali del nuovo Piano Nazionale Vaccini 2008-2010 dovrà essere quello di superare le gravi diseguità di offerta vaccinale per la varicella determinati dall'ampia libertà decisionale lasciata alle Regioni dal Piano Nazionale Vaccini 2005-2007.

5.3 Calendario Vaccini della Regione Toscana

Dal Gennaio 2008 la Regione Toscana ha adottato un nuovo Calendario Vaccinale per l'età evolutiva: le vaccinazioni previste con offerta attiva e gratuita sono schematizzate, con i relativi intervalli di somministrazione, nella Figura 5.4 (Nota 6: Soggetti anamnesticamente negativi. Somministrazione di due dosi a distanza di 1 mese l'una dall'altra)[BURT del 9 gennaio 2008].

In particolare, la Regione Toscana, vista la disponibilità di un vaccino quadrivalente MPRV, che include il vaccino MPR (somministrato in due dosi), e visti i dati di

efficacia sul campo del vaccino monovalente anti-varicella, raccomanda l'effettuazione dell'immunizzazione con due dosi di vaccino, qualunque sia l'età del soggetto da sottoporre alla vaccinazione. In particolare, la Regione Toscana raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino MPRV al 13°-15° mese di vita e una seconda dose a 5-6 anni.

Il rationale alla base della scelta di questo tipo di strategia sta nell'agevolare il raggiungimento di coperture superiori all'80% (impedendo lo spostamento dell'età d'insorgenza della malattia verso l'adolescenza e l'età del giovane adulto, quando sono più frequenti le forme complicate) e nella somministrazione di due dosi di vaccino anti-varicella, senza l'aumento delle sedute vaccinali da parte dei servizi di vaccinazione.

Figura 5.4. Calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva della Regione Toscana [BURT del 9 gennaio 2008].

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	12° anno	12-14 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ⁷		dTpa ⁸
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV		
Epatite B	Ep B ¹	EpB	EpB		EpB					
Hib		Hib	Hib		Hib					
MPRV						MPRV		MPRV		
PCV		PCV	PCV		PCV					
Men C						Men C ³				Men C ⁹
Varicella										Varicella ⁶
Papilloma virus									HPV ⁵	
Influenza					Influenza ²					
Epatite A						Epatite A ⁴				

Inoltre, il calendario vaccinale della Regione Toscana prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-varicella anche a tutti gli adolescenti fra i 12 e 14 anni (due dosi a distanza di un mese) che non risultano avere contratto la malattia in

precedenza, allo scopo di minimizzare le complicanze, particolarmente frequenti in età adulta.

Questo calendario delle vaccinazioni prevede anche che gli adolescenti e gli adulti che non abbiano avuto la varicella (anamnesticamente negativi) debbano essere vaccinati gratuitamente con due dosi (vaccino monovalente o quadrivalente MPRV) alla distanza di 4-8 settimane l'una dall'altra, con particolare attenzione alle donne in età fertile anamnesticamente negative.

La vaccinazione anti-varicella (con due dosi di vaccino distanziate di 4-8 settimane) è inoltre raccomandata per i soggetti a rischio, quali:

- soggetti infetti da HIV con conta dei linfociti T CD4+ superiore a 200/ μ l;
- soggetti con diabete, patologie coronariche, malattie polmonari croniche, alcolismo cronico;
- soggetti con asplenia (compresa splenectomia elettiva e deficienza terminale del complemento);
- soggetti con epatopatia cronica;
- soggetti con deficienze renali, malattie renali all'ultimo stadio, o emodializzati o riceventi di fattori della coagulazione concentrati;
- operatori sanitari.

Aspetto importante di questo Calendario Vaccini è l'adozione del vaccino quadrivalente MPRV quale strumento per incrementare velocemente le coperture vaccinali contro la varicella e l'introduzione della nuova schedula a due dosi. Questi punti, insieme al superamento delle differenze geografiche nell'offerta della vaccinazione anti-varicella, dovranno essere presi in considerazione nella stesura del prossimo Piano Nazionale Vaccini.

6 Gli studi di farmaco-economia

6.1 Principi di valutazione economica

L'invecchiamento della popolazione, l'offerta di sempre nuove tecnologie diagnostiche, terapeutiche e preventive, la crescente aspettativa e richiesta dei cittadini in merito alla salute costituiscono i principali motivi per i quali oggi la spesa sanitaria è soggetta inevitabilmente ad aumentare nel tempo. Tuttavia, le risorse utilizzabili nel campo della sanità sono ogni giorno sempre più limitate e, anche se non ci fossero problemi di disponibilità dei fondi per le spese necessarie per aumentare il livello di salute della popolazione, si porrebbe ugualmente il problema su quale sia il modo più efficiente di investire quanto abbiamo a disposizione [Brenna, 1999][Drummond, 1997]. Le decisioni relative alla distribuzione delle risorse in sanità sono influenzate da una complessa serie di fattori di tipo storico, culturale, sociale e, non ultimo, economico. Tuttavia, fino a qualche anno fa l'introduzione di un nuovo prodotto, apparecchiatura, procedura o metodica in campo sanitario sottostava esclusivamente a un giudizio di tipo clinico, che doveva accertarne solo l'innocuità e l'efficacia. Con l'aumento del costo dei servizi sanitari, per cercare di individuare il modo migliore per utilizzare le poche risorse economiche disponibili, negli ultimi decenni è stato necessario sviluppare la cosiddetta analisi economica delle differenti opzioni di tipo preventivo, curativo e riabilitativo quale strumento di supporto per razionalizzare le decisioni da prendere, affiancando un giudizio di natura economica a quello esclusivamente di tipo clinico (aggiungendo, pertanto, ulteriori elementi conoscitivi). In particolare, la valutazione economica può essere utile per orientare la scelta tra le seguenti alternative: compiere una determinata azione verso il non compierla, compiere quell'azione verso

un'azione alternativa, oppure fino a che punto spingere il compimento di quella determinata azione.

In effetti, per cercare di arginare il disavanzo dei sistemi sanitari e limitare la spesa, in passato sono stati individuati due possibili metodi: politiche di restrizione sui prezzi (che possono essere oggetto di contrattazione tra il pagante e i fornitori dei servizi) e politiche di restrizione sull'uso dei farmaci e dei servizi (utilizzando, ad esempio, linee guida di prescrizione, riduzione dei farmaci a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, introduzione dei farmaci generici). In questa ottica, l'analisi farmaco-economica, definita come strumento che permette di identificare, misurare e confrontare i costi e le conseguenze di trattamenti alternativi da diverse prospettive, dovrebbe incoraggiare le decisioni basate sul rapporto tra i costi e gli esiti piuttosto che su semplici tagli dei costi; dovrebbe costituire un utile supporto per coloro che devono prendere decisioni in campo sanitario a definire le priorità di intervento e a scegliere le opzioni con il miglior grado di efficienza; e dovrebbe definire le politiche di prescrizione e di prevenzione che risultino costo-efficaci (cioè che diano esiti importanti per la salute dei cittadini a costi ritenuti accettabili). Quindi, la valutazione economica può costituire un utile strumento per orientare razionalmente la soluzione di specifici problemi di scelta tra le alternative possibili. Pertanto, si parla di valutazione economica ogni qual volta si deve paragonare, per quanto riguarda costi e conseguenze, trattamenti alternativi (uno dei quali potrebbe essere, anche, il non effettuare alcun tipo di intervento).

Un'analisi farmaco-economica può essere condotta basandosi su dati empirici o su proiezioni fornite da modelli matematici [Beutels, 2000][Bonanni, 2003]. Nel primo caso, le differenze tra i costi e gli effetti dei trattamenti alternativi (ad esempio, tra un programma di vaccinazione universale in una popolazione, e nessuna

immunizzazione in una popolazione di controllo) sono studiati nella vita reale, durante un esperimento randomizzato in cui i costi ed gli effetti vengono misurati in una situazione applicativa concreta. Tuttavia, un tale approccio è applicabile solo in particolari condizioni, talvolta con molte difficoltà di tipo organizzativo, etico e temporale. Pertanto, l'approccio basato sui modelli matematici è generalmente il più usato nell'analisi farmaco-economica: esso può includere al suo interno non solo i dati di efficacia della vaccinazione in condizioni controllate (sperimentali) derivati dai *trial* clinici, ma anche i dati della cosiddetta "efficacia sul campo" (*effectiveness*), che deriva da una serie di variabili epidemiologiche, organizzative e demografiche proprie delle popolazioni considerate.

In ogni caso, quando deve essere impostata un'analisi economica per un determinato programma, prima di tutto deve essere definito l'oggetto e l'obiettivo della valutazione e devono essere stabilite le possibili alternative per il confronto dell'intervento in esame.

In ogni modo, la valutazione economica deve essere intesa come un supporto alle decisioni di politica sanitaria, ma non deve mai diventare il solo criterio di scelta.

6.2 La prospettiva della Società e del "pagante"

Quando deve essere impostata un'analisi economica per un determinato programma di intervento deve essere stabilito subito secondo quale punto di vista deve essere condotta l'analisi: secondo la prospettiva del singolo cittadino, del Servizio Sanitario Nazionale, oppure della Società in generale, poichè alcuni costi o risparmi possono essere rilevanti per una certa ottica, ma trascurabili per un'altra e quindi, cambiando la prospettiva, i risultati spesso mutano sostanzialmente. Ad esempio, un programma di vaccinazione che determina un risparmio soprattutto per la riduzione delle assenze

dal lavoro da parte di un genitore che, altrimenti, dovrebbe assistere il figlio malato, può risultare poco rilevante per il Servizio Sanitario Nazionale (poco interessato ai risparmi generati dal proprio intervento per un eventuale datore di lavoro), ma è invece assai importante nella prospettiva più generale della Società per la mancata perdita di produttività del lavoratore.

Gli economisti sanitari considerano la prospettiva della Società il punto di vista più corretto e completo, in quanto tiene conto dei costi e degli effetti nella totalità, indipendentemente da chi si deve accollare gli uni e beneficiare degli altri.

6.3 Costi diretti e indiretti nelle valutazioni farmaco-economiche

In una valutazione farmaco-economica deve essere ben chiaro fin dall'inizio i diversi tipi di costi e di conseguenze positive relativi all'attuazione di un particolare programma di intervento sanitario.

I costi diretti per una malattia sono costituiti dal valore economico delle risorse usate per l'assistenza sanitaria (quali farmaci, diagnostici, tecnologie, ore di lavoro degli operatori sanitari) e per altre forme di assistenza sociale (ad esempio, in caso di disabilità permanente causata dalla patologia).

Per i programmi di vaccinazione, i costi diretti sono rappresentati dalla spesa per l'acquisto e la somministrazione del vaccino e dalle risorse impiegate per trattare gli eventuali eventi avversi post-vaccinali. I benefici diretti del programma, invece, sono costituiti dal risparmio dei costi generati dalla malattia e dalle sue sequele (cioè dei costi diretti di malattia) grazie all'attuazione della politica di prevenzione.

I costi indiretti di una malattia (e, di conseguenza, i benefici indiretti derivati dall'applicazione di un programma di prevenzione) sono rappresentati dalla mancata

produzione di reddito a seguito della malattia stessa da parte del paziente, o dovuti alla necessità di assistenza del paziente da parte dei familiari.

I costi indiretti di un programma di immunizzazione sono invece costituiti dai guadagni persi per l'accesso ai servizi di vaccinazione e per l'inabilità al lavoro (solitamente temporanea) conseguente agli eventuali eventi avversi causati dalla vaccinazione. Inoltre, tra i benefici indiretti, nelle valutazioni economiche dei programmi vaccinali, spesso sono presi in considerazione anche gli anni di vita guadagnati a causa delle morti evitate, con i conseguenti risparmi di produttività (particolarmente rilevanti per i decessi evitati tra bambini o tra soggetti di giovane età).

I costi del dolore e della sofferenza patiti in conseguenza della malattia, assai difficili da monetizzare, sono generalmente definiti "immateriali", intangibili, e solitamente non sono considerati nelle analisi economiche.

6.4 Tipi di analisi economica

Le valutazioni economiche possono essere distinte in base al fatto che i costi e i risultati e le eventuali alternative siano esaminate congiuntamente o meno. In particolare, è possibile effettuare 5 tipi di valutazione parziale e 4 tipi di valutazioni complete (Tabella 6.1).

Le valutazioni farmaco-economiche complete possono essere distinte in quattro tipi, fondamentalmente, in base al modo con cui vengono misurati i vantaggi degli interventi per la salute: analisi di minimizzazione dei costi, analisi costo-efficacia, analisi costi-utilità e analisi costi-benefici [Robinson, BMJ 1993; 307: 670-673][Robinson, BMJ 1993; 307: 726-730][Robinson, BMJ 1993; 307: 793-

795][Robinson, BMJ 1993; 307: 859-862][Robinson, BMJ 1993; 307: 924-926][Robinson, BMJ 1993; 307: 994-996].

La scelta della tecnica più adatta da applicare dipende dal tipo di problema specifico che deve essere analizzato, dalle informazioni a disposizione e dalla possibilità di quantificare le variabili più importanti.

Tabella 6.1. I differenti tipi di valutazioni economiche [Ricciardi, 2006].

		Costi e risultati di ciascuna alternativa sono esaminati congiuntamente		
		NO		SI
E' effettuato un confronto tra due o più alternative	NO	VALUTAZIONE PARZIALE		VALUTAZIONE PARZIALE
		1. Descrizione dei risultati	2. Descrizione dei costi	5. Descrizione di costi e di risultati
	SI	VALUTAZIONE PARZIALE		VALUTAZIONE COMPLETA
		3. Valutazione di efficacia	4. Analisi dei costi	6. Analisi costi-benefici 7. Analisi costi-efficacia 8. Analisi costi-utilità 9. Analisi di minimizzazione dei costi

Quando sono presi in considerazione solo i costi di una malattia o di un determinato programma, si parla semplicemente di **descrizione/analisi dei costi**, mentre se vengono valutate solo le conseguenze di un intervento, si tratta di **descrizione dei risultati/valutazione di efficacia** (rispettivamente se le alternative sono esaminate congiuntamente o meno).

L'analisi dei costi si limita a considerare i costi di alternative che producono conseguenze identiche, come accade raramente in sanità, mentre le valutazioni dell'efficacia si riferiscono alle sperimentazioni cliniche. Infine, la descrizione dei costi di una malattia fornisce elementi preliminari utili per l'impostazione di ulteriori ricerche economiche, pur non costituendo un'analisi economica completa.

Le valutazioni economiche complete differiscono in base alle diverse modalità di calcolo delle conseguenze dell'intervento esaminato, come mostrato in Figura 6.1.

Analisi dei costi e dei vantaggi



Figura 6.1. Classificazione delle valutazioni economiche complete in base al calcolo delle conseguenze [Brenna, 1999].

In Tabella 6.2 sono schematizzate le principali differenze delle varie tecniche di valutazione economica.

Tabella 6.2. Le principali differenze delle varie tecniche di valutazione economica [Brenna, 1999].

Tipo di tecnica utilizzata	Elementi di calcolo considerati	Unità di misura utilizzate	Descrizione del contenuto dell'analisi	Metodo di calcolo
Analisi dei costi	Costi	Monetarie	Confronto tra i costi monetari di interventi alternativi per l'ottenimento di risultati clinici ritenuti equivalenti a priori	$C(1) < C(2)$
Analisi di minimizzazione dei costi	Costi e conseguenze	Monetarie e fisiche	Confronto tra i costi monetari di interventi alternativi per l'ottenimento di risultati ritenuti assimilabili a seguito di sperimentazione clinica	$C(1) < C(2)$
Analisi costo-efficacia	Costi e conseguenze	Monetarie e fisiche	Confronto tra i costi monetari di interventi alternativi e dei relativi risultati espressi in termini fisici (anni di vita guadagnati, malattie evitate, ...)	$C(1)/\text{Ris. Fis. (1)} < C(2)/\text{Ris. Fis. (2)}$
Analisi costo-utilità	Costi e conseguenze	Monetarie e fisiche	Confronto tra i costi monetari di interventi alternativi e dei relativi risultati espressi in anni di vita guadagnati pesati per la relativa qualità	$C(1)/\text{Qaly (1)} < C(2)/\text{Qaly (2)}$
Analisi costo-beneficio	Costi e conseguenze	Monetarie	Confronto tra i costi monetari di interventi alternativi e dei relativi benefici monetariamente valutati	$C/B \leq 1$

Nota: C=costi; Ris. Fis.=risultati espressi in termini fisici; Qaly=anni di vita guadagnati aggiustati per la loro qualità; B=benefici monetari.

6.4.1 Analisi di minimizzazione dei costi

L'analisi della minimizzazione dei costi è un tipo di valutazione economica utilizzata quando l'esito degli interventi esaminati risulta esattamente lo stesso, in base ai dati di letteratura. Pertanto, l'attenzione è posta sui costi, per evidenziare quale dei programmi alternativi analizzati porti alla loro minimizzazione.

In particolare, a differenza dell'analisi dei costi, le conseguenze non vengono considerate equivalenti a priori, ma la loro presunta equivalenza deve essere attentamente vagliata alla luce di evidenze cliniche rintracciabili in letteratura. Poiché raramente forme alternative di intervento in sanità producono risultati complessivi assimilabili, questa tecnica ha un utilizzo limitato.

6.4.2 Analisi costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia viene utilizzata quando deve essere paragonato il costo per unità di risultato di interventi diversi, i cui esiti sono differenti, ma tutti misurabili in unità naturali comuni, quali le infezioni prevenute, le morti evitate, gli anni di vita guadagnati, etc. Pertanto, con questa tecnica è possibile confrontare interventi alternativi che producono conseguenze diverse.

In genere i risultati dell'analisi costo-efficacia sono presentati come rapporto costo-efficacia (o *Cost-Effectiveness Ratio* - CER), così definito:

$$\text{CER} = \frac{\text{Costo della strategia A} - \text{Costo della strategia B}}{\text{Effetti della strategia A} - \text{Effetti della strategia B}}$$

Più tale valore di CER risulta basso, più l'intervento deve essere considerato ad un elevato livello di priorità tra tutti quelli possibili.

L'analisi costo-efficacia (che insieme all'analisi costi-benefici risulta la più utilizzata nella valutazione economica dei programmi vaccinali), tuttavia, paragona talora gli

anni di vita guadagnati grazie ad interventi alternativi senza però considerare la qualità della vita risparmiata.

6.4.3 Analisi costo-utilità

L'analisi costi-utilità, che corrisponde ad un tipo particolare di analisi costo-efficacia, permette di superare il problema della qualità della vita guadagnata grazie all'intervento misurando i risultati in termini di anni di vita guadagnati aggiustati o pesati per la loro qualità (QALYs – *Quality Adjusted Life Years*). Il livello di qualità di vita è generalmente espresso con un valore compreso tra 0 e 1: un anno di vita guadagnato in condizioni di salute perfetta assume il valore 1, mentre, all'opposto, la morte ha un valore pari a 0. A condizioni di salute fisica/psichica/sociale e di funzionalità decrescenti corrispondono valori sempre più bassi. I risultati vengono espressi come rapporto costi-utilità (o *Cost-Utility Ratio* - CUR), così definito:

$$\text{CUR} = \frac{\text{Costo della strategia A} - \text{Costo della strategia B}}{\text{QALY della strategia A} - \text{QALY della strategia B}}$$

Più è piccolo il valore di CUR, più l'intervento deve essere considerato prioritario.

Tuttavia, per questo tipo di approccio è difficile da stabilire, in modo universalmente accettato da tutti, il livello di qualità di vita nelle diverse condizioni e, pertanto, si basa sul giudizio soggettivo di specialisti (i medici), dei soggetti interessati (i pazienti) e degli individui comuni (i consumatori).

Infine, l'analisi costi-utilità non è ampiamente utilizzata per le valutazioni economiche delle vaccinazioni, anche perché gli anni di vita guadagnati grazie a programmi di prevenzione primaria sono in stato di perfetta salute.

Poiché le tecniche precedenti misurano i costi in termini monetari e le conseguenze come costo per unità fisica di risultato ottenuto, permettono di classificare i vari possibili interventi in base alla rispettiva convenienza economica.

6.4.4 Analisi costi-benefici

L'analisi costi-benefici è la forma di analisi economica sviluppata per prima in campo extra-sanitario e, rispetto alle precedenti tecniche, si caratterizza per il fatto che sia i costi che i risultati degli interventi vengono monetizzati. I vantaggi monetari di un intervento sono rappresentati sia dai costi futuri che l'intervento permette di evitare sia dal tempo di attività lavorativa recuperato grazie all'intervento stesso. I risultati sono espressi solitamente o come differenza tra i costi sostenuti e i benefici ottenuti (cioè i costi netti o i risparmi netti di un programma), oppure come rapporto beneficio-costi (o *Benefit-to-Cost Ratio* - BCR), così definito:

$$\text{BCR} = \text{Benefici del programma} / \text{Costi del programma.}$$

In questo caso, l'intervento risulta tanto più conveniente quanto più il valore di BCR è elevato.

Questo tipo di analisi consente la comparazione di interventi in campo sanitario con interventi anche in altri settori di investimento. Tuttavia, trova, in genere, poche applicazioni in campo sanitario, poiché sono rari gli interventi in grado di generare risparmio per il pagante le prestazioni o per la società, ad eccezione dei programmi di vaccinazione.

La difficoltà per questo tipo di analisi è quella di assegnare un valore economico a ciascun esito favorevole delle strategie messe in atto (ad esempio, quanto vale un caso di malattia evitato, o un anno di vita risparmiato grazie ad un programma di vaccinazione). Per superare questo problema sono possibili due differenti approcci,

ognuno dei quali non è esente da difetti. Il primo, detto “del capitale umano” (*human capital approach*) si basa sulla capacità produttiva dei soggetti che non si ammalano o non muoiono grazie all’intervento: un uomo sano è più produttivo di uno con condizioni di salute precarie [Gasparini, 2000]. Tuttavia i soggetti non produttivi (quali gli anziani o i disoccupati) non contribuiscono, in questo caso, al valore economico calcolato (con risvolti anche di tipo etico). Il secondo approccio è quello che si fonda sulla disponibilità a pagare (*willingness to pay*) una certa cifra da parte dei cittadini per evitare una certa malattia, o un determinato rischio percentuale di morte. Tuttavia l’ammontare del denaro che si sarebbe disposti a pagare per evitare un certo esito può essere fortemente condizionato dal reddito del cittadino a cui viene posta la domanda.

Infine, le valutazioni economiche dei programmi di vaccinazione possono essere definite di tipo **statico**, quando ci si riferisce ad un solo tasso di copertura (che in genere corrisponde a quello storicamente misurato nell’area oggetto di analisi), oppure di tipo **dinamico**, quando è possibile evidenziare l’impatto della variazione dei tassi di copertura ottenibili grazie all’applicazione di programmi di immunizzazione di più ampia portata. L’analisi di tipo dinamico, tuttavia, spesso è di difficile attuazione per i problemi connessi alla misurazione della crescente immunità di gregge all’aumentare della copertura.

6.5 Il tasso di sconto nell’analisi economica

Poiché i costi che si dovranno sostenere in futuro sono meno gravosi dei costi di pari entità da sostenere subito, nelle analisi economiche per ovviare a questo problema viene applicato il calcolo del tasso di sconto. Infatti, il denaro non speso

nell'immediato potrà rendere in termini di interessi composti mentre i benefici economici che si verificheranno solo nel giro di alcuni anni sono meno importanti dei risultati che si concretizzano nell'immediato. Pertanto, nelle analisi economiche è necessario *attualizzare* il valore dei costi e dei benefici, ovvero riportare il valore dei costi e dei benefici che si manifestano in futuro al valore odierno, applicando la formula:

$$VA = [1 / (1+r)^t] * S$$

dove VA è il valore attuale della somma S disponibile al tempo t , calcolato usando un tasso di sconto r [Brenna, 1999].

I programmi di vaccinazione sono caratterizzati solitamente da una spesa rilevante immediata, mentre i risultati sono distribuiti nel futuro in modo più o meno differito secondo il tipo di malattia prevenuta.

Mentre nel passato il tasso di sconto più utilizzato era del 5%, oggi la maggior parte degli economisti sanitari utilizza solitamente un tasso del 3%.

6.6 *Analisi della sensibilità*

Poiché talvolta i parametri epidemiologici o di costo inseriti nei modelli matematici di valutazione economica non sono del tutto certi, o sono soggetti ad oscillazioni e variazioni di una certa entità, è importante effettuare la cosiddetta “analisi della sensibilità” (univariata), ovvero verificare come variano gli esiti della valutazione economica tenendo fermi tutti i parametri e facendone cambiare di volta in volta uno che si ritiene di rilievo per i risultati. Pertanto, lo scopo di questo tipo di analisi è di determinare quanto sensibile sia il risultato finale ai valori attribuiti alle singole variabili.

Talvolta, inoltre, può essere effettuata una analisi della sensibilità multivariata. In questo caso sono creati due scenari estremi: quello in cui tutti i parametri risultati più sensibili sono calcolati contemporaneamente con il loro valore estremo in senso sfavorevole al programma di vaccinazione (scenario pessimistico), e quello in cui tutti i parametri sono invece inseriti con il loro valore estremo in senso favorevole (scenario ottimistico). Quindi, un programma vaccinale che si dimostra economicamente vantaggioso o con rapporto costo-efficacia accettabile anche nello scenario più pessimistico, risulta solidamente sostenibile quale scelta di politica sanitaria.

Concludendo, per ottenere dei risultati attendibili nell'effettuazione di valutazioni economiche deve essere seguito il seguente iter logico:

1. descrizione dell'intervento sanitario e degli obiettivi della valutazione economica;
2. scelta della prospettiva secondo cui deve essere effettuata l'analisi;
3. identificazione di tutti i costi e delle possibili conseguenze dell'applicazione dell'intervento;
4. scelta del tasso di sconto per i costi e le conseguenze;
5. scelta dell'unità di misura da adottare per le conseguenze (ovvero scelta della tecnica di valutazione economica da adottare);
6. valutazione dell'incertezza inerente certe variabili utilizzate (analisi della sensibilità);
7. descrizione dettagliata e discussione critica dei risultati ottenuti.[Brenna, 1999]

7 Gli studi di farmaco-economia applicati alle vaccinazioni

Molti degli strumenti epidemiologici idonei a valutare l'impatto delle vaccinazioni, quali i modelli matematici alla base degli studi di farmaco-economia presentati nel precedente capitolo, non erano disponibili all'epoca di introduzione della maggior parte delle vaccinazioni per l'infanzia attualmente in uso.

Tuttavia, oggi gli studi di farmaco-economia sono universalmente riconosciuti come un utile strumento per valutare l'opportunità di adozione di una specifica vaccinazione nella popolazione generale o in particolari gruppi a rischio. Un'altra possibile applicazione di questo tipo di studio, inoltre, riguarda la scelta tra vaccini alternativi per prevenire la stessa malattia.

Nel caso della poliomielite, ad esempio, l'introduzione della vaccinazione di massa ha costituito, oltre ad un enorme progresso scientifico e sociale, pure un investimento economico di notevole entità. In una situazione epidemiologica del tutto mutata, proprio grazie all'immunizzazione universale, si può presentare il problema di quale vaccino, tra quello orale vivo attenuato (OPV) e quello parenterale inattivato (IPV), sia più conveniente utilizzare oggi. Infatti, quando il numero di casi tende ad abbassarsi fino a livelli minimi, l'attenzione si concentra sui pur rari episodi di poliomielite paralitica da virus vaccिनico attenuato che abbia subito la reversione alla forma selvaggia. Il verificarsi di tali casi provoca, peraltro, l'innalzamento dei costi del vaccino in paesi come gli Stati Uniti, in cui le cause intentate da chi ha subito effetti indesiderati dopo l'immunizzazione portano spesso a forti risarcimenti in denaro. Tutto questo, insieme alla disponibilità di un vaccino inattivato potenziato a costi ridotti, al problema dell'interferenza dei poliovirus somministrati per via orale con altri enterovirus in paesi in via di sviluppo e alla dimostrazione dell'esistenza dell'immunità di gregge dopo vaccinazione con IPV, ha indotto alcuni studiosi a

proporre un cambiamento della politica vaccinale contro la poliomielite [Beale, 1990].

La valutazione economica dell'adozione di programmi di vaccinazione per essere attuata richiede la collaborazione di diverse figure professionali, quali il clinico (capace di valutare l'efficacia dell'azione), l'epidemiologo (capace di stimare la diffusione della malattia o il rischio di contrarla), l'economista e l'esperto di modellizzazione. In particolare, al medico e all'epidemiologo competono la raccolta e la validazione dei dati di *input*, quali l'incidenza dell'infezione suddivisa per classi di età, il rapporto tra casi asintomatici e sintomatici (in funzione dell'età), l'incidenza di complicanze e disabilità (temporanee e permanenti) e dei relativi tassi di ospedalizzazione, la quantificazione della possibile evoluzione allo stato di portatore, la misurazione del tasso di letalità e di mortalità specifica.

Un problema di non facile soluzione nelle analisi dei costi e dei benefici relativi all'introduzione di particolari vaccinazioni riguarda, tuttavia, la comparabilità di studi effettuati sullo stesso vaccino da parte di autori diversi. Le voci di spesa e di esito degli interventi considerati sono, infatti, quasi sempre differenti e talvolta lo sono anche i dati epidemiologici cui ci si riferisce per il calcolo dei casi di malattia o morte prevenibile, dei costi per ospedalizzazione risparmiati, etc. La possibilità di effettuare un'analisi delle valutazioni economiche richiede pertanto il raggiungimento di un consenso tra gli esperti dei diversi campi su quali siano i criteri di valutazione dei costi e dei benefici diretti ed indiretti e dei dati epidemiologici disponibili, sulla necessità di effettuare un'analisi della sensibilità, con la produzione di scenari ottimistici e pessimistici, sulla necessità di applicare un tasso di sconto ai costi e ai benefici che si prevedono differiti nel tempo.

7.1 *Gli studi di farmaco-economia applicati alla vaccinazione anti-varicella*

Molti sono gli studi di farmaco-economia effettuati per valutare l'impatto dell'introduzione della vaccinazione anti-varicella presenti nella letteratura internazionale. In Tabella 7.1 e 7.2 sono riportati schematicamente i principali studi di farmaco-economia di tipo statico e dinamico, rispettivamente, e i Paesi per i quali sono stati eseguiti. In Tabella 7.3 sono riportate le principali differenze tra alcuni degli studi farmaco-economici applicati alla vaccinazione anti-varicella, disponibili in letteratura.

Tabella 7.1. Studi farmaco-economici di tipo statico applicati alla vaccinazione anti-varicella, disponibili in letteratura.

<i>Riferimento, Anno</i>	<i>Paese</i>	<i>CBA[†]/CE[‡]</i>	
		<i>Bambini +/- catch up</i>	<i>12 anni</i>
Vaccinazione universale			
Preblud, 1985	USA	6.9:1 (0.3:1)	.
Huse, 1994	USA	2.4:1	.
Beutels, 1996*	Germania	4.7:1, (\$9K/LYS)	6:1 (-\$51K/LYS)
Diez Domingo, 1999	Spagna	1.6:1 (0.5:1)	.
Scuffham, 2000	Australia	(\$320/CA)	(\$400/CA)
Getsios, 2002*	Canada	1.7:1, (\$67K/LYS)	.
Targeted models			
Thiry, 2004	Italia	.	2.2:1, €5-8K/LYG

*waning effect, †society (payer), ‡discounted 1997 US\$, Case Avoided

Tabella 7.2. Studi farmaco-economici di tipo dinamico applicati alla vaccinazione anti-varicella, disponibili in letteratura.

<i>Riferimento, Anno</i>	<i>Paese</i>	<i>CBA/CE†</i>	<i>Zoster</i>
Lieu, 1994*‡	USA	5.4:1, (\$19K/LYS)	.
Coudeville, 1999*‡	Francia	(NPV \$280M /30y)	.
Scuffham, 1999‡	Nuova Zelanda	2.8:1, -\$50/CA (\$60)	.
Brisson, 2002*‡	Canada	4.9:1, (\$43K/LYS)	(\$126K/LYS)
Brisson, 2003*	Regno Unito	.	QALY & costs
Banz, 2003*	Germania	4.1:1, -€113K/LYG	.
Coudeville, 2004	Italia	<€2.8K/LYG	
Coudeville, 2005	Francia, Germania	-€141K/LYG (-€3K) -€174K/LYG (-€94K)	
Lenne, 2006	Spagna	-€115K/LYG (€4K)	

*Waning, †Society (Payer), ‡1997 discounted US\$,

Tabella 7.3.a. Principali differenze tra alcuni studi farmaco-economici applicati alla vaccinazione anti-varicella, disponibili in letteratura.

<i>Riferimento, Anno</i>	<i>Effetto sullo Zoster</i>	<i>Effetto della perdita di efficacia</i>	<i>Herd immunity</i>	<i>Copertura</i>
Preblud, 1985	No	No	No	90%
Huse, 1994	No	No	No	
Lieu, 1994	No	Si	Si	97%
Beutels, 1996	No	Si	No	70%
Diez Domingo, 1999	No	No	No	95%
Coudeville, 1999	No	Si	Si	80%
Scuffham, 1999	No	No	Parziale	80%
Scuffham, 2000	No	No	No	80%
Brisson, 2002	Si	Si	Si	90%
Getsios, 2002	No	Si	No	85%

Tabella 7.3.b. Principali differenze tra alcuni studi farmaco-economici applicati alla vaccinazione anti-varicella, disponibili in letteratura.

<i>Riferimento, Anno</i>	<i>Paese</i>	<i>Età</i>	<i>Zoster</i>	<i>Breakthrough</i>
Garnett, 1992		Si	Si	No
Halloran, 1994	USA	Si	No	Si
Ferguson, 1996	USA	Si	No	No
Garnett, 1996		Si	Si	No
Schuette, 1999	USA	Si	Si	Si
Brisson, 2000	Canada	Si	Si	Si
Banz, 2003	Germania	Si	No	-

In generale, le valutazioni farmaco-economiche condotte in vari Paesi del mondo sull'eventuale introduzione della vaccinazione universale anti-varicella hanno dimostrato quasi sempre un risparmio per la Società, ma solitamente costi superiori

ai benefici in termini economici per i servizi sanitari paganti [Beutels, 1996][Diez Domingo, 1999][Coudeville, 1999][Coudeville, 2004][Thiry, 2004].

E' importante sottolineare, però, che negli Stati Uniti la vaccinazione universale contro la varicella è stata introdotta su larga scala dal 1995 proprio sulla base di valutazioni economiche che ne hanno dimostrato un favorevole rapporto costo-beneficio [Halloran, 1994] e costo-efficacia [Lieu, 1994].

Tuttavia in Italia, il vaccino vivo attenuato contro l'infezione da VZV, disponibile da circa tre decenni e che prima del 1995 era già ampiamente impiegato in Giappone e in Corea, non è stato utilizzato finora per estesi programmi di prevenzione. La priorità dell'introduzione di un programma di vaccinazione universale anti-varicella in Italia costituisce ancora oggi un argomento di forte interesse e dibattito: i modelli matematici, simulando l'impatto clinico/epidemiologico di possibili strategie vaccinali in uno specifico contesto (come quello italiano), possono costituire un importante ausilio per valutarne l'introduzione, l'eventuale impatto sull'epidemiologia, i possibili gruppi di popolazione a cui offrire la vaccinazione, l'eventuale copertura vaccinale che deve essere garantita al fine di massimizzare i benefici sanitari e definire il livello di priorità dell'offerta vaccinale per il migliore utilizzo delle limitate risorse disponibili del Servizio Sanitario Nazionale.

Attualmente sono disponibili nella letteratura nazionale ed internazionale quattro studi di valutazione clinica/economia relativi all'adozione della vaccinazione anti-varicella in Italia, come illustrato in Tabella 7.4.

Tabella 7.4. Studi di valutazione clinica/economica applicati alla vaccinazione anti-varicella in Italia, disponibili in letteratura.

Autore	Giornale	Modello	Risultati	Popolazione	Herpes Zoster
Salmaso et al.	Annali di Igiene, 2002	Dinamico (Halloran)	Casi prevenuti	Nuovi nati Adolescenti	No
Thiry et al.	Vaccine, 2004	Statico (Markov)	LYG BCR	Adolescenti	No
Coudeville et al.	Pharmacoeconomics, 2004	Dinamico (Halloran)	LYG BCR	Nuovi nati Adolescenti	No
Bonanni et al.	Vaccine, 2008	Dinamico (Halloran)	BCR	Nuovi nati Adolescenti	No

Salmaso S, Mandolini D, Scalia Tomba G, Esposito N. *Prevention of varicella in Italy: vaccination strategies. Ann Ig 2002;14(4 Suppl 6):35-44.*

Nel lavoro di Salmaso et al. è stata effettuata, mediante un modello matematico di simulazione di tipo dinamico, una valutazione di tipo epidemiologico (ma non economico) dei possibili cambiamenti indotti dall'introduzione di una vaccinazione estesa contro la varicella sulla distribuzione e sulla frequenza per età dei casi di varicella in un arco temporale molto lungo (50 anni) in Italia. Gli autori hanno analizzato sei possibili scenari, differenti per età di somministrazione della vaccinazione e/o proporzione di soggetti vaccinati (Tabella 7.5).

Tabella 7.5. I sei scenari di vaccinazione esaminati da Salmaso et al.

	Scenari di vaccinazione
Scenario 1	Vaccinazione routinaria dei nuovi nati al 1° anno di età con copertura del 20%.
Scenario 2	Vaccinazione routinaria dei nuovi nati al 1° anno di età con coperture progressive del 20%, 30% e 50% nei primi tre anni del programma di immunizzazione.
Scenario 3	Vaccinazione routinaria dei nuovi nati al 1° anno di età con coperture progressive del 20%, 30% e 80% nei primi tre anni del programma di immunizzazione.
Scenario 4	Vaccinazione routinaria dei nuovi nati al 1° anno di età con copertura del 50% e al 12° anno di età con copertura del 30%.
Scenario 5	Vaccinazione routinaria dei nuovi nati al 1° anno di età con copertura del 80% e al 12° anno di età con copertura del 50%.
Scenario 6	Vaccinazione routinaria al 12° anno di età con coperture progressive del 20%, 30% e 80% nei primi tre anni del programma di immunizzazione.

Tutte le simulazioni eseguite indicano una iniziale diminuzione di frequenza dei casi di varicella osservati nei primi 3-5 anni dall'adozione del programma di vaccinazione rispetto allo stato di equilibrio endemico prevaccinale, seguita da una serie di picchi epidemici variabile per numerosità e dimensione tra i vari scenari, con intensità decrescente indipendentemente dalla strategia esaminata. Le epidemie che si verificano risultano colpire, in particolare, gli individui appartenenti alla fascia di età 5-18 anni, ovvero la classe successiva a quella della vaccinazione. Inoltre, al diminuire dei casi nelle età infantili, il numero di infezioni da VZV nella fascia di età più adulta (dai 18 anni in poi) tende ad aumentare fino a triplicarsi. Tale evenienza risulta fortemente diminuita solo nel caso di coperture vaccinali molto elevate nell'infanzia prima dei 5 anni di età (superiori all'80%). Infatti, più è alta la copertura vaccinale, maggiore è la riduzione del numero totale di nuovi casi, evidenziato anche da un periodo di oscillazione con valori, minimi e massimi, più bassi. All'aumento della copertura vaccinale, anche la durata del periodo di oscillazione risulta in genere più lunga, in quanto più lungo sarebbe il tempo necessario per l'accumulo di soggetti suscettibili in grado di provocare un'epidemia. Pertanto, gli autori concludono che i programmi estesi di vaccinazione contro la varicella devono raggiungere al più presto elevate coperture per evitare effetti indesiderati di spostamento in avanti dell'età dei casi e, quindi, dovrebbero essere offerti a gruppi facilmente raggiungibili, quali quelli in cui è già presente una attiva offerta vaccinale (che permetta di immunizzare più dell'80% dei bambini), come ad esempio la vaccinazione contro il morbillo.

In particolare, i risultati di questo studio confermano gli effetti potenzialmente negativi a lungo termine di strategie vaccinali che non raggiungano tassi di copertura vaccinale elevati, quali lo spostamento in avanti dell'età media di infezione, come già dimostrato in altri studi di modellizzazione [Brisson, *Epidemiol Infect* 2000].

Questo studio valuta solo l'impatto a livello epidemiologico dell'introduzione di una vaccinazione universale anti-varicella in Italia e non esamina l'eventuale impatto economico. Inoltre, il modello non tiene conto della frequenza dell'herpes zoster e delle sue possibili variazioni al variare dell'incidenza della varicella.

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; 22: 3546-3562.*

Nel lavoro di Thiry et al., finanziato dall'Università di Anversa (Belgio) ed in parte dalla casa farmaceutica Aventis Pasteur MSD (Lione, Francia), è stata effettuata una valutazione economica, in termini sia di costi-efficacia, sia di costi-benefici e di impatto sul budget, dell'adozione della vaccinazione anti-varicella per gli adolescenti italiani. L'assenza di vaccinazione è messa a confronto con cinque possibili scenari 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 scenari 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 Servizio Sanitario Nazionale. Le principali caratteristiche di questo studio sono riportate schematicamente nella Tabella 7.6.

Secondo quanto riportato dagli autori, per quanto riguarda la Società, la strategia che prevede la sola anamnesi e quella che contempla entrambi i test risulterebbero le più vantaggiose. Tuttavia, dato il costo dell'esame ematico, il maggior ritorno economico si avrebbe con l'adozione della strategia che prevede la sola valutazione anamnestica. Il SSN, invece, 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 SSN.

Lo studio non riporta, però, gli eventuali costi indiretti di tipo sanitario (quali i costi della sessione del prelievo, i costi per l'organizzazione, ecc.). Inoltre, trattandosi di adolescenti, spesso difficilmente raggiungibili, non viene specificato come verrebbe raggiunta la copertura vaccinale ipotizzata. Lo studio esamina strategie di vaccinazione per i soli adolescenti e non prende in considerazione altri possibili scenari di immunizzazione per soggetti di età inferiore.

Tabella 7.6. Principali caratteristiche dello studio di Thiry et al., 2004.

Autore	Thiry et al (2004)
Tipo valutazione economica	Costo-efficacia, costo-benefici, impatto sul budget
Punto di vista	Società e Servizio Sanitario Nazionale
Intervento	<ol style="list-style-type: none"> 1. vaccinazione obbligatoria di tutti gli adolescenti italiani di 11 anni; 2. vaccinazione (raccomandata e gratuita) degli adolescenti suscettibili sulla base dell'anamnesi; 3. vaccinazione (raccomandata e gratuita) degli adolescenti suscettibili sulla base di un esame ematico; 4. vaccinazione (vaccinazione raccomandata e gratuita) degli adolescenti con esame ematico negativo, condotto su coloro i quali avevano anamnesi negativa o incerta per la varicella; 5. vaccinazione (raccomandata ma no gratuita) degli adolescenti con storia negativa o incerta svolta privatamente <p>vs no vaccinazione</p>
Base Case	Popolazione: Coorte di 43,700 nuovi nati della provincia di Napoli Durata: 100 anni Copertura: 70% Moneta: Euro 2002
Risultati	Tasso di sconto: 3 % Rapporto costo-efficacia 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 42-53 Euro ed un incremento dei costi diretti per anno di vita guadagnati di 5.058-12.923 Euro. La strategia (2) risulta avere un minor rapporto costo-efficacia rispetto alla precedente ma con dei costi diretti per infezione evitata comunque accettabili (74-93 Euro) e determina un costo di 8.929-22.629 Euro per anno di vita guadagnato. Entrambe le strategie determinerebbero un risparmio superiore a 600.000 Euro per coorte ed un rapporto costo efficacia di 2,17. La vaccinazione obbligatoria e privata, invece, non risulterebbero utili dal punto di vista del SSN. Costo benefici e impatto sul budget Per il SSN il più alto ritorno economico si avrebbe con l'adozione di entrambi i "test"

	(per ogni Euro investito si recupererebbe 0,68 Euro dall'adozione del programma). Inoltre questa strategia comporterebbe il minor carico sul budget. 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.
Analisi della sensibilità	In generale i risultati risentono della variazione del prezzo del vaccino. Dal punto di vista del SSN i risultati risentono della variazione del tasso di sconto, dell'accuratezza dell'anamnesi, della sensibilità e specificità dei test. 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.
Limiti	I parametri che 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> , numero di visite per la varicella da virus selvaggio presso medici pubblici/privati. Non sono considerati la sofferenza ed il dolore dovuti all'infezione ed i metodi utilizzati per valutare i benefici di salute in termini economici potrebbero non essere adeguati. Il potenziale impatto della vaccinazione sulla frequenza dello zoster tra i vaccinati non incluso nello studio. E' stato utilizzato un modello statico che, a differenza di uno dinamico, non include gli effetti della immunità di gregge.

Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. *Varicella vaccination in Italy. Pharmacoeconomics* 2004; 22(13): 839-855.

La valutazione economica effettuata da Coudeville et al. nel 2004, finanziata dalla casa farmaceutica Aventis Pasteur MSD (Lione, Francia), per l'Italia, tramite un'analisi costo-benefici, confronta l'assenza della vaccinazione con tre strategie differenti: la vaccinazione universale anti-varicella per i bambini di età compresa tra i 12 e i 36 mesi con differenti livelli di copertura vaccinale (90%, 70% e 45%) e trattamento medico dei casi sporadici di varicella; la vaccinazione universale per bambini di 12-36 mesi con differenti livelli di copertura (90%, 70% e 45%), recupero dei bambini di 6 anni suscettibili durante i primi 5 anni di campagna vaccinale e trattamento medico dei casi sporadici; la vaccinazione universale per bambini di 12-36 mesi con differenti livelli di copertura (90%,70% e 45%), recupero dei bambini di 2-11 anni durante il primo anno di campagna e trattamento medico dei casi sporadici.

Le principali caratteristiche di questo studio sono riportate schematicamente nella Tabella 7.7.

Secondo quanto riportato dagli autori, un programma di vaccinazione universale determinerebbe un significativo impatto positivo sulla morbilità della varicella in Italia (fino all'82% per coperture vaccinale elevate) e il 68% e il 57% delle ospedalizzazioni e decessi correlati alla varicella, rispettivamente, risulterebbero prevenibili con una copertura vaccinale del 90%.

La vaccinazione dei bambini comporterebbe un risparmio per la Società, indipendentemente dalla copertura vaccinale raggiunta. Rimangono invece delle incertezze sui possibili vantaggi per il SSN quando vengono fatti variare i parametri relativi ai costi ed all'efficacia del vaccino nell'analisi della sensibilità. I programmi di recupero dei suscettibili comporterebbero, invece, dei vantaggi esclusivamente per la Società.

Nello studio sono stati utilizzati i tassi di ospedalizzazione francesi benché fossero disponibili quelli nazionali italiani. Inoltre, i dati di mortalità si riferiscono alla situazione americana, notevolmente differente dalla realtà italiana, determinando una sovrastima degli effetti della vaccinazione su questa condizione. L'analisi dei costi, effettuata su un orizzonte temporale di 50 anni, non presenta il momento di *breakpoint*. In questo lavoro, inoltre, non viene esaminata la vaccinazione dei soli adolescenti né i costi relativi ad un eventuale aumento del numero di casi di herpes zoster come possibile conseguenza della vaccinazione anti-varicella. Infine, rimangono delle incertezze sui risultati economici del programma di vaccinazione universale dal punto di vista del SSN anche dopo l'analisi di sensibilità, tutta condotta assumendo un tasso di copertura particolarmente ottimistico del 90%.

Tabella 7.7. Principali caratteristiche dello studio di Coudeville et al., 2004.

Autore	Coudeville et al (2004)
Tipo valutazione economica	Costo-benefici
Punto di vista	Società e Servizio Sanitario Nazionale
Intervento	<ol style="list-style-type: none"> 1. programma di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + trattamento dei casi sporadici; 2. programma di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + recupero dei bambini di 6 anni durante i primi 5 anni di campagna vaccinale + trattamento dei casi sporadici; 3. programma di vaccinazione di massa per bambini di 12-36 mesi + recupero dei bambini di 2-11anni durante il primo anno di campagna + trattamento dei casi sporadici <p>vs no vaccinazione</p>
Base Case	<p>Popolazione: 100 coorti di uguale numerosità alla nascita Durata: 50 anni Copertura: 90%, 70%,45%. I programmi di recupero devono coprire il 90% dei soggetti rimasti suscettibili. Moneta: Euro 2002 Tasso di sconto: 3 %</p>
Risultati	<p>Con una copertura del 90% il costo annuale del programma di vaccinazione è di 19,6 milioni di Euro, mentre i benefici risulterebbero di 23,3 milioni di Euro per il SSN e di 68,5 milioni di Euro per la Società.</p> <p>In termini di costi-benefici, per coperture elevate, 1 Euro investito nella vaccinazione determinerebbe un risparmio di 1,20 Euro per il SSN mentre per la società 3,50 Euro. La copertura vaccinale rappresenta l'elemento cruciale dei benefici economici: il livello di risparmio quindi per il SSN varia dal 4% per coperture basse al 12 % per coperture elevate.</p> <p>Le strategie di recupero, in aggiunta alla vaccinazione universale, comportano per la Società un modesto guadagno se confrontato con la sola vaccinazione mentre determinerebbero per il SSN un aumento dei costi che per il recupero dei bambini di 6 anni varierebbe tra lo 0,6% e l'1,1% in base alla copertura vaccinale raggiunta, mentre programmi di cattura massivi durante i primo anno di vaccinazione comporterebbero un aumento dei costi del 3%.</p>
Analisi della sensibilità	<p>Per la Società la riduzione dei costi totali rimane sempre confermata sia con l'implementazione di un programma di vaccinazione universale sia con un programma di recupero. Per il SSN esisterebbe una lieve incertezza che la vaccinazione universale determinerebbe una riduzione dei costi derivanti dall'infezione. Considerando comunque l'impatto positivo della vaccinazione sulla morbilità associata all'infezione da VZV, il costo per anno di vita guadagnato rimarrebbe comunque interessante. Rimane alto il livello di incertezza per il SSN per quello che riguarda l'impatto economico dei programmi di recupero.</p>
Limiti	<p>Il modello non prende in considerazione le possibili differenze esistenti tra le regioni italiane sull'implementazione della vaccinazione per la varicella.</p>

I tre studi appena descritti sono stati effettuati analizzando strategie di vaccinazione universale che prevedevano la somministrazione di una sola dose di vaccino anti-varicella, in quanto effettuati prima della revisione delle raccomandazioni dell'ACIP del 2007.

Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. *Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: the burden of uncomplicated hospitalised cases.* Vaccine 2008;26(44):5619-26.

Il lavoro di Bonanni et al. costituisce una pubblicazione parziale dei risultati del presente studio. In particolare, sono presentati i risultati di impatto clinico/economico di tre strategie di vaccinazione anti-varicella in Italia che prevedono la somministrazione di due dosi di vaccino anti-varicella nei bambini (12-18 mesi), con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili, oppure la somministrazione delle due dosi di vaccino ai soli adolescenti (13 anni).

Infine, tra gli studi di farmaco-economia applicati alla vaccinazione anti-varicella, merita di essere menzionato il lavoro di Hammerschmidt et al. **Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose schedule: an economic analysis** (*Vaccine* 2007;25(42):7307-12).

In questo studio, condotto per la realtà tedesca, gli autori, mediante il modello di simulazione EVITA, hanno voluto valutare se la vaccinazione universale anti-varicella dei bambini risulta ancora economicamente favorevole, come dimostrato in precedenti studi [Banz, *Vaccine* 2003][Coudeville, 2005], con una schedula vaccinale a due dosi, utilizzando il vaccino MPRV, disponibile in Germania dal 2006. In particolare, l'impatto clinico/economico della vaccinazione degli adolescenti di 12-15 anni con il vaccino monovalente anti-varicella è stato messo a confronto con quello della vaccinazione universale dei bambini di 11-23 mesi con una schedula vaccinale che prevede due dosi di MPRV (la prima dose a 11-14 mesi) e il recupero dei bambini-adolescenti di 2-17 anni con il vaccino monovalente anti-

varicella, secondo quanto previsto dalle raccomandazioni ufficiali tedesche [Robert Koch-Institut, 2006].

Questa analisi economica dimostra che, rispetto alla strategia che prevede la vaccinazione dei soli adolescenti, la vaccinazione dei bambini di 11-23 mesi insieme ad un programma di recupero della vaccinazione per i bambini più grandi e gli adolescenti ha la potenzialità di ridurre in maniera significativa il numero di casi di varicella, di complicazioni ad essa correlate e di ospedalizzazioni del 84-90%. Inoltre, la vaccinazione dei bambini, in Germania, con due dosi di vaccino MPRV risulta ancora economicamente favorevole sia per la Società che per il servizio sanitario pagante.

8 Motivazioni e finalità della ricerca

La varicella rappresenta oggi in Italia la patologia esantematica più frequente in età pediatria, il cui andamento epidemiologico, però, non risulta essere stato modificato dalla disponibilità, da più di un decennio, di un vaccino anti-varicella efficace e sicuro a causa della mancata adozione di estesi ed uniformi interventi vaccinali su tutto il territorio nazionale. L'esperienza degli Stati Uniti costituisce un'importante esempio di come l'adozione di una vaccinazione universale contro la varicella possa notevolmente ridurre l'incidenza, le ospedalizzazioni e le morti correlate a questa infezione. Pertanto, alla luce dell'imponente *disease burden* che comporta ancora oggi la varicella in Italia, l'adozione di una vaccinazione universale anti-varicella risulta un argomento ampiamente dibattuto e attuale, grazie anche alla recente disponibilità del nuovo vaccino quadrivalente MPRV.

Le valutazioni economiche relative all'adozione di strategie di vaccinazione costituiscono uno degli strumenti fondamentali disponibili per aiutare coloro che devono prendere le decisioni in Sanità Pubblica. Il presente studio, pertanto, ha lo scopo di effettuare una approfondita e completa valutazione farmaco-economica sull'adozione di differenti strategie di vaccinazione anti-varicella in Italia, analizzando tutti i possibili scenari, ampliando quelli già presenti in letteratura, in considerazione anche dell'ultime raccomandazioni per la vaccinazione anti-varicella, quali la somministrazione di due dosi di vaccino anche per i bambini di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni e la disponibilità del nuovo vaccino MPRV.

9 Materiali e metodi

9.1 Il modello di simulazione EVITA

Il modello analitico-decisionale EVITA (*Economic Varicella Tool for Analysis*) è stato sviluppato per analizzare gli effetti clinici, epidemiologici ed economici previsti a seguito dell'adozione di differenti strategie di vaccinazione universale anti-varicella rispetto all'assenza di vaccinazione [Banz, 2003][Hammerschmidt, 2003].

Il modello EVITA utilizza un approccio simile a quello adottato da Halloran et al. [Halloran, 1994][Halloran, 1996] e costituisce un modello deterministico realistico strutturato per fasce di età con un calcolo ciclico dei risultati ogni 6 mesi. Il modello combina due moduli fondamentali: un modulo strutturato per fasce di età sulla trasmissione dell'infezione da VZV, per determinare i potenziali risultati epidemiologici associati con entrambe le strategie mediche (la vaccinazione o la non vaccinazione) [Halloran, 1994][Halloran, 1996] in una popolazione nel tempo, e un secondo modulo (collegato con il primo) che predice le conseguenze cliniche ed economiche della malattia in caso di infezione. Il modello tiene conto anche dell'immunità di gregge.

I componenti del modello di trasmissione sono rappresentati dallo stato di salute *suscettibile, contagioso ed immune* (Figura 9.1). I bambini alla nascita presentano anticorpi materni protettivi e diventano suscettibili appena gli anticorpi diminuiscono, oppure nascono suscettibili da madri che non hanno contratto la varicella. Quando i bambini suscettibili contraggono il VZV, essi passano attraverso la fase di infezione e poi guariscono mantenendo un'immunità che dura tutta la vita. La grande maggioranza degli individui vaccinati risulta completamente protetta contro la malattia clinica. Una piccola proporzione di individui immunizzati, tuttavia,

può ancora rimanere suscettibile alla malattia clinica a causa della non completa risposta al vaccino, benché questi soggetti abbiano una ridotta probabilità di contrarre la malattia. Il modello di trasmissione permette anche di considerare gli effetti dovuti della perdita di immunizzazione nel tempo, visto che poche informazioni sono attualmente disponibili sulla durata della protezione conferita dalla vaccinazione. Se la protezione diminuisce, gli individui passano al compartimento dei vaccinati suscettibili.[Banz, 2003][Hammerschmidt, 2003]

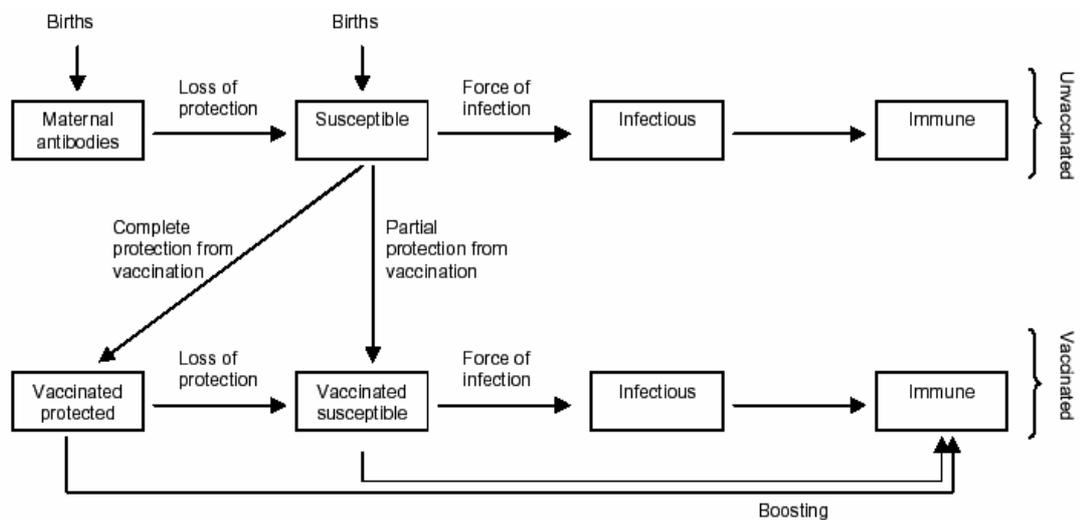


Figura 9.1. Modello di trasmissione dell'infezione da VZV, previsto da EVITA, nella popolazione [Banz, 2003].

Il secondo modulo, che è collegato con il modello di trasmissione, calcola le potenziali conseguenze cliniche associate con l'infezione da VZV: consulto del medico o non consulto, trattamento con farmaci antivirali o con altre medicine o non terapia farmacologica, oltre a complicazioni e loro sequelae collegate all'infezione o non complicazioni. Il modello assume che tutti gli individui che superano l'infezione acquisiscono una immunità per tutta la vita al VZV (Figura 9.2).[Banz, 2003][Hammerschmidt, 2003]

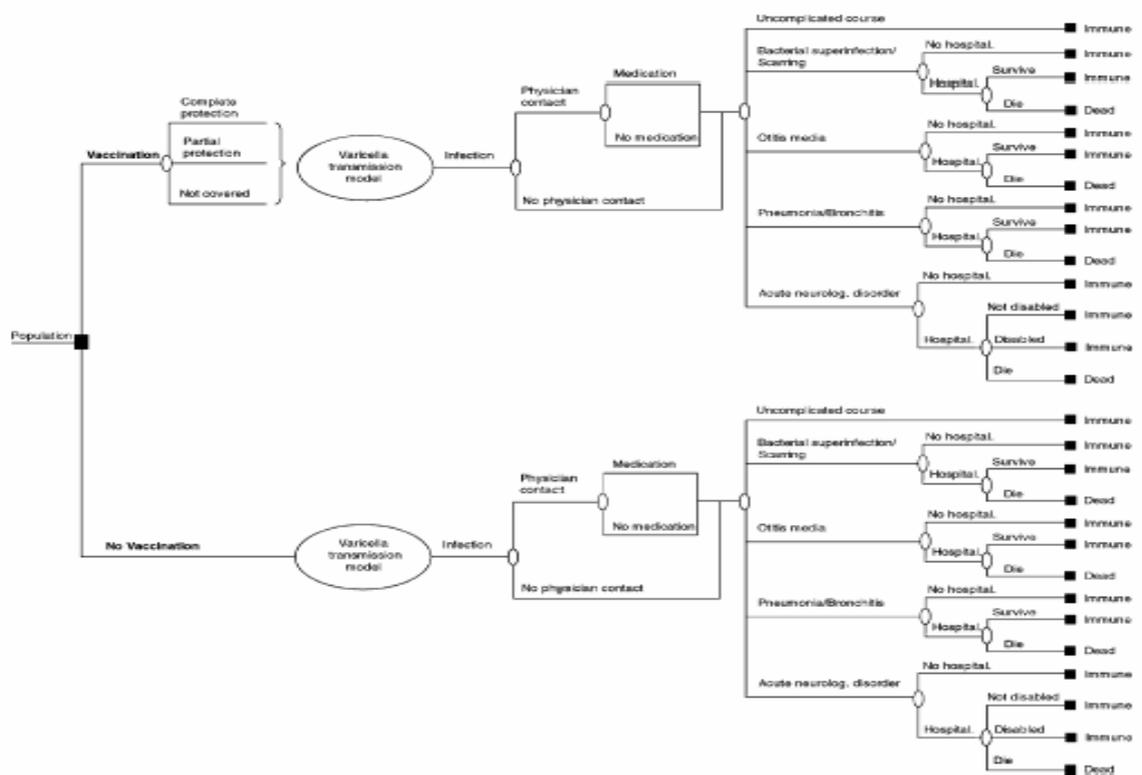


Figura 9.2. Albero decisionale previsto dal modello EVITA per il calcolo delle conseguenze/esiti dovuti all’infezione da VZV [Banz, 2003].

Il modello EVITA non tiene conto dell’impatto della vaccinazione anti-varicella sulla storia naturale dell’herpes zoster.

I risultati clinici ed economici sono calcolati dal modello EVITA a intervalli successivi di 6 mesi basandosi sui risultati del periodo precedente [Banz, 2003][Hammerschmidt, 2003].

L’età degli individui valutati nel modello di analisi varia da 0 (neonati) a 70 anni [Lieu, 1994] mentre la popolazione di età superiore ai 70 anni è stata esclusa dalla presente analisi [Banz, 2003][Hammerschmidt, 2003].

Il modello EVITA è stato sviluppato per esaminare l’impatto della vaccinazione anti-varicella in Germania e, in questo studio, è stato adattato all’attuale situazione italiana. Inoltre, il modello è stato disegnato per calcolare i risultati clinici/economici sia per la prospettiva della Società sia per la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Infine, il modello permette di valutare le possibili differenze negli effetti

dell'implementazione dei programmi di vaccinazione nelle tre macro-regioni italiane: Nord, Centro e Sud Italia.

9.2 Strategie di vaccinazione

Nel presente studio sono stati analizzati gli effetti di otto potenziali strategie di vaccinazione anti-varicella in Italia rispetto alla assenza di vaccinazione. Le strategie includono la vaccinazione dei soli bambini (12-18 mesi), dei soli adolescenti (12 o 13 anni) e la vaccinazione dei bambini insieme ad un programma di recupero degli adolescenti suscettibili, con la somministrazione di una o due dosi di vaccino, come mostrato in Tabella 9.1.

Tabella 9.1. Le otto potenziali strategie di vaccinazione anti-varicella analizzate con il modello EVITA.

Strategia	Bambini (12-18 mesi)	Adolescenti (12 anni)	Adolescenti (13 anni)
I	1 dose		
II	2 dosi		
III		1 dose	
IV			2 dosi
V	1 dose	1 dose	
VI	1 dose		2 dosi
VII	2 dosi	1 dose	
VIII	2 dosi		2 dosi

Infine, alla luce della recente disponibilità del nuovo vaccino quadrivalente MPRV, con il modello EVITA è stata analizzata una Strategia IX che prevede la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, come raccomandato dall'ACIP, e le Strategie X e XI che prevedono anche un programma di recupero degli adolescenti suscettibili con una dose di vaccino a 12 anni o due dosi di vaccino a 13 anni (Tabella 9.2).

Tabella 9.2. Le tre potenziali strategie di vaccinazione anti-varicella analizzate con il modello EVITA che prevedono una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni, con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili.

Strategia	Bambini (12-18 mesi)	Bambini (5 anni)	Adolescenti (12 anni)	Adolescenti (13 anni)
IX	1 dose	1 dose		
X	1 dose	1 dose	1 dose	
XI	1 dose	1 dose		2 dosi

Visto l'elevato valore predittivo positivo del ricordo anamnestico della varicella, nel presente studio, è stato assunto che per le strategie di vaccinazione che includono programmi di recupero degli adolescenti suscettibili non siano richiesti test sierologici.

Infine, l'analisi è stata effettuata su un orizzonte temporale di 30 anni a seguito dell'adozione del programma di vaccinazione universale.

9.3 *Dati e assunzioni*

9.3.1 *Dati epidemiologici e clinici*

La coorte considerata in questa analisi, strutturata per fasce di età, riflette la popolazione italiana tra 0 e 70 anni, così come riportato dalle statistiche demografiche nazionali (ISTAT 2005)[ISTAT]. Lo scenario è stato completato dalla distribuzione dei sottogruppi di suscettibili, infetti, ed immuni in ciascuna coorte di età secondo i dati sierologici nazionali [Gabutti, 2001]. Ulteriori dati epidemiologici e clinici sono stati raccolti dalla banca dati della Regione Toscana e integrati con la letteratura nazionale e internazionale (Tabella 9.3).

Tabella 9.3. Dati epidemiologici e clinici (Assunzioni di base)

Parametro	Valore base (%)		Bibliografia
Forza di infezione			[Gabutti, 2001] [Beutels, 1996]
0-4 anni	0.07251		
5-9 anni	0.12024		
10-14 anni	0.13396		
15-19 anni	0.01076		
≥20 anni	0.03406		
Utilizzo dei servizi extraospedalieri in caso di infezione da VZV	Bambino	Adulto	
Probabilità di consulto medico (%)	100.0	100.0	[Coudeville, 2004] [Thiry, 2004]
Probabilità di trattamento antivirale (%)	20.0	50.0	[Zotti, 2002]
Probabilità di complicazioni dovute all'infezione da VZV (%):	Bambino	Adulto	[Wagenpfeiln 2002] [Wutzer, 2002]
Superinfezione batterica	2.5	1.7	
Polmonite / bronchite	0.9	1.7	
Disordine neurologico acuto	0.2	0.1	
Otite media	1.0	0.0	
Altre complicazioni	0.8	2.2	
Probabilità di ospedalizzazioni per complicazioni correlate alla varicella (%):	Bambino	Adulto	[Sistema Sanitario Informatizzato della Regione Toscana]
Superinfezione batterica	3.2	4.6	
Polmonite / bronchite	7.3	11.6	
Disordine neurologico acuto	34.0	100.0	
Otite media	0.7	0.0	
Altre complicazioni	3.0	6.3	
Varicella senza complicazioni	0.20	0.96	
Probabilità di decesso per complicazioni da varicella severa (%):	Bambino	Adulto	[Registro di Mortalità della Regione Toscana]
Severa superinfezione batterica	0.0	0.0	
Severa polmonite / bronchite	0.1	0.6	
Severo disordine neurologico acuto	0.1	0.6	
Severa otite media	0.0	0.0	
Altre complicazioni severe	0.0	0.0	

Le forze di infezione età-specifiche sono state ottenute dalle informazioni fornite da una indagine siero-epidemiologica basata su 3179 campioni di siero prelevati da individui di tutte le età in 18 regioni italiane [Gabutti, 2001]. Nel calcolo è stato incluso il grado di sottotifica per varicella riscontrato in Italia [Ciofi degli Atti, 2002].

La formula usata per il calcolo delle forze di infezione è:

$$r = 1 - (Se/Sb)^{1/n}$$

dove r è il tasso di attacco annuale (*annual attack rate*) nei suscettibili, S_e la popolazione suscettibile alla fine del periodo di tempo, S_b la popolazione suscettibile all'inizio del periodo di tempo, e n il numero di anni tra l'inizio e la fine di questo periodo di tempo [Beutels, 1996].

La probabilità di presentarsi ad un dottore in caso di infezione da VZV, sia per i bambini/adolescenti sia per gli adulti, deriva da due valutazioni economiche della vaccinazione anti-varivella in Italia [Coudeville, 2004][Thiry, 2004]. La probabilità di utilizzo di trattamenti antivirali è stata stimata necessaria nel 20% dei casi per i bambini e nel 50% per gli adulti [Zotti, 2002].

In assenza di dati per l'Italia, i valori immessi per l'incidenza totale delle complicazioni dovute all'infezione da VZV in una popolazione non vaccinata sono stati presi da una indagine epidemiologica retrospettiva tra pediatri, medici di medicina generale, e internisti condotta in Germania [Wagenpfeil, 2002][Wutzler, 2002].

I dati di ospedalizzazione, riferiti agli anni 2001-2004, sono stati ottenuti dal Sistema Sanitario Informatizzato della Regione Toscana. Le complicazioni totali attese (superinfezioni batteriche, polmonite, otite media, etc.) dovute a varicella in Toscana sono state dedotte applicando il tasso di complicazioni totali trovato da uno studio condotto in Germania [Wagenpfeil, 2002] ai dati di notifica aggiustati in Toscana. Il tasso di ospedalizzazione per ciascun differente tipo di complicazione è stato calcolato dividendo i dati reali sui casi complicati ospedalizzati in Toscana per i casi totali complicati attesi nella regione.

I dati relativi ai decessi correlati alla varicella sono stati forniti dal Registro di Mortalità della Regione Toscana. L'incidenza delle morti dovute a complicazioni severe da varicella descrive la probabilità che un paziente ospedalizzato muoia per complicazioni dovute alla varicella. Il tasso di mortalità è stato calcolato allo stesso

modo attribuendo il numero medio di morti per anno registrato in Toscana durante il periodo 1999-2002 alle due complicazioni più severe, la polmonite e i disordini neurologici acuti.

9.3.2 Dati della vaccinazione

Per l'analisi di base, è stata assunta una copertura vaccinale del 30% per la prima dose di vaccino all'inizio del programma di vaccinazione, con una crescita per passi lineari fino ad assumere un tasso di copertura finale dell'85% dopo 5 anni. Per gli scenari che prevedono un programma di recupero (Strategia V, VI, VII, VIII, X e XI), è stata assunta una copertura fissa del 30% per gli adolescenti suscettibili.

I valori dei parametri relativi al vaccino anti-varicella assunti nella analisi di base sono illustrati nella Tabella 9.4.

Tabella 9.4. Dati relativi alla vaccinazione.

Parametro	Valore base (%)	Bibliografia
Efficacia del vaccino – prima dose (%)	90	[Sheffer, 2005] [Passwell, 2004]
Efficacia del vaccino – seconda dose (%)	93	
Perdita di efficacia (<i>Waning rate</i>) per anno (%)	3	[Salmaso, 2002] [Coudeville, 2004] [Thiry, 2004] [Brisson, <i>Epidemiol Infect</i> 2000] [Brisson, <i>Vaccine</i> 2000]
Suscettibilità relativa (<i>Relative susceptibility</i>) (%)	73	[Salmaso, 2002] [Thiry, 2004] [Brisson, <i>Epidemiol Infect</i> 2000] [Brisson, <i>Vaccine</i> 2000]
<i>Relative infectiousness</i> (%)	40	[Lieu, 1994]
Probabilità delle principali complicazioni da varicella in caso di vaccinazione (%)	1	[Lieu, 1994]
Complicazioni da vaccino (%)	2	[Lieu, 1994]

E' stata assunta un'efficacia della prima dose di vaccino pari al 90%, riflettendo un valore medio tra i risultati di uno studio a doppio cieco [Sheffer, 2005] e uno studio retrospettivo [Passwell, 2004]. L'efficacia della seconda dose, invece, è stata stimata

pari al 93%, in accordo all'esperienza dell'uso del vaccino anti-varicella in Italia in base al giudizio di un gruppo di esperti.

Il tasso di perdita di efficacia per anno (*waning rate*: la proporzione di persone inizialmente protette completamente dal vaccino che diventeranno solo parzialmente protette nel tempo) è stato assunto pari al 3%, riflettendo lo scenario peggiore (*worst case scenario*) [Salmaso, 2002][Coudeville, 2004][Thiry, 2004][Brisson, Epidemiol Infect 2000][Brisson, Vaccine 2000].

La suscettibilità relativa (*relative susceptibility*: la probabilità di un individuo vaccinato di contrarre la varicella rispetto ad un individuo non vaccinato a seguito di una singola esposizione al virus) è stata assunta pari a 73%, che può anche essere considerato lo scenario peggiore [Salmaso, 2002][Thiry, 2004][Brisson, Epidemiol Infect 2000][Brisson, Vaccine 2000].

La *relative infectiousness*, ovvero la probabilità di un soggetto vaccinato che ha contratto la varicella di trasmettere l'infezione a individui non vaccinati, è stata stimata pari al 40% [Lieu, 1994].

9.3.3 Dati economici

Il modello EVITA include due tipi di variabili economiche: i costi diretti (che comprendono i costi del vaccino, la somministrazione del vaccino, il consulto dei medici, i trattamenti farmaceutici, e le ospedalizzazioni), e i costi indiretti (i giorni di lavoro perso a causa dell'infezione da VZV e la morte prematura). La Tabella 9.5 fornisce una panoramica delle assunzioni di base per i parametri economici usati nell'analisi.

Tabella 9.5. Dati economici (Assunzioni di base)

Parametro				Bibliografia
Costi della vaccinazione	Costo unitario (€)			
Dose di un vaccino anti-varicella	37.27			
Somministrazione del vaccino nei bambini	6.21			[Thiry, 2004]
Somministrazione del vaccino negli adulti	6.21			[Thiry, 2004]
Complicazioni relative alla vaccinazione	0.19			[Thiry, 2004]
Risorse mediche extraospedaliere usate per l'infezione da VZV				
Consulti medici dovuti all'infezione da VZV	Bambino	Adulto	Costo unitario (€)	
Numero medio di visite mediche	2.0	1.0	15.24	[Thiry, 2004]
Terapia farmacologica ed esami diagnostici utilizzati per l'infezione da VZV	Costo bambino (€)	Costo adulto (€)		
Esami diagnostici	0.00	0.00		
Trattamenti farmacologici antivirali	9.98	20.93		[Thiry, 2004]
Altre terapie farmacologiche	3.98	3.98		[Thiry, 2004]
Risorse mediche addizionali usate per le complicazioni da varicella	Costo bambino (€)	Costo adulto (€)		[Fornaro, 1999]
Costi medi addizionali delle complicazioni da varicella	12.59	19.36		
Durata delle ospedalizzazioni per complicazioni da varicella				
Numero di giorni in reparto	Bambino	Adulto		
Superinfezione batterica	4.1	7.0		[Sistema Sanitario Informatizzato della Regione Toscana]
Polmonite / bronchite	4.2	10.0		
Disordine neurologico acuto	7.1	14.0		
Otite media	3.7	0.0		
Altre complicazioni	5.0	4.0		
Costo giornaliero per ospedalizzazione			Costo/giorno (€)	[Sistema Sanitario Informatizzato della Regione Toscana]
Reparto			404.23	
Lavoro perso per infezione non complicata e complicata	Bambino	Adulto	Costo unitario (€)	
Numero medio di giorni di lavoro perso	0.8	4.4		[Thiry, 2004]
Costo medio per giorno di lavoro perso			132.52	[Thiry, 2004]
Tasso di sconto				
Costi (%)	3.0			
Benefici (%)	0.0			

Un tasso di sconto del 3% è stato applicato per i costi futuri, mentre i benefici di salute non sono stati scontati.

Il principale risultato economico ottenibile dal modello di simulazione EVITA è il *Benefit-to-Cost Ratio* (BCR), definito come i risparmi netti dovuti alla vaccinazione (in termini di costi del trattamento della malattia evitati più i risparmi dei costi indiretti quando è adottata la prospettiva della Società) divisi per i costi della vaccinazione [Van Damme, 1996]. Un $BCR \geq 1$, in questo caso, significa che per ciascun Euro investito nel programma di vaccinazione, un Euro o più potrebbe essere recuperato attraverso i costi evitati per prevenire i casi di varicella. Un concetto

simile è il *Return On Investment* (ROI), dove il rapporto benefici/costi è considerato nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

9.3.3.1 Costi medici diretti

Il prezzo per una dose del vaccino anti-varicella per il SSN è stato calcolato usando la seguente formula: (prezzo per il mercato privato – Tassa sul Valore Aggiunto)/2. Il costo della somministrazione del vaccino è stato fissato a 6,21 Euro/dose [Thiry, 2004].

Riguardo l'uso delle risorse mediche per i pazienti non ospedalizzati per varicella, è stato assunto un numero medio di due visite mediche per i casi di infezione da VZV tra i bambini e una visita medica per i casi tra gli adolescenti/adulti [Thiry, 2004]. In accordo con un approccio conservativo adottato nella presente analisi, il costo di una visita pediatrica è stato assunto essere equivalente al costo di una visita dal medico di medicina generale.

Il costo dell'uso di tutte le risorse mediche aggiuntive associate a complicazioni dovute alla varicella (numero di visite e costi dei trattamenti) sono basate su informazioni ottenute da uno studio condotto da Fornaro et al. e dal catalogo italiano dei prezzi dei prodotti farmaceutici [Fornaro, 1999]. Le risorse mediche per i pazienti ospedalizzati associate alle complicazioni da varicella (numero di giorni in corsia e costo del trattamento) sono derivate dalla banca dati della Regione Toscana.

9.3.3.2 Costi indiretti

Per il calcolo dei costi indiretti (perdita di produttività), è stato assunto un numero medio di 0,8 giorni di lavoro persi per ciascun bambino con varicella, che corrisponde all'assenza di un genitore dal lavoro per prendersi cura del proprio

bambino malato. Per gli adulti che contraggono la malattia, invece, la durata media delle giornate di lavoro perso è stata stimata pari a 4,4 giorni per ogni caso. Questo ultimo valore è stato calcolato come media tra 2,8 giorni di lavoro perso per persone di età compresa tra i 15 e i 24 anni, 6,0 giorni per adulti di 25-64 anni e 0 giorni per le persone più anziane [Thiry, 2004]. Il costo medio per un giorno di lavoro perso è stato stimato 132,52 Euro [Thiry, 2004]. Il tasso di disoccupazione in Italia è stato incorporato nel calcolo del valore del lavoro perso.

9.4 *Analisi della sensibilità*

Allo scopo di analizzare l'impatto dell'incertezza dei dati immessi sul parametro economico più importante ottenuto dal modello EVITA – il BCR – è stata eseguita una analisi di sensibilità *one-way* (univariata) per la prospettiva della Società e del SSN, rispettivamente. Sono stati assunti valori migliori/peggiori all'interno di intervalli plausibili per assicurare la robustezza dei risultati del modello sotto condizioni di valori variati per i parametri chiave rispetto alle assunzioni di base. Le variabili cliniche ed economiche del modello che sono state esaminate nell'analisi della sensibilità sono l'efficacia della vaccinazione, la copertura finale dopo 5 anni, il tasso di perdita annuale di protezione, la suscettibilità relativa, la *relative infectiousness*, la probabilità di complicazioni per la varicella negli individui non vaccinati, la probabilità di visita medica in caso di infezione, il prezzo del vaccino, i costi per i pazienti ospedalizzati (diversi DRG), il costo giornaliero per il lavoro perso, e il tasso di sconto per i costi.

Inoltre, è stata eseguita una analisi della sensibilità multivariata allo scopo di analizzare i risultati in termini di scenario "migliore" e "peggiore" cambiando

simultaneamente i valori (assunzioni migliori e peggiori) delle variabili risultate più sensibili.

10 Risultati

10.1 Risultati dello scenario di base per l'Italia

In questo paragrafo sono riportati i risultati clinici/economici relativi alle prime otto strategie di vaccinazione anti-varicella esaminate nel presente studio con il modello di simulazione EVITA.

10.1.1 Outcomes clinici

Senza l'adozione di strategie di vaccinazione universale contro la varicella, il modello EVITA predice, nella popolazione italiana di età compresa tra 0 e 70 anni, un numero medio annuo di 501.644 casi di varicella e 27.341 casi di varicella con complicazioni, di cui il 5,8% necessita di ospedalizzazione.

L'Allegato A.1 mostra il numero medio annuo di casi di varicella, di complicazioni di qualsiasi grado e di complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione (suddivise per tipo di complicanza), i casi di disabilità a lungo termine derivati da disordini neurologici e i decessi correlati all'infezione da VZV previsti dal modello di simulazione EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione anti-varicella.

La Tabella 10.1 mostra l'efficacia delle varie strategie di vaccinazione nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, di complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di vaccinazione.

Tabella 10.1. Efficacia clinica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella rispetto alla *Non vaccinazione*.

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII	
Non vaccinazione	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a	
Numero medio annuo di casi di varicella									
	501.644	94.201	93.783	417.891	450.081	85.221	89.131	84.872	88.751
Efficacia (%)	81,2	81,3	16,7	10,3	83,0	82,2	83,1	82,3	
Numero medio annuo di consulti medici per varicella									
	552.870	139.183	138.617	475.537	509.579	127.697	132.786	127.219	132.268
Efficacia (%)	74,8	74,9	14,0	7,8	76,9	76,0	77,0	76,1	
Numero medio annuo di complicazioni di qualsiasi grado									
	27.341	5.056	5.041	22.063	23.959	4564	4.775	4.551	4.761
Efficacia (%)	81,5	81,6	19,3	12,4	83,3	82,5	83,4	82,6	
Numero medio annuo di complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione									
	1.577	302	302	1.182	1.308	269	283	268	282
Efficacia (%)	80,8	80,8	25,0	17,1	82,9	82,1	83,0	82,1	
Numero medio annuo di morti									
	4	1	1	2	2	1	1	1	1
Efficacia (%)	75,0	75,0	50,0	50,0	75,0	75,0	75,0	75,0	

Tutte le strategie di vaccinazione esaminate con il modello EVITA determinano una riduzione nel numero di casi di varicella superiore all'80%, ad eccezione della Strategia III e IV (ovvero gli scenari che prevedono la vaccinazione dei soli adolescenti suscettibili). Le due strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di due dosi di vaccino nei bambini di età compresa tra 12 e 18 mesi, con o senza un programma di recupero dei suscettibili con due dosi di vaccino (Strategia II e VIII) dovrebbero ridurre dell'81,3 e 82,3%, rispettivamente, i casi di varicella in Italia, così come previsto dal modello EVITA. Le Strategie V e VII, che prevedono la vaccinazione dei bambini con una o due dosi e il recupero degli adolescenti suscettibili a 12 anni con una dose di vaccino, risultano essere i programmi vaccinali più efficaci nel prevenire dal 75 all'83 % il *disease burden* della varicella, in termini di infezioni, di consultazioni mediche, di complicazioni, di complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi.

La Figura 10.1 illustra l'efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre i casi di infezione da VZV, le complicazioni di qualsiasi grado, le complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e decessi correlati alla varicella rispetto all'assenza di vaccinazione

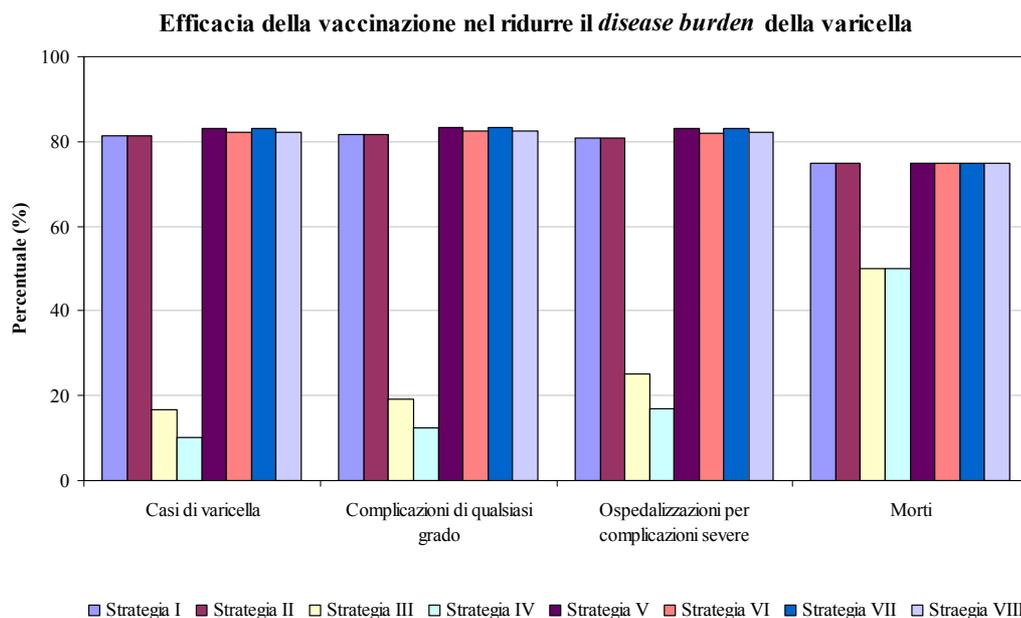


Figura 10.1. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre i casi di varicella, le complicazioni di qualsiasi grado, le complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e i decessi rispetto alla *Non vaccinazione*.

10.1.2 Outcomes economici

In assenza di una strategia di vaccinazione universale anti-varicella in Italia, il modello EVITA prevede, per la Società, un costo totale medio annuo dovuto all'infezione da VZV pari a 97,5 milioni di Euro (Allegato A.2). Il 19% dei costi totali medi annui per varicella sono dovuti a costi diretti mentre la rimanente parte (81%) è da attribuire a costi indiretti (Figura 10.2)

Costi della varicella in assenza di vaccinazione

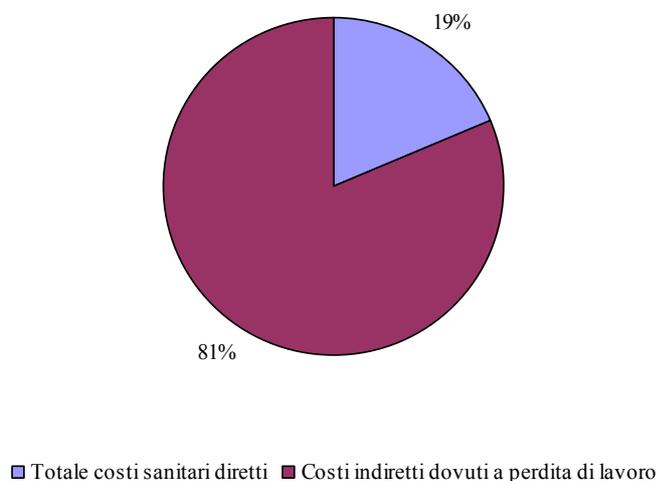


Figura 10.2. Distribuzione in costi diretti e indiretti dei costi medi annui dovuti all'infezione da VZV in Italia in assenza di vaccinazione.

I costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Italia, per la prospettiva della Società, sono mostrati nell' Allegato A.2.

La Figura 10.3 illustra, in forma grafica, i costi diretti, indiretti e i costi totali della *Non vaccinazione* e delle diverse strategie di vaccinazione anti-varicella prese in considerazione nel presente studio.

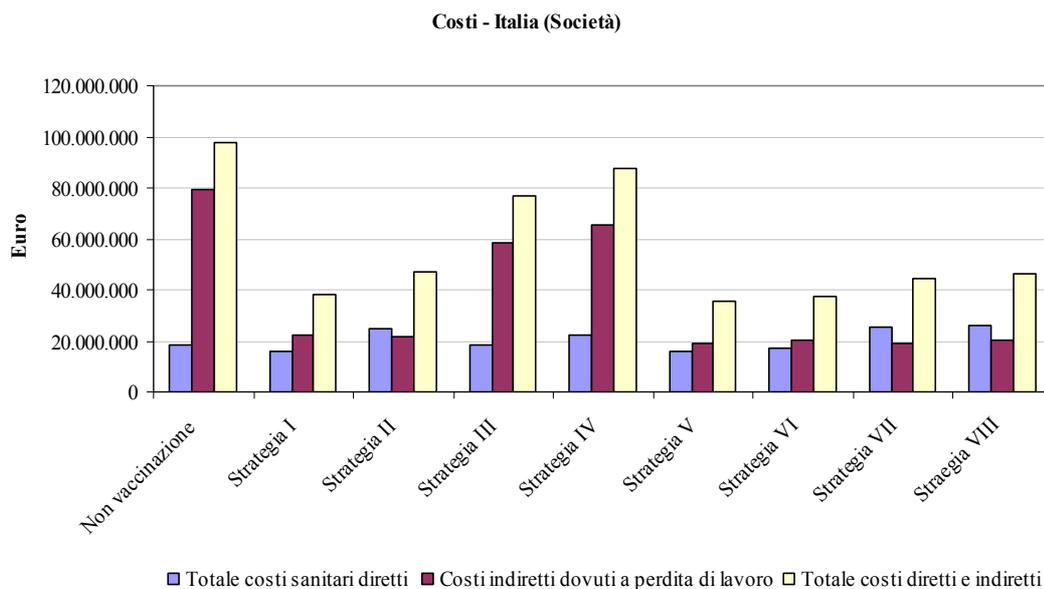


Figura 10.3. Costi medi annui diretti, indiretti e totali (in Euro) per la *Non vaccinazione* e le diverse strategie di vaccinazione esaminate.

La Figura 10.4 mostra la distribuzione dei costi medi annui sanitari diretti (che includono i costi totali della vaccinazione e i costi dovuti all'infezione da varicella) e i costi indiretti sul totale dei costi medi annui. In particolare, i costi dovuti alla vaccinazione sono suddivisi in costi del vaccino, costi della somministrazione del vaccino e costi dovuti alle complicanze correlate alla vaccinazione anti-varicella. I costi indiretti dovuti alla perdita di produttività a causa dell'infezione da VZV costituiscono la parte principale dei costi totali per la *Non vaccinazione* e tutte le strategie qui esaminate.

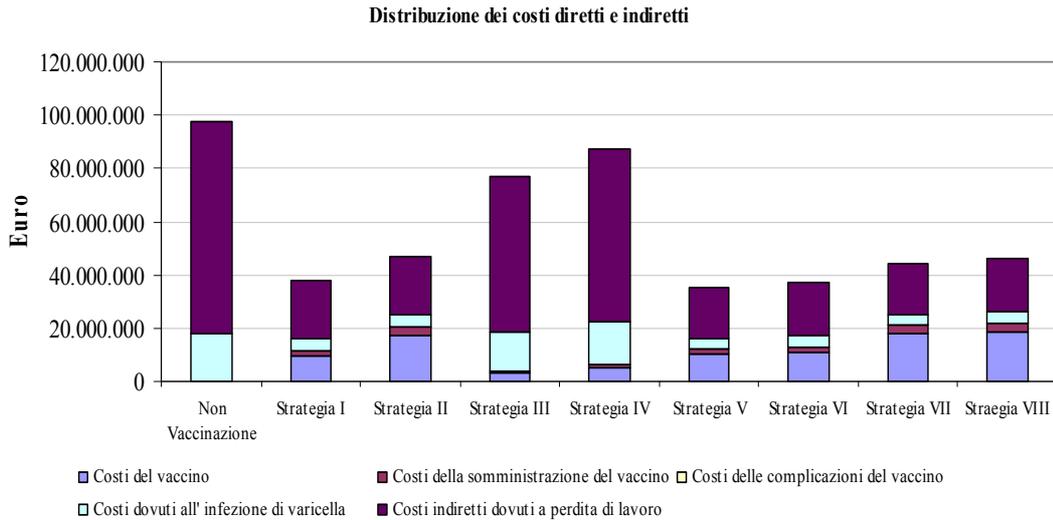


Figura 10.4. Distribuzione dei costi medi annui diretti e indiretti (in Euro) per la *Non vaccinazione* e le diverse strategie di vaccinazione esaminate.

L'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella in Italia, indipendentemente dal tipo di strategia vaccinale scelta tra quelle qui esaminate, secondo quanto previsto dal modello EVITA, genererebbe sempre un risparmio netto per la Società. In particolare, tra gli otto scenari di vaccinazione analizzati, la Strategia V, che prevede l'immunizzazione con 1 dose di vaccino per i bambini di 12-18 mesi e 1 dose nella campagna di recupero degli adolescenti suscettibili di 12 anni, risulta la strategia che determina il più alto risparmio netto annuale, pari a circa 62 milioni di Euro. La Strategia IV (immunizzazione dei soli adolescenti con 2 dosi di vaccino), invece, risulta la strategia con il più basso risparmio netto annuale pari a 10 milioni di Euro. Le Strategie II e VIII porterebbero ad un risparmio pari a 51 milioni di Euro in base a quanto previsto dal modello EVITA. La Figura 10.5 evidenzia, in percentuale, i risparmi o i costi delle otto diverse strategie di vaccinazione anti-varicella esaminate rispetto alla *Non vaccinazione*.

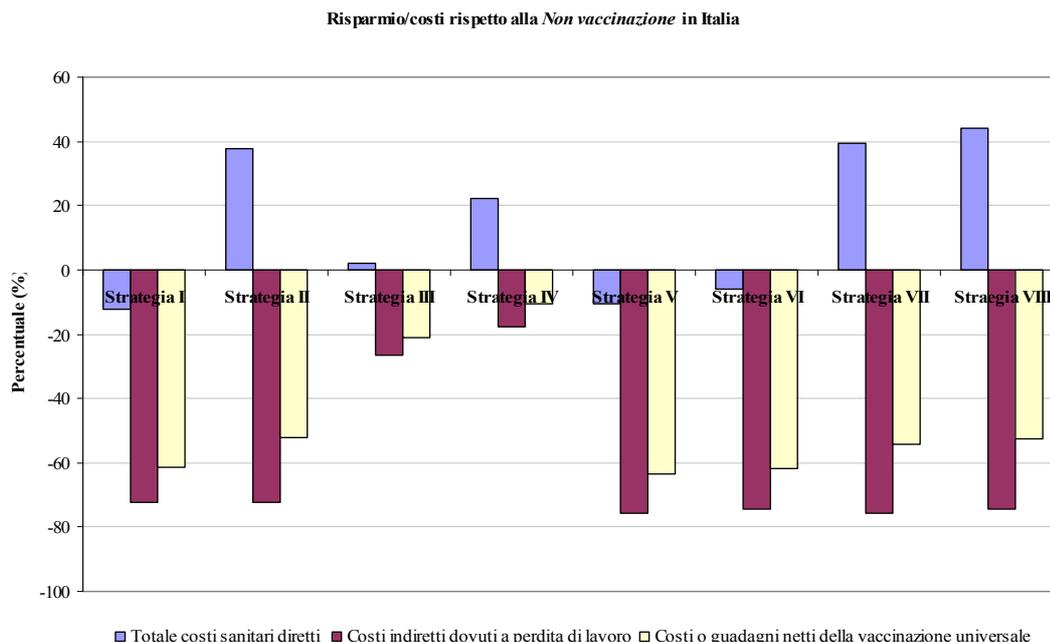


Figura 10.5. Percentuale dei risparmi o dei costi delle le diverse strategie di vaccinazione esaminate rispetto alla *Non vaccinazione*.

In accordo a questi favorevoli risultati economici per la Società, tutti i BCR delle strategie di vaccinazione anti-varicella analizzate risultano notevolmente più grandi di 1, con valori che variano da 2,60 (Strategia IV) a 6,23 (Strategia III) come mostrato in Tabella 10.2.

Tabella 10.2. BCR (Prospettiva della Società) e ROI (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella.

ITALIA	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
					1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
BCR	6,20	3,47	6,23	2,60	6,08	5,67	3,50	3,33
ROI	1,19	0,67	0,91	0,36	1,16	1,08	0,67	0,64

Per quanto riguarda la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, l'Allegato A.3 mostra che solo tre strategie di vaccinazione anti-varicella su otto possono determinare un risparmio netto annuo in Italia (Strategia I, V e VI), con corrispondenti valori di ROI favorevoli superiori ad 1, indicanti un significativo

ritorno di investimento a seguito dell'introduzione del programma di vaccinazione (Tabella 10.2). Le Strategie II, VII e VIII risulterebbero, tra gli otto scenari qui analizzati, le strategie più costose, pari a circa 7 milioni di Euro.

Il modello EVITA, inoltre, permette di calcolare il costo/risparmio per ogni caso di varicella e di morte correlato alla varicella prevenuti, e per ogni anno di vita guadagnato con l'introduzione della vaccinazione anti-varicella, sia per la Società sia per il Servizio Sanitario Nazionale, come mostrato in Tabella 10.3 e nelle Figure 10.6, 10.7 e 10.8.

Tabella 10.3. Costo/risparmio per ogni caso di varicella e di morte correlato alla varicella prevenuto, e per ogni anno di vita guadagnato con l'introduzione della vaccinazione universale, secondo la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale.

Costo/risparmio per	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Prospettiva della Società								
Caso di varicella prevenuto	-146	-124	-246	-196	-149	-146	-127	-124
Morte prevenuta	-17.721.835	-15.062.769	-11.020.822	-5.504.065	-17.874.804	-17.325.600	-15.285.561	-14.738.966
Anno di vita guadagnato	-710.280	-603.706	-400.757	-203.854	-694.426	-673.090	-593.836	-572.601
Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale								
Caso di varicella prevenuto	-5	17	4	78	-5	-3	17	19
Morte prevenuta	-659.158	2.021.925	199.281	2.198.562	-556.793	-307.776	20.49.766	2.297.780
Anno di vita guadagnato	-26.419	81.037	7.247	81.428	-21.631	-11.957	79.632	89.268

Costo/risparmio per caso di varicella prevenuto - Italia

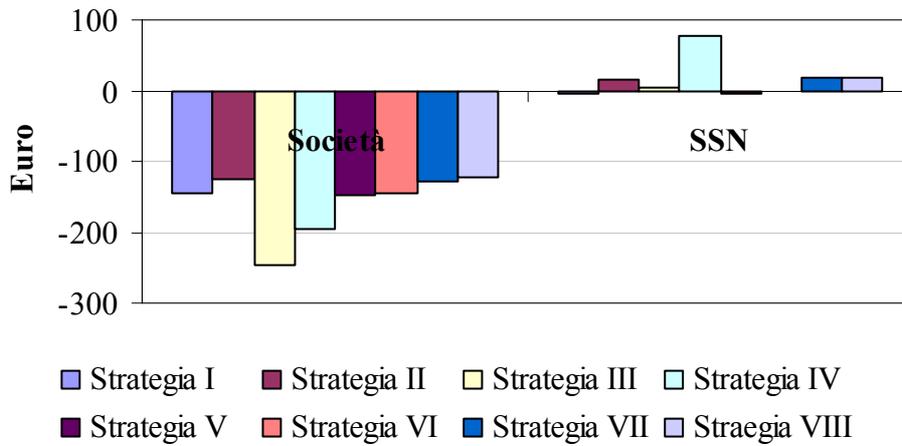


Figura 10.6. Costo/risparmio (in Euro) per ogni caso di varicella prevenuto in Italia con l'introduzione della vaccinazione anti-varicella.

In particolare, il modello EVITA evidenzia che per le cinque strategie che hanno un valore di ROI inferiore a 1 (Strategia II, III, IV, VII e VIII) il costo per ogni caso di varicella prevenuta con la vaccinazione per il SSN risulta trascurabile: da un minimo di 4 Euro per la Strategia III a un massimo di 78 Euro per la Strategia IV (Tabella 10.3). In particolare, le Strategie II e VIII comporterebbero un costo di 17 e 19 Euro, rispettivamente, per ogni caso di varicella prevenuto con la vaccinazione.

Costo/risparmio per ogni decesso prevenuto - Italia

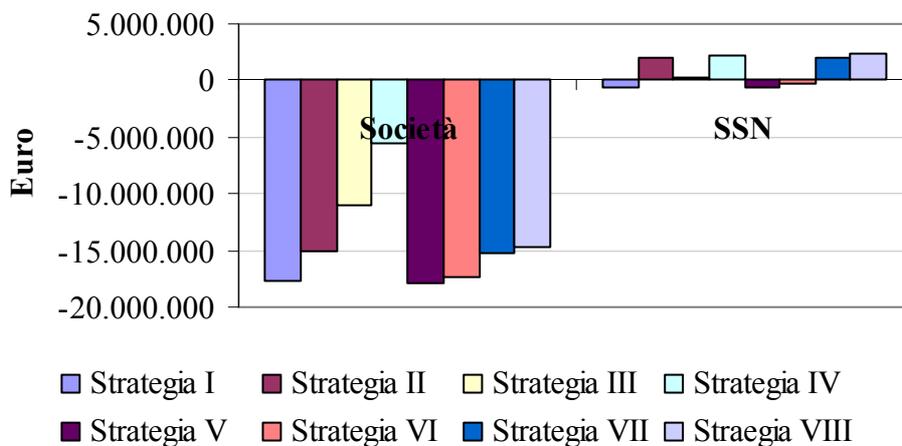


Figura 10.7. Costo/risparmio (in Euro) per ogni decesso correlato alla varicella prevenuto in Italia con l'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella.

Costo/risparmio per anno di vita guadagnato - Italia

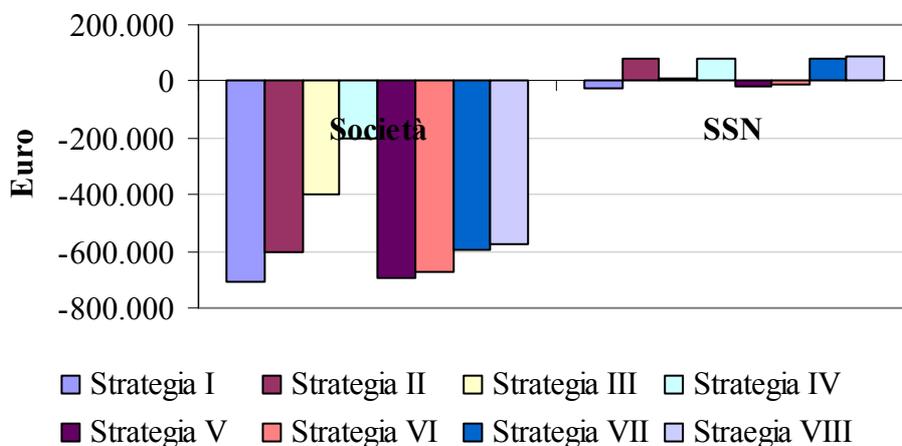


Figura 10.8. Costo/risparmio (in Euro) per ogni anno di vita guadagnato con l'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella in Italia.

Essendo questo studio un'analisi di tipo costi-benefici in cui sia i costi che i benefici sono espressi in valori monetari nei risultati finali, ovvero il BCR e il ROI, i risultati sanitari non monetari non sono scontati nello scenario di base, a differenza dei costi. Tuttavia se sia i costi che i benefici sanitari vengono scontati del 3%, i valori di BCR

e di ROI risultano più bassi rispetto a quelli ottenuti nello scenario di base. I risultati economici, anche in questo caso, continuano a essere sempre favorevoli per la Società, come illustrato in Tabella 10.4, mentre i valori di ROI di tutte le strategie di vaccinazione analizzate risultano inferiori a 1, con i costi per la vaccinazione che variano da un minimo di 1,8 milioni di Euro (Strategia III) a un massimo di 14 milioni di Euro (Strategia VIII) e il costo per ogni caso di varicella prevenuto che varia da 24 Euro per la Strategia I e 230 Euro per la Strategia IV.

Tabella 10.4. BCR (Prospettiva della Società) e ROI (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella quando sia i costi sia i benefici sono scontati del 3%.

ITALIA	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
BCR	3,81	2,13	4,08	1,66	3,79	3,51	2,18	2,07
ROI	0,68	0,38	0,54	0,21	0,67	0,62	0,38	0,36

10.1.3 Analisi della sensibilità

10.1.3.1 Analisi univariata

Le variabili del modello e le corrispondenti variazioni dalle assunzioni previste nello scenario di base, esaminate nell'analisi della sensibilità univariata, sono indicate nell'Allegato A.4 per la prospettiva della Società e nell'Allegato A.5 per la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

L'analisi della sensibilità suggerisce che una variazione nel prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, nel costo per un giorno di lavoro perso a causa dell'infezione, nella copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e nel tasso di sconto per i costi influenzano maggiormente i valori del BCR. Le rimanenti variabili, esaminate nell'analisi della sensibilità univariata, risultano sostanzialmente meno

sensibili alle variazioni dei loro valori rispetto alle assunzioni previste dallo scenario di base.

Secondo la prospettiva del SSN, le variabili più sensibili risultano ancora il prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, la copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e il tasso di sconto per i costi.

10.1.3.2 Analisi multivariata

L'analisi multivariata è stata effettuata variando simultaneamente i valori delle seguenti quattro variabili risultate più sensibili nell'analisi univariata: il prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, il costo per un giorno di lavoro perso a causa dell'infezione, la copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e il tasso di sconto dei costi. I risultati per le otto strategie esaminate, in termini di scenario *best* e *worst*, sono illustrati nell'Allegato A.6.

Anche supponendo uno scenario *worst* per le quattro variabili più sensibili esaminate nell'analisi della sensibilità multivariata, tutte le strategie di vaccinazione risultano economicamente favorevoli per la Società.

Nella prospettiva del SSN, il ritorno economico è ancora più evidente nello scenario *best* rispetto a quanto già evidenziato in precedenza nello scenario di base, per le Strategie I, V e VI. In questo caso, anche le Strategie II, III, VII e VIII risultano quasi favorevoli. Tuttavia, anche nello scenario *worst*, per il SSN i costi per ciascuna infezione prevenuta dalle altre strategie risultato trascurabili: 2 Euro per la Strategia I, 29 Euro per la Strategia II, 6 Euro per la Strategia III, 73 Euro per la Strategia IV, 3 Euro per la Strategia VI, 29 Euro per la Strategia VII e 31 Euro per la Strategia VIII.

10.1.4 Risultati suddivisi per Nord, Centro e Sud Italia

Il modello EVITA permette di effettuare anche valutazioni cliniche/economiche suddivise per aree geografiche quali le tre macroregioni in cui può essere divisa l'Italia: Nord Italia, Centro Italia e Sud Italia.

Gli Allegati A.7, A.8 e A.9 mostrano il numero medio annuo di casi di varicella, di complicazioni di qualsiasi grado e di complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione (suddivise per tipo di complicanza), i casi di disabilità a lungo termine derivati da disordini neurologici e i decessi correlati all'infezione da VZV previsti dal modello di simulazione EVITA per le otto strategie di vaccinazione esaminate, rispettivamente per area geografica (Nord, Centro e Sud Italia).

La Tabella 10.5 mostra l'efficacia delle varie strategie di vaccinazione nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, delle complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di vaccinazione, rispettivamente in Italia e per area geografica.

Tabella 10.5. Efficacia clinica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella rispetto alla *Non vaccinazione* in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

		Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	Non vaccinazione	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Numero medio annuo di casi di varicella									
ITALIA	501.644	94.201	93.783	417.891	450.081	85.221	89.131	84.872	88.751
	<i>Efficacia (%)</i>	81,2	81,3	16,7	10,3	83,0	82,2	83,1	82,3
NORD	229.133	47.310	47.093	183.473	195.924	42.891	44.749	42.708	44.554
	<i>Efficacia (%)</i>	79,4	79,4	19,9	14,5	81,3	80,5	81,4	80,6
CENTRO	92.904	20224	20.125	76.610	82.931	18.130	19.133	18.042	19.037
	<i>Efficacia (%)</i>	78,2	78,3	17,5	10,7	80,5	79,4	80,6	79,5
SUD	187.789	29.388	29.248	154.557	166.190	26.880	27.903	26.766	27.776
	<i>Efficacia (%)</i>	84,4	84,4	17,7	11,5	85,7	85,1	85,7	85,2
Numero medio annuo di consulti medici per varicella									
ITALIA	552.870	139.183	138.617	475.537	509.579	127.697	132.786	127.219	132.268
	<i>Efficacia (%)</i>	74,8	74,9	14,0	7,8	76,9	76,0	77,0	76,1
NORD	248.837	67.995	67.713	206.531	220.243	62.488	64.882	62.248	64.624
	<i>Efficacia (%)</i>	72,7	72,8	17,0	11,5	74,9	73,9	75,0	74,0
CENTRO	103.668	29.951	29.820	88.185	95.151	27.212	28.550	27.097	28.423
	<i>Efficacia (%)</i>	71,1	71,2	14,9	8,2	73,8	72,5	73,9	72,6
SUD	206.465	43.650	43.459	176.717	188.738	40.471	41.793	40.312	41.616
	<i>Efficacia (%)</i>	78,9	79,0	14,4	8,6	80,4	79,8	80,5	79,8
Numero medio annuo di complicazioni di qualsiasi grado									
ITALIA	27.341	5.056	5.041	22.063	23.959	4.564	4.775	4.551	4.761
	<i>Efficacia (%)</i>	81,5	81,6	19,3	12,4	83,3	82,5	83,4	82,6
NORD	12.514	2.542	2.534	9.532	10.287	2.299	2.400	2.292	2.393
	<i>Efficacia (%)</i>	79,7	79,8	23,8	17,8	81,6	80,8	81,7	80,9
CENTRO	5.055	1.077	1.074	4.035	4.415	962	1.017	959	1.013
	<i>Efficacia (%)</i>	78,7	78,8	20,2	12,7	81,0	79,9	81,0	80,0
SUD	10.239	1.583	1.577	8.149	8.825	1.445	1.501	1.441	1.496
	<i>Efficacia (%)</i>	84,5	84,6	20,4	13,8	85,9	85,3	85,9	85,4
Numero medio annuo di complicazioni severe che richiedono ospedalizzazione									
ITALIA	1.577	302	302	1.182	1.308	269	283	268	282
	<i>Efficacia (%)</i>	80,8	80,8	25,0	17,1	82,9	82,1	83,0	82,1
NORD	738	157	156	520	569	139	146	139	146
	<i>Efficacia (%)</i>	78,7	78,9	29,5	22,9	81,2	80,2	81,2	80,2
CENTRO	285	63	63	211	237	55	59	55	58
	<i>Efficacia (%)</i>	77,9	77,9	26,0	16,8	80,7	79,3	80,7	79,6
SUD	592	96	95	439	483	86	90	86	89
	<i>Efficacia (%)</i>	83,8	84,0	25,8	18,4	85,5	84,8	85,5	85,0
Numero medio annuo di morti									
ITALIA	4	1	1	2	2	1	1	1	1
	<i>Efficacia (%)</i>	75,0	75,0	50,0	50,0	75,0	75,0	75,0	75,0
NORD	2	0	0	1	1	0	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	100,0	100,0	50,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
CENTRO	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
SUD	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

L'efficacia delle varie strategie di vaccinazione qui esaminate rispetto alla *Non vaccinazione* nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, delle complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di vaccinazione, nelle tre macroregioni italiane risulta sovrapponibile a quella nazionale, con valori leggermente più alti in generale per il Sud Italia e più bassi per il Centro Italia.

Le Figure 10.9, 10.10, e 10.11 mostrano l'efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre i casi di infezione da VZV, le complicazioni di qualsiasi grado e le complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia rispetto all'assenza di vaccinazione.

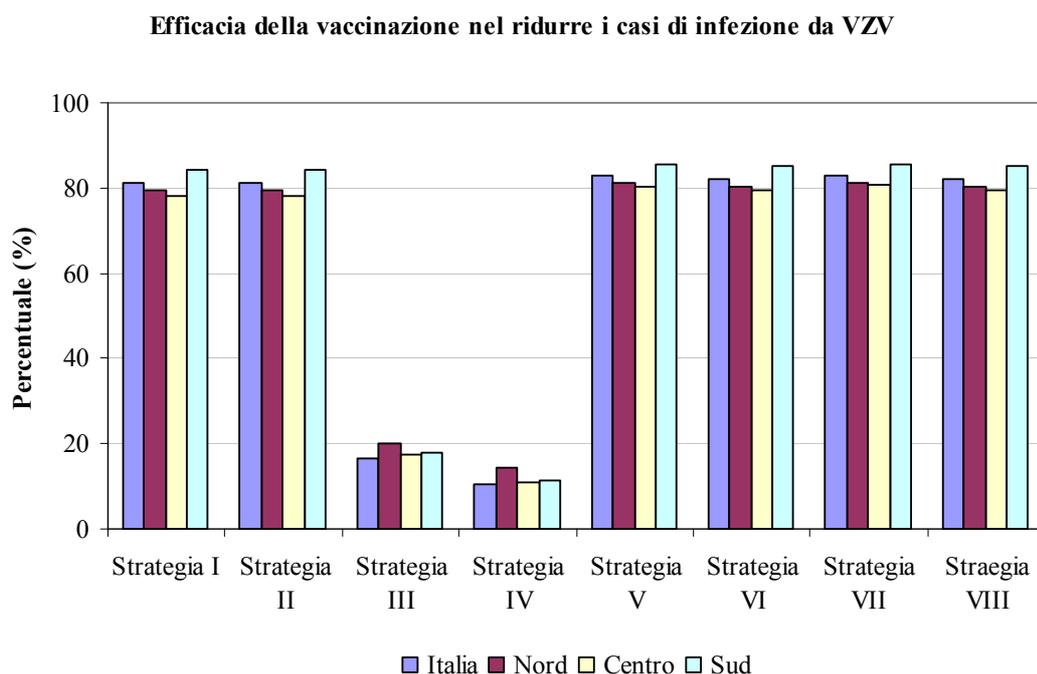


Figura 10.9. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre i casi di infezione da VZV in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

Efficacia della vaccinazione nel ridurre le complicazioni correlate all'infezione da VZV

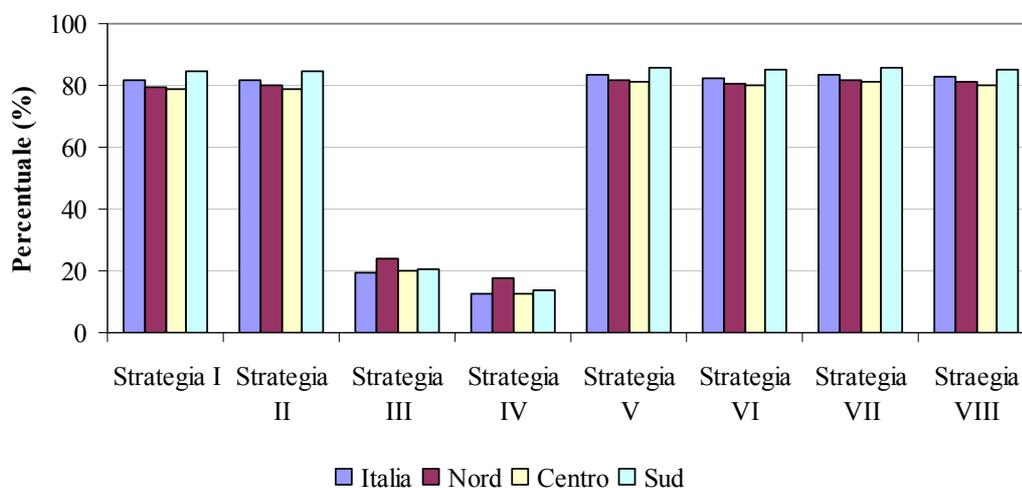


Figura 10.10. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre le complicazioni di qualsiasi grado correlate all'infezione da VZV in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

Efficacia della vaccinazione nel ridurre le complicazioni severe correlate all'infezione da VZV che richiedono l'ospedalizzazione

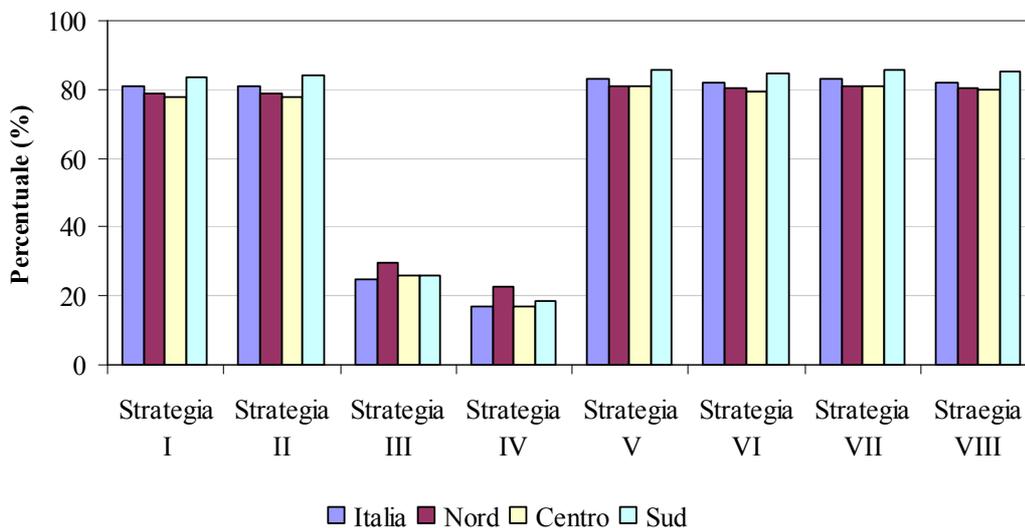


Figura 10.11. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre le complicazioni severe correlate all'infezione da VZV che richiedono l'ospedalizzazione in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

I costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia sono mostrati nell'Allegato A.10, A.11 e A.12 per la prospettiva della Società e nell'Allegato A.13, A.14 e A.15 per la prospettiva del SSN.

La Tabella 10.6 mostra i costi diretti, indiretti e i costi totali della *Non vaccinazione* e delle diverse strategie di vaccinazione anti-varicella prese in considerazione nel presente studio e la relativa efficacia rispetto all'assenza di vaccinazione per il Nord, il Centro e il Sud Italia.

Tabella 10.6. Efficacia economica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella rispetto alla *Non vaccinazione* in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

		Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	Non Vaccinazione	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Totale costi sanitari diretti									
ITALIA	18.119.070	15.899.905	24.926.216	18.491.060	22.149.767	16.188.855	17.052.111	25.224.926	26.084.709
	<i>Efficacia (%)</i>	-12,2	37,6	2,1	22,2	-10,7	-5,9	39,2	44,0
NORD	8.387.230	7.330.836	11.333.384	8.338.360	9.957.894	7.432.166	7.813.345	11.438.887	11.818.674
	<i>Efficacia (%)</i>	-12,6	35,1	-0,6	18,7	-11,4	-6,8	36,4	40,9
CENTRO	3.315.209	3.067.541	4.748.227	3.313.981	3.913.994	3.090.114	3.240.978	4.772.743	4.922.740
	<i>Efficacia (%)</i>	-7,5	43,2	0,0	18,1	-6,8	-2,2	44,0	48,5
SUD	6.803.526	5.626.939	8.953.452	6.852.304	8.184.808	5.773.191	6.083.635	9.103.114	9.412.364
	<i>Efficacia (%)</i>	-17,3	31,6	0,7	20,3	-15,1	-10,6	33,8	38,3
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro									
ITALIA	79.349.645	21.905.298	21.831.175	58.405.453	65.228.161	19.313.872	20.354.523	19.253.842	20.288.925
	<i>Efficacia (%)</i>	-72,4	-72,5	-26,4	-17,8	-75,7	-74,3	-75,7	-74,4
NORD	38.187.727	11.597.775	11.557.138	27.609.900	30.179.451	10.277.121	10.788.091	10.243.998	10.752.567
	<i>Efficacia (%)</i>	-69,6	-69,7	-27,7	-21,0	-73,1	-71,7	-73,2	-71,8
CENTRO	13.994.003	4.397.815	4.381.615	10.086.330	11.467.360	3.816.343	4.069.988	3.802.084	4.054.414
	<i>Efficacia (%)</i>	-68,6	-68,7	-27,9	-18,1	-72,7	-70,9	-72,8	-71,0
SUD	30.046.273	7.093.326	7.066.549	22.232.929	24.508.772	6.350.435	6.631.701	6.329.867	6.608.183
	<i>Efficacia (%)</i>	-76,4	-76,5	-26,0	-18,4	-78,9	-77,9	-78,9	-78,0
Totale costi diretti e indiretti									
ITALIA	97.468.714	37.805.202	46.757.391	76.896.513	87.377.929	35.502.727	37.406.634	44.478.769	46.373.634
	<i>Efficacia (%)</i>	-61,2	-52,0	-21,1	-10,4	-63,6	-61,6	-54,4	-52,4
NORD	46.574.957	18.928.611	22.890.521	35.948.260	40.137.346	17.709.287	18.601.436	21.682.885	22.571.241
	<i>Efficacia (%)</i>	-59,4	-50,9	-22,8	-13,8	-62,0	-60,1	-53,4	-51,5
CENTRO	17.309.212	7.465.356	9.129.842	13.400.311	15.381.354	6.906.457	7.310.966	8.574.827	8.977.155
	<i>Efficacia (%)</i>	-56,9	-47,3	-22,6	-11,1	-60,1	-57,8	-50,5	-48,1
SUD	36.849.800	12.720.265	16.020.001	29.085.233	32.693.580	12.123.626	12.715.335	15.432.981	16.020.547
	<i>Efficacia (%)</i>	-65,5	-56,5	-21,1	-11,3	-67,1	-65,5	-58,1	-56,5

Nelle Tabelle 10.7 e 10.8 sono riportati i valori di BCR e ROI per le differenti strategie di vaccinazione per l'Italia e, rispettivamente, per il Nord, Centro e Sud Italia. Tali valori di BCR e ROI per le tre macroaree, per le differenti strategie vaccinali analizzate, concordano con i rispettivi valori nazionali. In particolare i valori di BCR e ROI per il Nord e il Sud Italia risultano in generale leggermente più favorevoli rispetto al corrispettivo dato nazionale.

Tabella 10.7. BCR (Prospettiva della Società) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Italia	6,20	3,47	6,23	2,60	6,08	5,67	3,50	3,33
Nord	6,43	3,60	6,81	3,19	6,34	5,91	3,64	3,47
Centro	5,61	3,14	6,73	2,89	5,60	5,23	3,21	3,06
Sud	6,72	3,76	6,52	2,82	6,51	6,08	3,74	3,58

Tabella 10.8. ROI (Prospettiva del SSN) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Italia	1,19	0,67	0,91	0,36	1,16	1,08	0,67	0,64
Nord	1,21	0,68	1,03	0,47	1,18	1,10	0,68	0,65
Centro	1,12	0,62	1,00	0,41	1,10	1,03	0,63	0,60
Sud	1,28	0,72	0,97	0,40	1,23	1,15	0,71	0,68

Nelle Tabelle 10.9 e 10.10 sono riportati i costi oppure i risparmi per ogni caso di varicella e di morte dovuta a varicella prevenuti con l'introduzione della vaccinazione universale, e per ogni anno di vita guadagnato, rispettivamente per la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

Tabella 10.9. Costi/risparmi per ogni caso di varicella e morte correlata all'infezione da VZV prevenuti con la vaccinazione, e per ogni anno di vita guadagnato per la prospettiva della Società per l'Italia e, rispettivamente, il Nord, il Centro e il Sud Italia.

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Costo o risparmio per ogni caso di varicella prevenuto con la vaccinazione								
Italia	-146	-124	-246	-196	-149	-146	-127	-124
Nord	-152	-130	-233	-194	-155	-152	-134	-130
Centro	-135	-112	-240	-193	-139	-136	-117	-113
Sud	-152	-131	-234	-192	-154	-151	-133	-130
Costo o risparmio per ogni morte prevenuta con la vaccinazione								
Italia	-17.721.835	-15.062.769	-11.020.822	-5.504.065	-17.874.804	-17.325.600	-15.285.561	-14.738.966
Nord	-16.926.335	-14.500.675	-7.413.975	-5.852.374	-16.979.806	-16.784.112	-14.642.395	-14.402.230
Centro	-	-	-	-	-	-	-	-
Sud	-13.405.297	-11.572.110	-4.479.557	-2.544.624	-13.487.004	-13.164.253	-11.681.901	-11.361.410
Costo o risparmio per anno di vita guadagnato con la vaccinazione								
Italia	-710.280	-603.706	-400.757	-203.854	-694.426	-673.090	-593.836	-572.601
Nord	-705.264	-604.195	-329.000	-365.773	-679.192	-685.066	-585.696	-587.846
Centro	-	-	-	-	-	-	-	-
Sud	-505.860	-436.683	-175.669	-106.026	-499.519	-487.565	-432.663	-420.793

Tabella 10.10. Costi/risparmi per ogni caso di varicella e morte correlata all'infezione da VZV prevenuti con la vaccinazione, e per ogni anno di vita guadagnato per la prospettiva del SSN per l'Italia e, rispettivamente, il Nord, il Centro e il Sud Italia.

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
	1D 18 m	2D 18 m	1D 12 a	2D 13 a	1D 18 m + 1D 12 a	1D 18 m + 2D 13 a	2D 18 m + 1D 12 a	2D 18 m + 2D 13 a
Costo o risparmio per ogni caso di varicella prevenuto con la vaccinazione								
Italia	-5	17	4	78	-5	-3	17	19
Nord	-6	16	-1	47	-5	-3	16	19
Centro	-3	20	0	60	-3	-1	19	22
Sud	-7	14	1	64	-6	-5	14	16
Costo o risparmio per ogni morte prevenuta con la vaccinazione								
Italia	-659.158	2.021.925	199.281	2.198.562	-556.793	-307.776	2.049.766	2.297.780
Nord	-646.772	1.803.768	-34.096	1.427.877	-561.802	-344.331	1.795.092	2.058.866
Centro	-	-	-	-	-	-	-	-
Sud	-653.660	1.194.403	28.141	845.683	-562.001	-392.668	1.254.321	1.423.002
Costo o risparmio per anno di vita guadagnato con la vaccinazione								
Italia	-26.419	81.037	7.247	81.428	-21.631	-11.957	79.632	89.268
Nord	-26.949	75.157	-1.513	89.242	-22.472	-14.054	71.804	84.035
Centro	-	-	-	-	-	-	-	-
Sud	-24.666	45.072	1.104	35.237	-20.815	-14.543	46.456	52.704

Da quanto mostrato, nessuna importante differenza nei risultati sia clinici che economici suddivisi per area geografica rispetto ai risultati nazionali sono stati evidenziati quando il modello di simulazione EVITA è stato adattato per esplorare l'impatto dell'adozione della vaccinazione universale contro la varicella in Nord, Centro e Sud Italia. In generale, l'adozione della vaccinazione anti-varicella risulta solo leggermente più efficace per il Sud Italia e, all'opposto, meno efficace per il Centro Italia rispetto ai valori nazionali.

10.2 Risultati delle strategie di vaccinazione che prevedono una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni

In questo paragrafo sono riportati i risultati clinici/economici ottenuti dal modello di simulazione EVITA a seguito dell'adozione di strategie di vaccinazione (Strategie IX, X e XI) che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino anti-varicella a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni (così come raccomandato dall'ACIP e in previsione dell'adozione del nuovo vaccino quadrivalente MPRV in Italia), con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili a 12 (1 dose di vaccino) o 13 anni (2 dosi di vaccino).

10.2.1 Outcomes clinici

L'Allegato A.16 mostra il numero medio annuo di casi di varicella, di complicazioni di qualsiasi grado e di complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione (suddivise per tipo di complicanza), i casi di disabilità a lungo termine derivati da disordini neurologici e i decessi correlati all'infezione da VZV previsti dal modello di simulazione EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione anti-varicella con

una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili.

La Tabella 10.11 mostra l'efficacia delle varie strategie di vaccinazione nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, di complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di vaccinazione.

Tabella 10.11. Efficacia clinica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni rispetto alla *Non vaccinazione*.

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Non vaccinazione	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Numero medio annuo di casi di varicella			
	501.644	94.074	85.123
<i>Efficacia (%)</i>		81,2	83,0
Numero medio annuo di consulti medici per varicella			
	552.870	139.022	127.570
<i>Efficacia (%)</i>		74,9	76,9
Numero medio annuo di complicazioni di qualsiasi grado			
	27.341	5.051	4560
<i>Efficacia (%)</i>		81,5	83,3
Numero medio annuo di complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione			
	1.577	302	269
<i>Efficacia (%)</i>		80,8	82,9
Numero medio annuo di morti			
	4	1	1
<i>Efficacia (%)</i>		75,0	75,0

Tutte le strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, esaminate con il modello EVITA, determinano una riduzione superiore all'80% del *disease burden* della varicella, in termini di infezioni da VZV, di complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione. La Strategia X, che prevede la vaccinazione con una dose di vaccino dei bambini di 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni e un programma di recupero degli adolescenti suscettibili a 12 anni con una sola dose di vaccino, risulta essere tra le tre strategie qui esaminate quella leggermente più efficace.

10.2.2 Outcomes economici

I costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle tre differenti strategie di vaccinazione contro la varicella qui esaminate, per la prospettiva della Società, sono mostrati nell'Allegato A.17.

La Figura 10.12 illustra, in forma grafica, i costi diretti, indiretti e i costi totali della *Non vaccinazione* e delle tre diverse strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni esaminate in questo paragrafo.

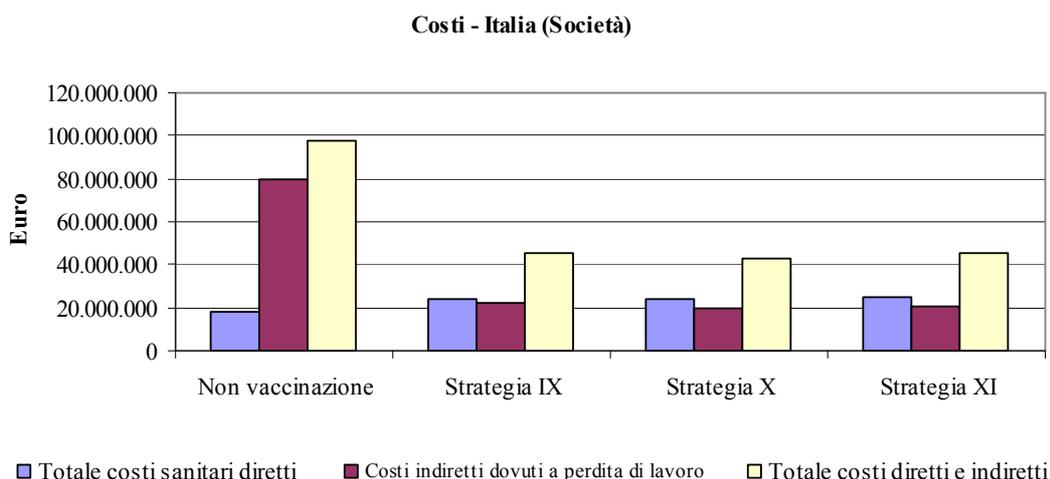


Figura 10.12. Costi medi annui diretti, indiretti e totali (in Euro) per la *Non vaccinazione* e le tre diverse strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni.

La Figura 10.13 mostra la distribuzione dei costi medi annui sanitari diretti (che includono i costi totali della vaccinazione e i costi dovuti all'infezione da varicella) e i costi indiretti per le tre strategie vaccinali qui esaminate sul totale dei costi medi annui. In particolare, i costi dovuti alla vaccinazione sono suddivisi in costi del vaccino, costi della somministrazione del vaccino e costi dovuti alle complicanze

correlate alla vaccinazione anti-varicella. I costi indiretti dovuti alla perdita di produttività a causa dell'infezione da VZV costituiscono la parte principale dei costi totali per la *Non vaccinazione* e tutte le strategie qui esaminate.

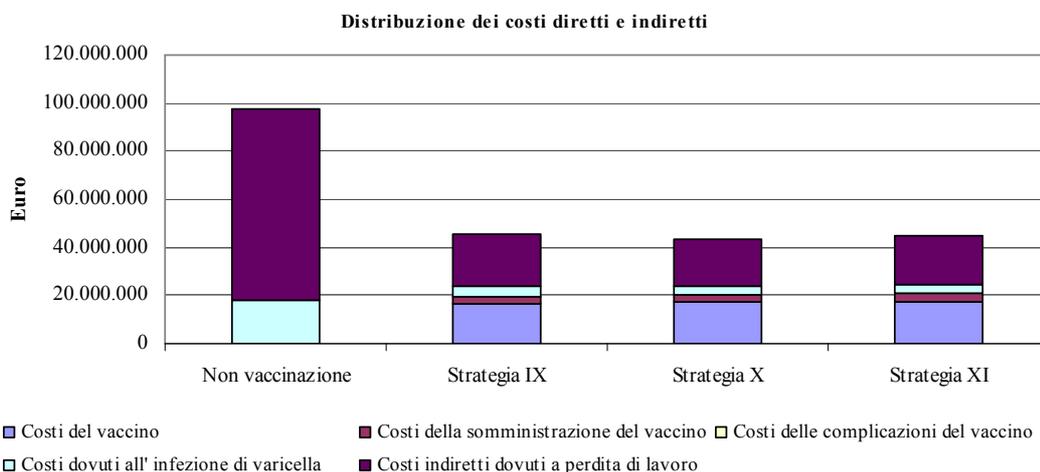


Figura 10.13. Distribuzione dei costi medi annui diretti e indiretti (in Euro) per la *Non vaccinazione* e le tre diverse strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni.

L'introduzione di una strategia di vaccinazione universale anti-varicella in Italia, che prevede la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, indipendentemente dalla contemporanea adozione di un programma di recupero degli adolescenti suscettibili, con una o due dosi di vaccino, secondo quanto previsto dal modello EVITA, genererebbe un risparmio netto per la Società superiore a 50 milioni di Euro. In particolare, il risparmio netto generato dall'adozione della vaccinazione anti-varicella in Italia non varia molto tra le tre strategie di vaccinazione qui esaminate: 53% per la Strategia IX, 56% per la Strategia X e 54% per la Strategia XI. La Figura 10.14 evidenzia, in percentuale, i risparmi o i costi delle tre diverse strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la

somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni rispetto alla *Non vaccinazione*.

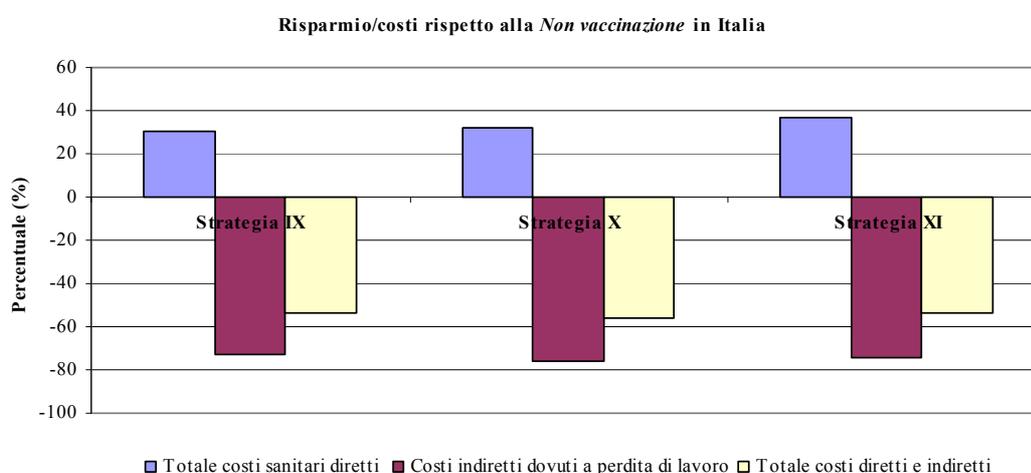


Figura 10.14. Percentuale dei risparmi o dei costi delle tre diverse strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni rispetto alla *Non vaccinazione*.

In accordo a questi favorevoli risultati economici per la Società, tutti i BCR delle tre strategie di vaccinazione anti-varicella qui analizzate risultano notevolmente più grandi di 1, con valori tra loro paragonabili, con il BCR più alto ottenuto per la Strategia X (3,72) e il più basso per la Strategia XI (3,53), come mostrato in Tabella 10.12.

Tabella 10.12. BCR (Prospettiva della Società) e ROI (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale) delle tre differenti strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni rispetto alla *Non vaccinazione*.

ITALIA	Strategia IX 1D 12-18 m + 1 D 5 anni	Strategia X 1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	Strategia XI 1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
BCR	3,70	3,72	3,53
ROI	0,71	0,72	0,68

L'Allegato A.18 mostra che l'adozione in Italia delle tre strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18

mesi e una seconda dose a 5 anni, con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili, determina un costo per il Servizio Sanitario Nazionale pari a 5,6-6,7 milioni di Euro, con corrispondenti valori di ROI inferiori a 1 (Tabella 10.12).

La Tabella 10.13 mostra il costo/risparmio per ogni caso di varicella e di morte correlato alla varicella prevenuti, e per ogni anno di vita guadagnato con l'introduzione della vaccinazione anti-varicella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, sia per la Società che per il Servizio Sanitario Nazionale. In particolare, il modello EVITA evidenzia che per le tre strategie qui esaminate, nonostante un valore di ROI inferiore a 1, il costo per ogni caso di varicella prevenuta con la vaccinazione risulterebbe di entità trascurabile, ovvero pari a 14-16 Euro.

Tabella 10.13. Costo/risparmio per ogni caso di varicella e di morte correlato alla varicella prevenuto, e per ogni anno di vita guadagnato con l'introduzione della vaccinazione universale che prevede la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, secondo la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale.

Costo/risparmio per	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Prospettiva della Società			
Caso di Varicella prevenuto	-127	-130	-127
Morte prevenuta	-15.420.800	-15.636.987	-15.088.981
Anno di vita guadagnato	-618.056	-607.488	-586.199
Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale			
Caso di Varicella prevenuto	14	14	16
Morte prevenuta	1.648.620	1.685.747	1.934.214
Anno di vita guadagnato	66.076	65.490	75.143

Se sia i costi che i benefici sanitari vengono scontati del 3%, i valori di BCR e di ROI risultano più bassi rispetto a quelli ottenuti nello scenario di base. I risultati economici, anche in questo caso, continuano a essere sempre favorevoli per la Società, come illustrato in Tabella 10.14, mentre i valori di ROI di tutte le strategie

di vaccinazione analizzate risultano ancora inferiori a 1, con i costi per la vaccinazione che variano da un minimo di 11,5 milioni di Euro (Strategia IX) a un massimo di 12,7 milioni di Euro (Strategia XI) e il costo per ogni caso di varicella prevenuto che varia da 74 Euro per la Strategia X a 81 Euro per la Strategia XI.

Tabella 10.14. BCR (Prospettiva della Società) e ROI (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale) delle strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni quando sia i costi sia che i benefici sono scontati del 3%.

ITALIA	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
BCR	2,27	2,32	2,19
ROI	0,40	0,41	0,39

Pertanto, i risultati clinici/economici ottenuti con il modello di simulazione EVITA per le tre strategie di vaccinazione anti-varicella esaminate in questo paragrafo risultano tra loro paragonabili.

10.2.3 Analisi della sensibilità

10.2.3.1 Analisi univariata

I risultati dell'analisi della sensibilità univariata per le strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni in Italia sono illustrati nell'Allegato A.19 per la prospettiva della Società e nell'Allegato A.20 per la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

L'analisi della sensibilità suggerisce, così come per le precedenti strategie di vaccinazione esaminate nel presente studio, che una variazione nel prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, nel costo per un giorno di lavoro perso a causa

dell'infezione, nella copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e nel tasso di sconto per i costi sono ancora i parametri che influenzano maggiormente i valori del BCR. Le rimanenti variabili, esaminate nell'analisi della sensibilità univariata, risultano sostanzialmente meno sensibili alle variazioni dei loro valori rispetto alle assunzioni previste dallo scenario di base.

Anche per la prospettiva del SSN, le variabili più sensibili risultano ancora il prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, la copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e il tasso di sconto per i costi.

10.2.3.2 Analisi multivariata

Anche per le tre strategie di vaccinazione anti-varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia l'analisi multivariata è stata effettuata variando simultaneamente i valori delle seguenti quattro variabili risultate più sensibili nell'analisi univariata: il prezzo di una dose di vaccino anti-varicella, il costo per un giorno di lavoro perso a causa dell'infezione, la copertura finale raggiunta dalla strategia di vaccinazione e il tasso di sconto dei costi. I risultati per le tre strategie esaminate, in termini di scenario *best* e *worst*, sono illustrati nell'Allegato A.21.

Anche supponendo uno scenario *worst* per le quattro variabili più sensibili esaminate nell'analisi della sensibilità multivariata, tutte le strategie di vaccinazione risultano ancora economicamente favorevoli per la Società. Per la prospettiva del SSN, il ritorno economico è ancora più evidente nello scenario *best* rispetto a quanto già evidenziato in precedenza nello scenario di base. Tuttavia, anche nello scenario *worst*, per il SSN i costi diretti per ciascuna infezione prevenuta dalle altre strategie

risultato trascurabili: 14 Euro per la Strategia IX, 14 Euro per la Strategia X e 16 Euro per la Strategia XI.

10.2.4 Risultati suddivisi per Nord, Centro e Sud Italia

Gli Allegati A.22, A.23 e A.24 mostrano il numero medio annuo di casi di varicella, di complicazioni di qualsiasi grado e di complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione (suddivise per tipo di complicanza), i casi di disabilità a lungo termine derivati da disordini neurologici e i decessi correlati all'infezione da VZV previsti dal modello di simulazione EVITA per le tre strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, rispettivamente per area geografica (Nord, Centro e Sud Italia).

La Tabella 10.15 mostra l'efficacia delle varie strategie di vaccinazione nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, delle complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di vaccinazione, rispettivamente in Italia e per area geografica.

Tabella 10.15. Efficacia clinica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni rispetto alla *Non vaccinazione* in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

	Non vaccinazione	Strategia IX 1D 12-18 m + 1D 5 a	Strategia X 1D 12-18 m + 1D 5 a + 1D 12 a	Strategia XI 1D 12-18 m + 1D 5 a + 2D 13 a
Numero medio annuo di casi di varicella				
ITALIA	501.644	94.074	85.123	89.021
	<i>Efficacia (%)</i>	81,2	83,0	82,3
NORD ITALIA	229.133	47.236	42.831	44.691
	<i>Efficacia (%)</i>	79,4	81,3	80,5
CENTRO ITALIA	92904	20.188	18.098	19098
	<i>Efficacia (%)</i>	78,3	80,5	79,4
SUD ITALIA	187789	29352	26853	27873
	<i>Efficacia (%)</i>	84,4	85,7	85,2
Numero medio annuo di consulti medici per varicella				
ITALIA	552.870	139.022	127.570	132.643
	<i>Efficacia (%)</i>	74,9	76,9	76,0
NORD ITALIA	248.837	67.905	62.414	64.808
	<i>Efficacia (%)</i>	72,7	74,9	74,0
CENTRO ITALIA	103.668	29.905	27.172	28.505
	<i>Efficacia (%)</i>	71,2	73,8	72,5
SUD ITALIA	206.465	43.604	40.436	41.753
	<i>Efficacia (%)</i>	78,9	80,4	79,8
Numero medio annuo di complicazioni di qualsiasi grado				
ITALIA	27.341	5.051	4560	4.772
	<i>Efficacia (%)</i>	81,5	83,3	82,5
NORD ITALIA	12.514	2.539	2.297	2.398
	<i>Efficacia (%)</i>	79,7	81,6	80,8
CENTRO ITALIA	5055	1.076	961	1016
	<i>Efficacia (%)</i>	78,7	81,0	79,9
SUD ITALIA	10239	1581	1444	1500
	<i>Efficacia (%)</i>	84,6	85,9	85,4
Numero medio annuo di complicazioni severe che richiedono ospedalizzazione				
ITALIA	1.577	302	269	283
	<i>Efficacia (%)</i>	80,8	82,9	82,1
NORD ITALIA	738	156	139	146
	<i>Efficacia (%)</i>	78,9	81,2	80,2
CENTRO ITALIA	285	63	55	59
	<i>Efficacia (%)</i>	77,9	80,7	79,3
SUD ITALIA	592	95	86	90
	<i>Efficacia (%)</i>	84,0	85,5	84,8
Numero medio annuo di morti				
ITALIA	4	1	1	1
	<i>Efficacia (%)</i>	75,0	75,0	75,0
NORD ITALIA	2	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	100,0	100,0	100,0
CENTRO ITALIA	0	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	-	-	-
SUD ITALIA	2	0	0	0
	<i>Efficacia (%)</i>	100,0	100,0	100,0

L'efficacia delle tre strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino anti-varicella a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni nel ridurre il numero medio annuo dei casi di varicella, di consultazioni mediche, delle complicazioni di qualsiasi grado, di complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione e di decessi correlati all'infezione da VZV rispetto all'assenza di

vaccinazione, nelle tre macroregioni italiane risulta sovrapponibile a quella nazionale, con valori leggermente più alti nel Sud Italia e più bassi nel Centro Italia.

Le Figure 10.15, 10.16, e 10.17 mostrano l'efficacia delle tre diverse strategie di vaccinazione contro la varicella nel ridurre i casi di infezione da VZV, le complicazioni di qualsiasi grado e le complicazioni severe che richiedono l'ospedalizzazione in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia rispetto alla *Non vaccinazione*.

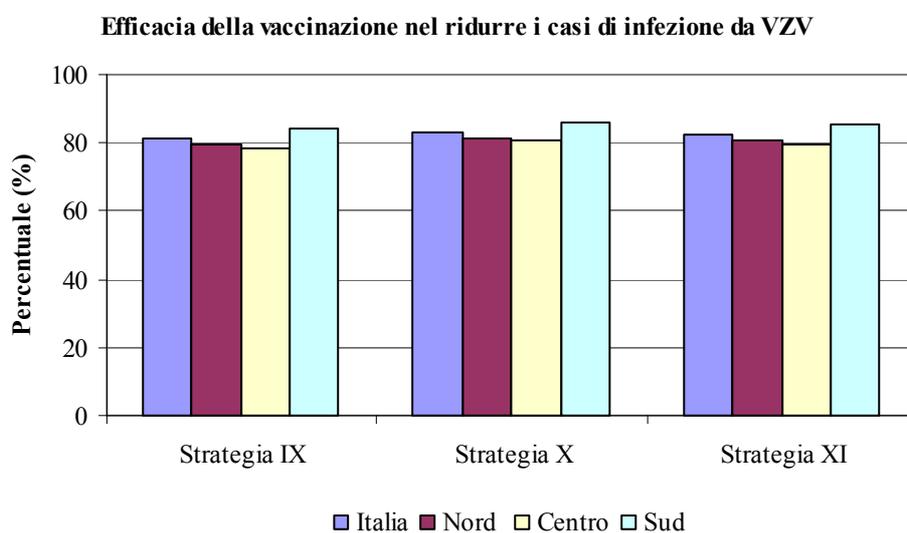


Figura 10.15. Efficacia delle strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni nel ridurre i casi di infezione da VZV in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

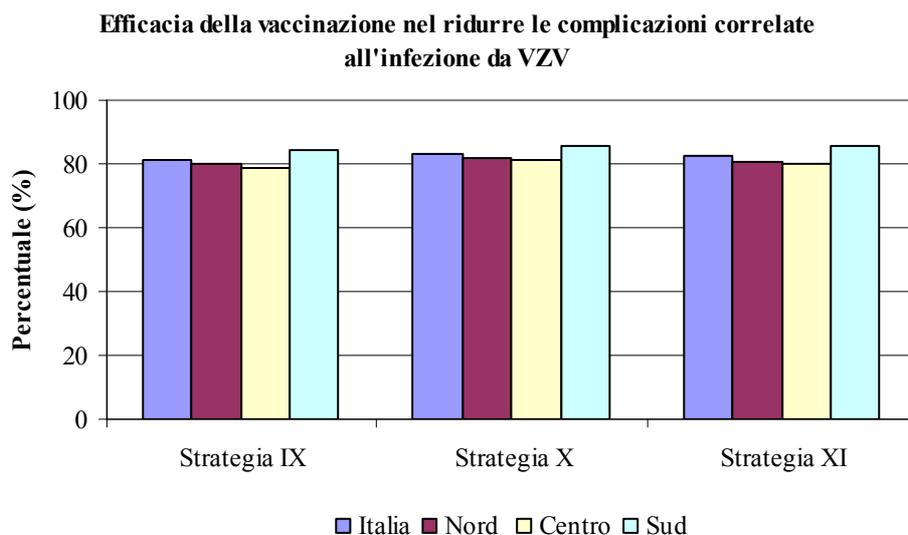


Figura 10.16. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni nel ridurre le complicazioni di qualsiasi grado correlate all'infezione da VZV in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

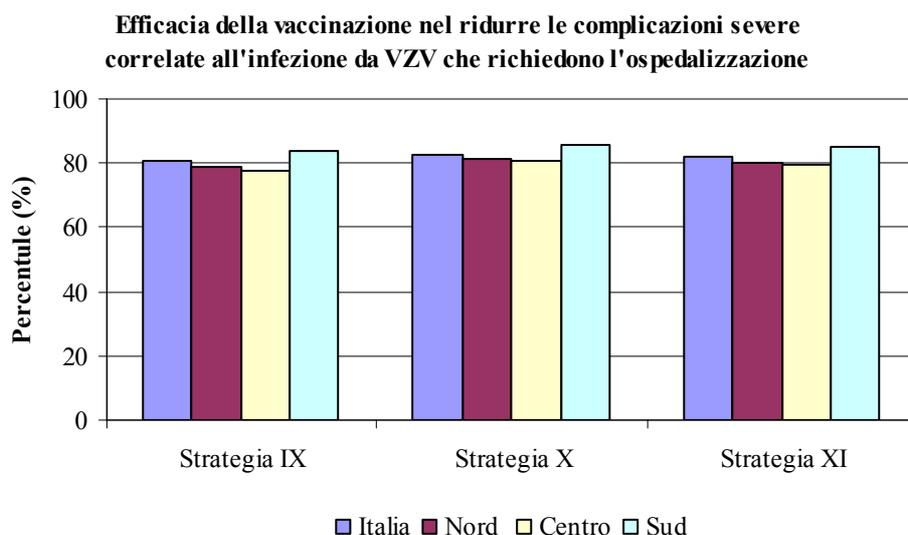


Figura 10.17. Efficacia delle diverse strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni nel ridurre le complicazioni severe correlate all'infezione da VZV che richiedono l'ospedalizzazione in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

I costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino a 12-18 mesi e una seconda dose a 5 anni, rispettivamente, in Nord, Centro e

Sud Italia sono mostrati nell'Allegato A.25, A.26 e A.27 per la prospettiva della Società e nell'Allegato A.28, A.29 e A.30 per la prospettiva del SSN.

La Tabella 10.16 mostra i costi diretti, indiretti e i costi totali della *Non vaccinazione* e delle diverse strategie di vaccinazione anti-varicella prese in considerazione nel presente paragrafo e la relativa efficacia rispetto all'assenza di vaccinazione per il Nord, il Centro e il Sud Italia.

Tabella 10.16. Efficacia economica delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella rispetto alla *Non vaccinazione* in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

		Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	Non Vaccinazione	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Totale costi sanitari diretti				
ITALIA	18.119.070	23.669.422	23.962.993	24.824.345
	<i>Efficacia (%)</i>	30,6	32,3	37,0
NORD	8.387.230	10.774.069	10.877.423	11.258.096
	<i>Efficacia (%)</i>	28,5	29,7	34,2
CENTRO	3.315.209	4.513.596	4.537.089	4.687.500
	<i>Efficacia (%)</i>	36,1	36,9	41,4
SUD	6.803.526	8.491.977	8.639.715	8.949.601
	<i>Efficacia (%)</i>	24,8	27,0	31,5
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro				
ITALIA	79.349.645	21.882.599	19.297.498	20.335.903
	<i>Efficacia (%)</i>	-72,4	-75,7	-74,4
NORD	38.187.727	11.583.796	10.266.414	10.777.956
	<i>Efficacia (%)</i>	-69,7	-73,1	-71,8
CENTRO	13.994.003	4.391.806	3.811.170	4.064.340
	<i>Efficacia (%)</i>	-68,6	-72,8	-71,0
SUD	30.046.273	7.086.532	6.345.890	6.626.403
	<i>Efficacia (%)</i>	-76,4	-78,9	-77,9
Totale costi diretti e indiretti				
ITALIA	97.468.714	45.552.021	43.260.491	45.160.247
	<i>Efficacia (%)</i>	-53,3	-55,6	-53,7
NORD	46.574.957	22.357.865	21.143.837	22.036.052
	<i>Efficacia (%)</i>	-52,0	-54,6	-52,7
CENTRO	17.309.212	8.905.402	8.348.258	8.751.840
	<i>Efficacia (%)</i>	-48,6	-51,8	-49,4
SUD	36.849.800	15.578.509	14.985.604	15.576.004
	<i>Efficacia (%)</i>	-57,7	-59,3	-57,7

Nelle Tabelle 10.17 e 10.18 sono riportati i valori di BCR e ROI per le differenti strategie di vaccinazione per l'Italia e, rispettivamente, per il Nord, Centro e Sud

Italia. Tali valori di BCR e ROI per le tre macroaree, per le differenti strategie vaccinali analizzate, concordano con i rispettivi valori nazionali. In particolare, i valori di BCR e ROI per il Nord e il Sud Italia risultano leggermente più favorevoli rispetto al corrispettivo dato nazionale.

Tabella 10.17. BCR (Prospettiva della Società) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Italia	3,70	3,72	3,53
Nord	3,84	3,87	3,68
Centro	3,34	3,42	3,24
Sud	4,00	3,97	3,79

Tabella 10.18. ROI (Prospettiva del SSN) delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella che prevedono la somministrazione di una dose a 12-18 mesi e una seconda dose di vaccino a 5 anni in Italia e, rispettivamente, in Nord, Centro e Sud Italia.

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Italia	0,71	0,72	0,68
Nord	0,72	0,72	0,69
Centro	0,67	0,67	0,64
Sud	0,76	0,75	0,72

Nelle Tabelle 10.19 e 10.20 sono riportati i costi oppure i risparmi per ogni caso di varicella e di morte dovuta a varicella prevenuti con l'introduzione della vaccinazione universale, e per ogni anno di vita guadagnato, rispettivamente per la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale in Italia e in Nord, Centro e Sud Italia.

Tabella 10.19. Costi/risparmi per ogni caso di varicella e morte correlata all'infezione da VZV prevenuti con la vaccinazione, e per ogni anno di vita guadagnato per la prospettiva della Società per l'Italia e, rispettivamente, il Nord, il Centro e il Sud Italia.

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Costo o risparmio per ogni caso di varicella prevenuto con la vaccinazione			
Italia	-127	-130	-127
Nord	-133	-137	-133
Centro	-116	-120	-116
Sud	-134	-136	-133
Costo o risparmio per ogni morte prevenuta con la vaccinazione			
Italia	-15.420.800	-15.636.987	-15.088.981
Nord	-14.826.791	-14.959.482	-14.723.343
Centro	-	-	-
Sud	-11.817.384	-11.925.925	-11.603.888
Costo o risparmio per anno di vita guadagnato con la vaccinazione			
Italia	-618.056	-607.488	-586.199
Nord	-617.783	-598.379	-600.953
Centro	-	-	-
Sud	-445.939	-441.701	-429.774

Tabella 10.20. Costi/risparmi per ogni caso di varicella e morte correlata all'infezione da VZV prevenuti con la vaccinazione, e per ogni anno di vita guadagnato per la prospettiva del SSN per l'Italia e, rispettivamente, il Nord, il Centro e il Sud Italia.

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
	1D 12-18 m + 1 D 5 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 1D 12 anni	1D 12-18 m + 1 D 5 anni + 2D 13 anni
Costo o risparmio per ogni caso di varicella prevenuto con la vaccinazione			
Italia	14	14	16
Nord	13	13	16
Centro	16	16	19
Sud	11	11	13
Costo o risparmio per ogni morte prevenuta con la vaccinazione			
Italia	1.648.620	1.685.747	1.934.214
Nord	1.461.330	1.464.819	1.722.520
Centro	-	-	-
Sud	938.028	1.001.557	1.170.586
Costo o risparmio per anno di vita guadagnato con la vaccinazione			
Italia	66.076	65.490	75.143
Nord	60.889	58.593	70.307
Centro	-	-	-
Sud	35.397	37.095	43.355

Da quanto mostrato, nessuna importante differenza nei risultati sia clinici che economici suddivisi per area geografica rispetto ai risultati nazionali sono stati

evidenziati quando il modello di simulazione EVITA è stato adattato per esplorare l'impatto dell'adozione della vaccinazione universale contro la varicella in Nord, Centro e Sud Italia. L'adozione della vaccinazione anti-varicella risulta solo leggermente più efficace per il Sud Italia e, all'opposto, meno efficace per il Centro Italia.

11 Discussione

Secondo quanto previsto dal WHO, i criteri che devono essere presi in considerazione quando si deve valutare la possibile introduzione di un vaccino nel calendario nazionale includono, tra gli elementi di tipo strategico, i dati di efficacia, qualità e sicurezza dell'intervento vaccinale in oggetto, la valutazione di possibili interventi alternativi, quali la disponibilità di altri vaccini, la conoscenza dell'impatto dell'infezione in termini di mortalità, disabilità e ricorso ai servizi sanitari in modo da valutarne la priorità in Sanità Pubblica [WHO, 2005]. Quindi, prima di poter prendere delle decisioni, quali la possibile adozione di un programma di vaccinazione universale contro la varicella in Italia, è necessario aggiornare e completare i dati epidemiologici attualmente disponibili, per capire il reale *disease burden* della malattia e poter così scegliere la strategia di immunizzazione più adeguata. Tra i criteri riportati dal WHO è, però, prevista anche l'effettuazione di analisi economiche-finanziarie dell'intervento in studio [WHO, 2005], da cui l'importanza di effettuare valutazioni farmaco-economiche per l'adozione di un vaccinazione universale anti-varicella in Italia.

Da quanto comunemente riportato in letteratura, la vaccinazione universale contro la varicella per tutti i nuovi nati di età compresa tra i 12 e i 18 mesi, insieme ad un programma di vaccinazione per tutti i suscettibili di età superiore ai 13 anni, permette di ridurre notevolmente la diffusione dell'infezione da VZV e, in particolare, di proteggere le persone a maggior rischio di complicazioni [Rentier, 2004]. Tuttavia, è di fondamentale importanza poter raggiungere rapidamente elevate coperture vaccinali in modo da evitare un innalzamento dell'età media di infezione e, di conseguenza, il rischio di complicazioni [Gabutti, 2008].

La vaccinazione dei soli adolescenti e degli adulti suscettibili all'infezione da VZV, invece, non presenta i suddetti problemi relativi al rapido raggiungimento di coperture vaccinali elevate. Tale strategia ha, però, un limitato impatto sull'epidemiologia della varicella, anche se contribuisce a ridurre l'incidenza dell'infezione tra le persone a maggior rischio di complicazioni. Tuttavia, considerando che circa un terzo delle ospedalizzazioni per varicella nel periodo 2000-2003 hanno interessato persone di età superiore ai 14 anni, e che queste potevano essere prevenute con una vaccinazione selettiva degli adolescenti e degli adulti, tale strategia merita comunque di essere presa in considerazione in Italia [Gabutti, 2008].

Pertanto, allo scopo di analizzare ulteriormente il valore dell'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella nel contesto italiano, nel presente lavoro, per mezzo del modello di simulazione EVITA, sono stati esaminati i potenziali effetti clinici ed economici derivati dall'adozione di differenti possibili scenari di vaccinazione.

L'analisi ha dimostrato che l'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella nei bambini (con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili) risulta molto efficace nel ridurre l'alto carico di malattia in Italia, sia riducendo il numero assoluto di casi di varicella sia le complicazioni ad essa correlate, così come è già avvenuto in realtà negli Stati Uniti [Marin, 2007]. Inoltre, dal punto di vista della Società, tutte le strategie di immunizzazione esaminate nel presente studio porterebbero a significativi risparmi netti rispetto ai costi totali, diretti e indiretti, previsti per una popolazione non vaccinata, con un minimo di risparmio dell'10% per la Strategia IV fino al 64% per la Strategia V. Il favorevole impatto della vaccinazione è particolarmente evidente sui costi correlati alla malattia: per tutte le sei strategie di vaccinazione per i bambini (con o senza un programma di

recupero degli adolescenti suscettibili) il modello predice una riduzione dei costi relativi al trattamento dell'infezione da VZV pari al 76-78% dopo l'introduzione della vaccinazione universale (ma solo 12-20% per le due strategie di vaccinazione che prevedono di coinvolgere solo gli adolescenti). Il positivo impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-varicella è simile a quanto riportato da Coudeville et al., sebbene in tale studio sono state analizzate strategie di immunizzazione che prevedevano la somministrazione di una sola dose di vaccino [Coudeville, 2004]. Allo stesso tempo, il presente studio espande le potenziali strategie di vaccinazione per gli adolescenti esaminate da Thiry et al. [Thiry, 2004].

Diversamente da quanto riportato in altri paesi [Lieu, 1994][Beutels, 1996][Diez-Domingo, 1999][Scuffam, 2000], alcuni possibili scenari di vaccinazione esaminati nella presente simulazione, generano risultati economici favorevoli anche dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale. L'ingente peso dei casi di varicella che richiedono l'ospedalizzazione, pur non presentando complicazioni, registrati in Italia può parzialmente spiegare questi risultati vantaggiosi. Infatti, i costi totali per questi casi ospedalizzati senza complicazioni ammonterebbero al 41,4% e 53,8% del costo totale di ospedalizzazione, rispettivamente per i bambini e per gli adulti. Questi risultati sono ulteriormente supportati dai dati dell'Ospedale Pediatrico Gaslini di Genova dove solo il 13% dei casi ospedalizzati per varicella risulta presentare complicazioni associate all'infezione da VZV, con una degenza media in ospedale di 8 giorni (4,8 giorni in Toscana)[Giacchino, 2005][Losurdo, 2005].

In particolare, due recenti studi italiani hanno esaminato il reale impatto epidemiologico ed economico delle ospedalizzazioni per varicella. Entrambi gli studi hanno dimostrato che la varicella può causare una lunga degenza ospedaliera nei bambini sani e serie complicanze, con la possibilità di sequele a lungo termine. Inoltre, in entrambi gli studi sono stati registrati decessi correlati alla varicella

[Marchetto, 2007][Azzari, 2007]. I dati economici ottenuti nello studio condotto all'Ospedale Pediatrico Anna Meyer di Firenze dimostrano che i reali costi per l'ospedalizzazione di un caso pediatrico di varicella in Italia risultano in realtà 30-40% più alti di quelli calcolati con i DRG (Diagnosis Related Group - sistema di classificazione dei ricoveri ospedalieri), che è la metodologia utilizzata nel presente lavoro. Con questi valori, risulta che in Italia i costi dovuti alle ospedalizzazioni e ai ricoveri nei Pronto Soccorso supererebbero di tre quarti i costi totali necessari per vaccinare una intera coorte di nascita [Azzari, 2007].

In questa analisi, inoltre, le strategie di vaccinazione per bambini che prevedono la somministrazione di una sola dose di vaccino anti-varicella risultano essere particolarmente favorevoli sia dal punto di vista clinico che economico, nella prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale, a condizione che l'efficacia di una singola dose non sia significativamente più bassa dell'efficacia determinata nei *trials* clinici [Galil, N Engl J Med 2002]. Tuttavia, alla luce delle ultime raccomandazioni di usare due dosi di vaccino anti-varicella invece di una sola dose, le strategie di vaccinazione anti-varicella analizzate nel presente studio che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino, con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili risultano non avere più fondamento scientifico, come è stato dimostrato dallo sviluppo di epidemie di varicella negli Stati Uniti, anche in comunità con elevata copertura vaccinale per una dose di vaccino, e l'incremento di casi di *breakthrough*, anch'essi contagiosi, notificati dal 1995 ad oggi [Marin, 2007].

Inoltre, le due strategie di vaccinazione che prevedono la somministrazione del vaccino anti-varicella ai soli adolescenti con una o due dosi (Strategie III e IV) risultano essere, rispetto a tutti quelli analizzati nel presente studio, i due scenari che determinerebbero il minor impatto clinico sul *disease burden* della varicella ed

economico, in termini di risparmio dei costi derivato dall'introduzione della vaccinazione, anche se permetterebbero di prevenire i casi di varicella più severi e lo sviluppo di complicazioni correlate all'infezione da VZV.

Deve comunque essere notato che le attuali raccomandazioni di usare due dosi di vaccino anti-varicella, invece di una dose, implicano benefici marginali sfavorevoli dell'introduzione della seconda dose rispetto al duplicarsi dei costi per le dosi di vaccino. Tuttavia, una strategia di vaccinazione anti-varicella con due dosi somministrate a distanza di tre mesi a 5 anni può essere significativamente più efficace nel prevenire nuovi casi e può essere economicamente giustificata se il controllo della varicella naturale e delle epidemie può essere raggiunto solo con tale strategia [Kuter, 2004][Lopez, 2006].

Le strategie che prevedono la somministrazione di due dosi di vaccino, con o senza un programma di recupero degli adolescenti suscettibili, con due dosi di vaccino (Strategie II, VIII, IX e XI), dunque, risultano quelle che più probabilmente potranno essere valutate per una loro futura adozione in Italia. Pertanto, dall'ormai ampiamente appurato elevato impatto clinico ed economico dell'adozione della vaccinazione anti-varicella, il dibattito circa la sua implementazione può essere spostato in Italia su quale intervallo di tempo tra le due dosi di vaccino è da preferire (2 dosi a 12-18 mesi oppure una prima dose a 12 mesi e una seconda dose dopo 5 anni, oppure altri intervalli di tempo) ed eventualmente se abbinare un programma di recupero degli adolescenti suscettibili. Secondo quanto previsto dal modello di simulazione EVITA, l'impatto clinico della vaccinazione con due dosi di vaccino anti-varicella a 12-18 mesi (Strategia II) e 12 mesi-5 anni (Strategia VIII) è del tutto sovrapponibile ed è solo leggermente ampliato nelle due strategie che prevedono anche l'adozione di un programma di recupero degli adolescenti suscettibili (Strategie VIII e XI). A livello economico la Strategia XI, che prevede la

somministrazione delle due dosi di vaccino a 12 mesi e a 5 anni e un programma di recupero degli adolescenti suscettibili con due dosi di vaccino, porterebbe il maggiore risparmio per la Società mentre per il Servizio Sanitario Nazionale il minor costo della campagna di vaccinazione si otterrebbe con la Strategia IX, che non prevede la campagna di recupero degli adolescenti. Tuttavia le differenze economiche tra le quattro strategie sono di piccola entità, tanto che il risparmio di un caso di varicella prevenuto con la vaccinazione sarebbe di 124 Euro per la Strategia II e VIII contro i 127 Euro delle Strategie IX e X per la Società mentre il costo di tale caso prevenuto sarebbe di 17 e 19 Euro, rispettivamente, per la Strategia II e VIII contro i 14 e 16 Euro delle Strategie IX e XI secondo la prospettiva del SSN. Inoltre, i favorevoli risultati economici riscontrati per le Strategie IX e XI possono essere considerati una sottostima dei reali risparmi ottenuti a seguito della vaccinazione anti-varicella nel caso in cui, invece del vaccino monovalente, venisse utilizzato il vaccino combinato MPRV che, se da una parte permette di avere una maggiore *compliance* e di raggiungere in modo veloce e facile elevate coperture vaccinali per la varicella, dall'altra permette di ridurre i costi del vaccino e della sua somministrazione, inserendo la schedula a due dosi senza particolari costi organizzativi aggiuntivi, sfruttando la seduta vaccinale del vaccino MPR. Tuttavia è da notare che il costo di un vaccino MPRV è 4 volte superiore al vaccino MPR, pertanto l'aggiunta della componente varicella al vaccino trivalente risulta particolarmente onerosa, e la valutazione economica della reale adozione del vaccino MPRV non è stata inclusa nel presente studio. Dal punto di vista clinico la strategia vaccinale che prevede la somministrazione della seconda dose di vaccino anti-varicella a 5 anni, oltre ad accordarsi bene con la schedula vaccinale del vaccino MPR, così come previsto dal WHO, è supportata anche dall'attuale situazione epidemiologia della varicella in Italia, così come negli Stati Uniti, dove si ha una

bassa incidenza e poche epidemie tra bambini in età prescolare e un'alta incidenza e più epidemie tra bambini delle scuole elementari, anche se la seconda dose può essere somministrata in età più giovane, ammesso che l'intervallo tra le due dosi sia di tre mesi [Marin, 2007]. Infatti, questo scenario si adatta bene con i risultati di Nardone et al. che hanno dimostrato che in Italia è presente una percentuale di sieronegatività e un R_0 superiori a quanto riscontrato in altri Paesi europei. Tali differenze, probabilmente, possono essere attribuite al ritardato ingresso nel circuito scolastico dei bambini italiani rispetto a quelli europei [Nardone, 2007]. Tuttavia, la posticipazione della somministrazione della seconda dose di vaccino a 5 anni può aumentare i casi di *breakthrough*, che comunque si presentano con una frequenza del 9,5% [Chaves, 2007]. Pertanto nella scelta della strategia vaccinale anti-varicella “migliore” questo fatto deve essere soppesato con la convenienza di istituire una nuova seduta vaccinale per la seconda dose di vaccino, diversa da quella prevista per il vaccino MPR. Sicuramente, la scelta di una strategia che preveda l'attuazione di una campagna di recupero per gli adolescenti suscettibili, insieme all'adozione della campagna di vaccinazione universale, sembra essere favorita per il diverso profilo sieroepidemiologico dell'Italia, che, rispetto ad altri paesi, risulta un paese a bassa trasmissione del VZV e, quindi, con una acquisizione dell'infezione da VZV più avanti negli anni e di conseguenza con una maggiore incidenza di complicazioni severe correlate alla varicella negli adulti [Nardone, 2007].

Infine, è da sottolineare che, secondo le raccomandazioni del WHO, la vaccinazione universale contro la varicella dovrebbe essere offerta solo quando è possibile ottenere un'alta e duratura copertura vaccinale (85-90%)[WHO, 1998] in modo da evitare che si formi un *pool* di adulti suscettibili che sviluppino la malattia in età avanzata, con maggior rischio di complicanze, così come è avvenuto per altre infezioni quali il morbillo. Tuttavia, la realizzazione di una alta copertura per il vaccino MPR, che nel

2006 ha raggiunto circa il 90%, può avere un effetto “trascinamento” per la vaccinazione anti-varicella e contribuire al controllo dell’infezione da VZV in Italia anche a lungo termine. Infatti, l’incorporazione del vaccino contro la varicella nel nuovo vaccino quadrivalente morbillo-rosolia-parotite-varicella può permettere di incrementare la *compliance* e favorire l’implementazione su larga scala di tale strategia.

Tutte le strategie di vaccinazione analizzate nel presente studio risultano leggermente più efficaci nel ridurre l’impatto clinico ed economico dell’infezione da VZV nel Sud Italia rispetto a quanto previsto dal modello di simulazione EVITA a livello nazionale e nel Nord e Centro Italia. Questo dato potrebbe forse essere spiegato con il diverso grado di sottonotifica riportato per la varicella nelle tre macroregioni italiane [Ciofi Degli Atti, 2002]. Tuttavia questo parametro è stato inserito all’interno del modello EVITA. E’ da notare, però, che a differenza da quanto risulta dalle notifiche della varicella, l’epidemiologia di questa infezione non sembra variare geograficamente in Italia in base ai dati di sieroprevalenza anticorpale [Gabutti, 2008]. Pertanto, l’impatto della vaccinazione anti-varicella in Sud Italia potrebbe in realtà allinearsi con i risultati attesi per il Nord e il Centro Italia.

Infine, e’ stato ipotizzato un teorico impatto negativo della vaccinazione universale anti-varicella sull’incremento dell’incidenza dell’herpes zoster: a causa della riduzione della circolazione del VZV per l’implementazione del programma di vaccinazione universale e, quindi, della riduzione dell’esposizione a *boosters* naturali, potenzialmente si potrebbe assistere ad un aumento dei casi di herpes zoster [Edmunds, 2002]. Diversi studi hanno descritto i tassi di herpes zoster registrati dopo l’introduzione della vaccinazione universale contro la varicella avvenuta negli Stati Uniti nel 1995. Finora, in base a quattro studi, non è stato riscontrato alcun aumento di herpes zoster dall’inizio della vaccinazione [Jumaan, 2005][Leung, 2005][Insinga,

2005][Mullooly, 2005] mentre Yih et al. hanno rilevato un incremento dei tassi di herpes zoster generali e specifici per l'età tra il 1998 e il 2003 [Yih, 2005]. Tuttavia, questo studio è stato avviato dopo che il vaccino anti-varicella era già disponibile in commercio e, pertanto, non è possibile appurare se la tendenza osservata fosse già evidente prima dell'inizio della vaccinazione. In base ai dati disponibili, se si è verificato un aumento dell'incidenza di herpes zoster nell'ultimo decennio, è probabile che sia antecedente all'inizio della vaccinazione universale contro la varicella e può essere il risultato di fattori confondenti - fra cui una popolazione di soggetti anziani, un aumento del numero di pazienti immunocompromessi e un impiego maggiore di steroidi [Mullooly, 2005]. Pertanto, i dati attualmente disponibili non supportano questa ipotesi di aumento dell'incidenza di herpes zoster nei soggetti precedentemente infettati dal VZV a seguito dell'introduzione della vaccinazione universale anti-varicella.

Concludendo, secondo l'attuale Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, la vaccinazione anti-varicella è raccomandata per persone a rischio di complicazioni, adolescenti suscettibili, operatori sanitari e personale degli asili e delle scuole. La vaccinazione universale anti-varicella è raccomandata solo in quelle Regioni Italiane che possono raggiungere coperture vaccinali superiori all'80% [PNV 2005-2007]. Pertanto, al momento, esiste una grande varietà di strategie vaccinali adottate nelle diverse Regioni Italiane: alcune hanno iniziato o stanno pianificando una vaccinazione universale, altre hanno deciso di vaccinare solo gli adolescenti suscettibili, altre non hanno deciso nessun tipo di intervento [D'Ancona, 2006][D'Ancona, 2007]. Tuttavia l'attuale raggiungimento di una copertura per il vaccino MPR superiore all'80% in tutte le Regioni Italiane, la necessità di una offerta vaccinale omogenea su tutto il territorio nazionale, la disponibilità del nuovo vaccino quadrivalente MPRV, i risultati favorevoli delle valutazioni farmaco-economiche come questa pongono le

condizioni necessarie per una prossima e imminente adozione di una vaccinazione universale anti-varicella in Italia.

12 Conclusioni

Gli studi di farmaco-economia costituiscono oggi uno degli strumenti necessari in Sanità Pubblica per coloro che devono decidere sull'eventuale introduzione di una nuova vaccinazione nel calendario nazionale. Lo scopo del presente studio, pertanto, è stato di effettuare una ampia e approfondita valutazione farmaco-economica per l'adozione di una vaccinazione universale anti-varicella in Italia, che andasse ad ampliare e aggiornare quelle già presenti in letteratura, alla luce delle più recenti conoscenze scientifiche.

I risultati di questo studio dimostrano che l'introduzione della vaccinazione anti-varicella in Italia avrebbe un notevole impatto clinico e risulterebbe favorevole dal punto di vista economico per la Società, mentre per il Servizio Sanitario Nazionale, quando sfavorevole, il costo per ogni caso di varicella prevenuto con la campagna di vaccinazione risulterebbe comunque di entità trascurabile.

Se da una parte, però, le strategie di vaccinazione con una dose di vaccino anti-varicella ad oggi non hanno più un fondamento scientifico, alla luce delle recenti conoscenze scientifiche e delle raccomandazioni dell'ACIP, dall'altra la vaccinazione dei soli adolescenti determinerebbe il minore impatto clinico ed economico. La scelta del piano di immunizzazione "migliore", pertanto si riduce alle strategie che prevedono la vaccinazione dei bambini con due dosi di vaccino, rispettivamente a 12-18 mesi o a 12 mesi-5 anni (od eventualmente intervalli di tempo intermedi), con eventualmente un programma di recupero degli adolescenti suscettibili. Queste strategie nel presente studio risultano tra loro paragonabili sia dal punto di vista clinico che da quello economico. La vaccinazione a 12 mesi e a 5 anni può risultare, a livello organizzativo, preferibile per la possibile somministrazione del vaccino anti-varicella nella stessa seduta vaccinale prevista per il vaccino MPR.

Tuttavia, la posticipazione della somministrazione della seconda dose di vaccino a 5 anni può aumentare lo sviluppo di epidemie anche in comunità ad elevata copertura vaccinale e i casi di *breakthrough* e, pertanto, questo aspetto deve essere attentamente soppesato con la convenienza di istituire una nuova seduta vaccinale per la seconda dose di vaccino anti-varicella. Ciò nonostante, l'efficacia di qualsiasi strategia anti-varicella prescinde dal raggiungimento in breve tempo e dal mantenimento di una copertura superiore all'85%, in modo da evitare che si formino *pool* di adulti suscettibili che sviluppino la malattia in età avanzata. La disponibilità del nuovo vaccino quadrivalente MPRV, che si gioverà della già elevata copertura raggiunta dal vaccino MPR, potrà essere fondamentale per il raggiungimento di tale soglia, favorendo anche l'introduzione della schedula a due dosi.

13 Bibliografia

1. Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L, Muhlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine* 2001;19:3097-3103.
2. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986;78 (Suppl):748–56.
3. Arvin AM, Gershon AA. Varicella Zoster Virus. Virology and clinical management. Cambridge University Press, 2000. Disponibile all'indirizzo: <http://assets.cambridge.org/052166/0246/sample/0521660246ws.pdf#search=%22varicella%20zoster%20virus%20AND%20history%20AND%20cambridge%20university%22n>
4. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–81.
5. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977;59:3–7.
6. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, Curtis R, Meaney B, deVeber G. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001;32:1257–62.
7. Azzari C, Massai C, Poggiolesi C, Indolfi G, Spagnolo G, De Luca M, Gervaso P, de Martino M, Resti M. Cost of varicella-related hospitalisations in an Italian paediatric hospital: comparison with possible vaccination expenses. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):2945-54.
8. Balfour HH, Jr. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A review of the natural history and management. *Am J Med* 1988;85(Suppl 2A):68–73.
9. Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, Goertz A, Staginnus U, Vollmar J, et al. The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine* 2003;21(11–12):1256–67.
10. Barrett–Muir W, Scott FT, Aaby P, John J, Matondo P, Chaudhry QL, Siqueira M, Poulsen A, Yaminishi K, Breuer J. Genetic variation of varicella-zoster virus: evidence for geographical separation of strains. *J Med Virol* 2003;70:S42–47.

11. Beale AJ. Polio vaccines: time for a change in immunisation policy? "Moden vaccines-A Lancet Review" Edward Arnold, London 1990, 59-66.
12. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *New Engl J Med* 1999;340:1377-82.
13. Bergen RE, Sharp M, Sanchez A, Judd AK, Arvin AM. Human T cells recognize multiple epitopes of an immediate early/tegument protein (IE62) and glycoprotein I of varicella zoster virus. *Viral Immunol* 1991;4:51-66.
14. Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM, Wellman CO, Chartrand SA, Cho I, Ngai A, White CJ. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;92:833-37.
15. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Cost and benefit of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):S335-341.
16. Beutels Ph, Van Damme P. Valutazione economica delle vaccinazioni: principi generali. In: 'Le Vaccinazioni' (a cura di P. Crovari e N. Principi); pag. 241-254. Pisa: Pacini Editore, 2000.
17. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect* 2002;129:599-606.
18. Bonanni P, Beutels Ph, Bechini A, Maci M. Valutazione economica dell'incremento della copertura vaccinale contro la pertosse in Toscana: una nota preliminare. *Pharmacoeconomics* 2003;5 (Suppl. 1):1-11.
19. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: the burden of uncomplicated hospitalised cases. *Vaccine* 2008;26(44):5619-26.
20. Bonhoeffer J, Baer G, Muehleisen B, Aebi C, Nadal D, Schaad UB, Heininger U. Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2005;164:366-370.
21. Boot HJ, de Melker HE, Stolk EA, de Wit GA, Kimman TG. Assessing the introduction of universal varicella vaccination in the Netherlands. *Vaccine* 2006;24:6288-6299.

22. Bramley JC, Jones IG. Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998. *Commun Dis Public Health* 2000;3:82–87.
23. Brenna A. Manuale di economia sanitaria. Per una gestione razionale delle risorse. Milano: CIS Editore, 1999.
24. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. *Vaccine* 2000;18(25):2775-8.
25. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000;125(3):651-69.
26. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-314.
27. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol* 2003;70 Suppl 1:S9-14.
28. Bruusgaard E. the mutual relation between zoster and varicella. *Brit J Dermatol Syph* 1932;44:1-24.
29. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics* 1999;104:561–3.
30. Calendario Vaccini della Regione Toscana. Aggiornamento direttive regionali in materia di vaccinazioni. Revoca delibere n. 1249 del 24/11/2003, n.379 del 7/3/2005 e n.1060 del 10/10/2000. Modifica delibera n. 1386 del 17/12/2001. Bollettino Ufficiale della regione Toscana del 9 gennaio 2008, Parte seconda.
31. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007;92:1062-1066.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-5):1-14.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decline in annual incidence of varicella--selected states, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(37):884-5.

34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2005. *MMWR* 2006;55:988-93.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of varicella among vaccinated children--Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(18):389-92.
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48(No. RR-6):1-5.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1996;45:1-36.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(10):258-60.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Varicella outbreak among vaccinated children—Nebraska, 2004. *MMWR* 2006;55:749–52.
40. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (Epicentro), Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/varicella/epid.asp> .
41. Chan ISF, Li S, Matthews H, Chan C, Vessey R, Sadoff J, Heyse J. Use of statistical models for evaluating antibody response as a correlate of protection against varicella. *Stat Med* 2002;21:3411–30.
42. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, Ferson MJ, Forrest JM, Baird LM, Tudehope DI, Tilse M. Varicella-zoster virus infection in Australia. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:413–18.
43. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356(11):1121-9.
44. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, Seward JF. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S170-7.

45. Chen JJ, Zhu Z, Gershon AA, Gershon MD. Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection in vitro and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell* 2004;119:915–26.
46. Chen SH, Liang DC. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:347–51.
47. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706–12.
48. Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Mandolini D, Bella A, Gabutti G, Crovari P, Salmaso S. Assessment of varicella underreporting in Italy. *Epidemiol Infect* 2002;128:479-484.
49. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting. *Pediatr infect Dis J* 1999; 18:1047–50.
50. Cohrs RJ, Hurley MP, Gildeen DH. Array analysis of viral gene transcription during lytic infection of cells in tissue culture with varicella-zoster virus. *J Virol* 2003;77:11718–32.
51. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy. An economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):839-855.
52. Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health* 2005;8(3):209–22.
53. Coudeville L, Parea F, Lebrun T, Saily J. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 1999;17:142-151.
54. D.M. del 15 dicembre 1990, Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. Gazzetta Ufficiale 8 gennaio 1991, n. 6.
55. D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali M, Ranghiasi A, Ciofi Degli Atti ML. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Euro Surveill* 2007;12(2):pii=685. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=685> .

56. D'Ancona F, Alfonsi V, Ciofi degli Atti ML. Survey on vaccination strategies used in different Italian Regions, for the 7-valent conjugate pneumococcal, meningococcal C and varicella vaccines. *Ig Sanita Pubbl* 2006;62(5):483-92.
57. 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;114:786-92.
58. Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol* 1986;67:1759-816.
59. Davison AJ. Varicella-zoster virus. The fourteenth Fleming lecture. *J Gen Virol* 1991;72:475-86.
60. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, Boot H. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;24:3946-3952.
61. Deguen S, Chau NP, Flahault A. Epidemiology of chickenpox in France (1991-1995). *J Epidemiol Community Health* 1998;52 Suppl 1:46S-49S.
62. Di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visonà G. Herpes Zoster and its complications in Italy: an observational study. *J Infect* 1999;38:116-120.
63. Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-1311.
64. Diez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, Gonzalez-Hachero J, Moraga F, Pena Guitian J, Ruiz Contreras J, Torrellas A. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine* 2003;21:3236-3239.
65. Diez-Domingo J, Gil A, San-Martin M, Gonzalez A, Esteban J, Baldo JM, Planelles MV, Ubeda MI, Graullera M, Peris A, Martinez M, Anton V, Gallego D, Alvarez T, Villarroya JV, Jubert A, Casani C, Peidro C, Garcia M, Ballester A. Seroprevalence of varicella among children and adolescents in Valencia, Spain. Reliability of the parent's reported history and the medical file for identification of potential candidates for vaccination. *Hum Vaccin* 2005;1:204-206.
66. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for economic evaluation of health care programmes (second edition). Oxford: Oxford University Press, 1997.

67. Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect* 2007;135:131-138.
68. Dueland AN, Martin JR, Devlin ME, Wellish M, Mahalingam R, Cohrs R, Soike KF, Gilden DH. Acute simian varicella infection. Clinical, laboratory, pathologic, and virologic features. *Lab Invest* 1992;66:762-73.
69. Duus KM, Grose C. Multiple regulatory effects of varicella-zoster virus (VZV) gL on trafficking patterns and fusogenic properties of VZV gH. *J Virol* 1996;70:8961-71.
70. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis* 2002;35:102-4.
71. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002;44:211-219.
72. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
73. Enders G, Miller E. Epidemiology and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin A, Gershon A, eds. *Varicella Zoster Virus: Virology and Clinical Management*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000:317-50.
74. Fagge CH *The Principles and Practice of Medicine*. Philadelphia: Blakisto, 1886; p251.
75. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology—A changing scene? *J Infect Dis* 1996;174:314-19.
76. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-97.
77. Finger R, Hughes JP, Meade BJ, Pelletier AR, Palmer CT. Age-specific incidence of chickenpox. *Pub Health Rep* 1994;190:750-5.
78. Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Piccoli P, Tognetti D, Assael BM, Lucioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Italian Sentinel Group on Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:414-9.

79. Fuller T. *Exanthematologica: an Attempt to Give a Rational Account of Eruptive Fevers Especially of the Measles and Small Pox*. London: Rivington and Austen, 1730; p161.
80. Gabutti G, Penna C, Rossi M, Salmaso S, Rota MC, Bella A, Crovari P. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001;126:433-440.
81. Gabutti G, Rota MC, Guido M, De Donno A, Bella A, degli Atti ML, Crovari P; Seroepidemiology Group. The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy. *BMC Public Health* 2008;8:372 (in process).
82. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:931-5.
83. Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002;186:102-5.
84. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, Montero J, Seward J. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347(24):1909-15.
85. Galil K, Pletcher MJ, Wallace BJ, et al. Tracking varicella deaths: accuracy and completeness of death certificates and hospital discharge records, New York State, 1989-1995. *Am J Public Health* 2002;92:1248-50.
86. Garnett GP, Cox MJ, Bundy DA, Didier JM, St Catharine J. The age of infection with varicella-zoster virus in St Lucia, West Indies. *Epidemiol Infect* 1993;110:361-372.
87. Gasparini R., Pozzi T., Bonanni P., Fracapane E., Montomoli E., Lucioni C. Valutazione dei costi di un'epidemia influenzale nella popolazione lavorativa di Siena. *Giornale di Farmacoeconomia* 2000;4:3-9.
88. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1988;158:132-7.
89. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. *Vaccines*, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 783-823.
90. Ghaffar F, Carrick K, Rogers BB, Margraf LR, Krisher K, Ramilo O. Disseminated infection with varicella-zoster virus vaccine strain presenting as hepatitis in a child with adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:764-6.

91. Giacchino R, Losurdo G, Castagnola E. Decline in mortality with varicella vaccination. *N Engl J Med* 2005;352(17):1819.
92. Gil A, Gonzalez A, Oyaguez I, Martin MS, Carrasco P. The burden of severe varicella in Spain, 1995--2000 period. *Eur J Epidemiol* 2004;19:699-702.
93. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine* 2001;20:295-298.
94. Giller RH, Winistorfer S, Grose C. Cellular and humoral immunity to varicella zoster virus glycoproteins in immune and susceptible human subjects. *J Infect Dis* 1989;160:919-28.
95. Goh P, Lim FS, Han HH, Willems P. Safety and immunogenicity of early vaccination with two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in healthy children from 9 months of age. *Infection* 2007;35(5):326-33.
96. Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 2002;76:11447-59.
97. Greenthal RM. The prophylaxis of varicella with vesicle fluid. *Am J Dis Child* 1926;31:851-5.
98. Grose C, Edmond BJ, Friedrichs WE. Immunogenic glycoproteins of laboratory and vaccine strains of varicella-zoster virus. *Infect Immun* 1981;31:1044-53.
99. Grose C. Glycoproteins encoded by varicella-zoster virus: biosynthesis, phosphorylation, and intracellular trafficking. *Annu Rev Microbiol* 1990;44:59-80.
100. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr* 2006;148:842-4.
101. Grote V, von Kries R, Springer W, Hammersen G, Kreth HW, Liese J. Varicella-related deaths in children and adolescents--Germany 2003-2004. *Acta Paediatr* 2008;97:187-192.
102. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-17.

103. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, et al. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723–27.
104. Gurgoze MK, Yilmaz E, Godekmerdan A, Akca Z, Dogan Y, Akarsu S, Aygun AD. Seroprevalence of mumps, varicella and rubella antibodies in children 1-16 years of age in eastern Turkey. *Turk J Pediatr* 2006;48:185-188.
105. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS, Gargiullo P, Perella D, Civen R, Seward JF. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites--United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S71-5.
106. Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, Rolfs RT. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002–2003. *Pediatrics* 2005;115:1488–93.
107. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140(2):81-104.
108. Halloran ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(3):631-55.
109. Hammerschmidt T, Bisanz H, Wutzler P. Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose schedule: an economic analysis. *Vaccine* 2007;25(42):7307-12.
110. Hammerschmidt T, Goertz A, Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P, Banz K. Validation of health economic models: the example of EVITA. *Value Health* 2003;6(5):551-9.
111. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, Paul R, Miodovnik M, Dombrowski M, Sibai B, Van Dorsten P, McNellis D; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002;100:260–65.
112. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-5):1-30.

113. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. Boston: Wellys and Lilly, 1818.
114. Heininger U, Braun–Fahrlander C, Desgrandchamps D, Glaus J, Grize L, Wutzler P, Schaad UB; SCARPOL Team. Seroprevalence of varicella-zoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:775–8.
115. Heininger U, Desgrandchamps D, Schaad UB. Seroprevalence of Varicella-Zoster virus IgG antibodies in Swiss children during the first 16 months of age. *Vaccine* 2006;24:3258-3260.
116. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368(9544):1365-76
117. Hope–Simpson HE. The nature of herpes zoster: A long term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9–20.
118. Hope–Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet* 1952;2:549–54.
119. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, Gunn WJ, Schonberger LB, Fairweather WR, Drage JS, LaMontagne JR, Kaslow RA, Burlington DB, et al. Public Health Service study on Reye’s syndrome and medications. Report of the pilot phase. *New Engl J Med* 1985;313:849–57.
120. Hurwitz ES, Gunn WJ, Pinsky PF, Schonberger LB. Risk of respiratory illness associated with day-care attendance: a nationwide study. *Pediatrics* 1991;87:62–69.
121. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005;20:748–53.
122. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Disponibile all’indirizzo: www.istat.it
123. Iyun F. Chickenpox occurrence in Ibadan City, a geographical perspective. *Geogr Med* 1986;14:73–96.
124. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997;278:1495–9.
125. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:441-445.

126. Jerant AF, DeGaetano JS, Epperly TD, Hannapel AC, Miller DR, Lloyd AJ. Varicella susceptibility and vaccination strategies in young adults. *J Am Board Fam Pract* 1998;11:296–306.
127. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761–6.
128. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlhe 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;191:2002-2007.
129. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, Floret D. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:41-44.
130. Kido S, Ozaki T, Asada H, Higashi K, Kondo K, Hayakawa Y, Morishima T, Takahashi M, Yamanishi K. Detection of varicella-zoster virus (VZV) DNA in clinical samples from patients with VZV by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991;29:76–79.
131. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, McQuillan GM, Wharton M, Fehrs LJ, Cossen CK, Hadler SC. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol* 2003;70 Suppl 1:S111-8.
132. Knuf M, Faber J, Barth I, Habermehl P. A combination vaccine against measles, mumps, rubella and varicella. *Drugs Today* 2008;44(4):279-92.
133. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Mannhardt W, Kuttinig M, Muttonen P, Prieler A, Maurer H, Bisanz H, Tornieporth N, Descamps D, Willems P. Immunogenicity and safety of two doses of tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1):12-8.
134. Koropchak CM, Graham G, Palmer J, Winsberg M, Ting SF, Wallace M, Prober CG, Arvin AM. Investigation of varicella-zoster virus infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella. *J Infect Dis* 1991;163:1016–22.
135. Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995;127:518–25.

136. Kudesia G, Partridge S, Farrington CP, Soltanpoor N. Changes in age related seroprevalence of antibody to varicella zoster virus: impact on vaccine strategy. *J Clin Pathol* 2002;55:154-155.
137. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, Reisinger K, Kim LL, Lupinacci L, Hartzel J, Chan I; Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):132-7.
138. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J, Williams WR, EvesiKaren A, Black S, Shinefield H, Reisinger KS, Marchant CD, Sullivan BJ, Thear M, Klopfer S, Xu J, Gress JO, Schödel F; Study Group for ProQuad. Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2006;2(5):205-14.
139. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H, Provost PJ, White CJ. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax®) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995;13:967-72.
140. LaForet EG, Lynch LL. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl Med J* 1947;236:534-37.
141. Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-83.
142. Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Trop Med Int Health* 1998;3:886-90.
143. Leung AK, Kao CP, Sauve RS. Scarring resulting from chickenpox. *Pediatr Dermatol* 2001;18:378-80.
144. Leung JW, Molinari NM, Harpaz R. Trends in the incidence of herpes zoster using a national insurance database: United States 1993-2003. Infectious Diseases Society of America, San Francisco, USA, 6-9 October 2005: Abstract 928.
145. Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis* 2003;188:954-9.

146. Levy O, Orange JS, Hibberd P, et al. Disseminated varicella infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus, in a patient with a novel deficiency in natural killer T cells. *J Infect Dis* 2003;188:948–53.
147. Li S, Chan ISF, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Vessey SJ, Sadoff JC. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:337–42.
148. Lieu T, Cochi SL, Black S. Cost effectiveness of a routine varicella vaccination program in US children. *JAMA* 1994;271:375-81.
149. Loparev VN, Gonzalez A, Deleon-Carnes M, Tipples G, Fickenscher H, Torfason EG, Schmid DS. Global identification of three major genotypes of varicella-zoster virus: longitudinal clustering and strategies for genotyping. *J Virol* 2004;78:8349–58.
150. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, Loparev VN, Schmid DS, Jumaan AO, Snow SL. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics* 2006;117(6):e1070-7.
151. Losurdo G, Bertoluzzo L, Canale F, Timitilli A, Bondi E, Castagnola E, Giacchino R. Varicella and its complications as cause of hospitalization. *Infez Med* 2005;13(4):229-235.
152. Luman ET, Ching PLYH, Jumaan AO, Seward JF. Uptake of varicella vaccination among young children in the United States: a success story in eliminating racial and ethnic disparities. *Pediatrics* 2006;117:999-1008.
153. Mandal BK, Mukherjee PP, Murphy C, Mukherjee R, Naik T. Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to lack of previous exposure. *J Infect Dis* 1998;178:52–54.
154. Marchetto S, de Benedictis FM, de Martino M, Versace A, Chiappini E, Bertaine C, Osimani P, Cordiali R, Gabiano C, Galli L. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatr* 2007;96(10):1490-3.
155. Marcy SM. Pediatric combination vaccines: their impact on patients, providers, managed care organizations, and manufacturers. *Am J Manag Care* 2003;9(4):314-20.

156. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-4):1-40.
157. Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, Gensheimer KF, Gunderman-King J, Seward JF. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002–2003. *Pediatrics* 2005;115:900–5.
158. Martin JH, Dohner DE, Wellinghoff WJ, Gelb LD. Restriction endonuclease analysis of varicella-zoster vaccine virus and wild-type DNAs. *J Med Virol* 1982;9:69–76.
159. Menson E, Heath PT, Lyall H, Ramsay M, Sinka K, Miles J, Fleming T, Tong W, Breuer J, Nyman AG. 2006-7 chickenpox season: 13 childhood deaths in England, Scotland and Wales compared with averages of 4-8.7 per year in the United Kingdom: more evidence for routine introduction of the varicella vaccine? *Arch Dis Child* 2008;93 (Suppl. 1):A75-A84.
160. Mettenleiter TC. Budding events in herpesvirus morphogenesis. *Virus Res* 2004;106:167–80.
161. Meyer P, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970--1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
162. Michalik DE, LaRussa PS, Steinberg SP, Wright P, Edwards K, Gershon AA. Primary immune failure after one dose of varicella vaccine are likely a cause of breakthrough infections in healthy vaccinated children. In: 44th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada; October 11–14, 2006.
163. Michalik DE, Steinberg SP, Larussa PS, Edwards KM, Wright PF, Arvin AM, Gans HA, Gershon AA. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children. *J Infect Dis* 2008;197(7):944-9.
164. Miller E, Cradock–Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989;2:371–73.
165. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Disponibili all'indirizzo: <http://www.ministerosalute.it> .

166. Mossong J, Putz L, Schneider F. Seroprevalence and force of infection of varicella-zoster virus in Luxembourg. *Epidemiol Infect* 2004;132:1121-1127.
167. Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997–2002. *Epidemiol Infect* 2005;133:245–53.
168. Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, Rota MC, de Melker H, Mossong J, Slacikova M., Tischer A, Andrews N, Berbers G, Gabutti G, Gay N, Jones L, Jokinen S, Kafatos G, Martinez de Aragón MV, Schenider F, Smetana Z, Vargova B, Vranckx R, Miller E. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007;25:7866-7872.
169. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
170. Ooi PL, Goh, KT, Doraisingham S, Ling AE. Prevalence of varicella-zoster virus infection in Singapore. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992;23:22–25.
171. Parker AA, Reynolds M, Leung J, Anderson M, Rey A, Ortega-Sanchez IR, Schmid DS, Guris D, Gensheimer KF. Challenges to implementing second dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine two-dose vaccination requirement—Maine, 2006. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S101-7 .
172. Passwell J, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva L. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:221-6.
173. Perez-Farinos N, Ordobas M, Garcia-Fernandez C, Garcia-Comas L, Canellas S, Rodero I, Gutierrez-Rodriguez A, Garcia-Gutierrez J, Ramirez R. Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect Dis* 2007;7:59.
174. Perez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Uriz J, Sarasua A, Mendiburu I, Emparanza JI. Grupo Varicela Gipuzkoa. Hospital admissions for varicella complications in children aged less than 15 years old. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:229-233.
175. Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, Regioni e le province

- autonome di Trento e Bolzano. Accordo sul Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Gazzetta Ufficiale n. 297 del 23 dicembre 2003 - Suppl. Ordinario n.195.
176. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_526_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf.
 177. Piano Nazionale Vaccino 1999-2000. Provvedimento 18 Giugno 1999, Gazzetta Ufficiale Supplemento Ordinario n.144 al n.176 del 29 luglio 1999.
 178. Piano Sanitario Nazionale 2003-2005, DPR 23 maggio 2003, Gazzetta Ufficiale Supplemento Ordinario n. 95 al n. 139 del 18 giugno 2003.
 179. Poulsen A, Cabral F, Nielsen J, et al. Varicella zoster in Guinea-Bissau: intensity of exposure and severity of infection. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:102-07.
 180. Preblud SR. Varicella: complications and costs. *Pediatrics* 1986;76 (suppl):728-35.
 181. PRIORIX-TETRA® (GlaxoSmithKline). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2008.
 182. PROQUAD® (Sanofi Pasteur MSD). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2008.
 183. Ratner AJ. Varicella-related hospitalizations in the vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:927-30.
 184. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-97: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-93.
 185. Reignier F, Romano L, Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Fau C, Gaspard C, Mamoux V, Zanetti A, Floret D. Varicella-zoster virus seroprevalence in nursery and day-care workers in Lyon (France). *Med Mal Infect* 2005;35:192-196.
 186. Reisinger KS, Brown ML, Xu J, Sullivan BJ, Marshall GS, Nauert B, Matson DO, Silas PE, Schodel F, Gress JO, Kuter BJ; Protocol 014 Study Group for ProQuad. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006;117:265-72.

187. Remington RL, Rowley D, McGee H, Hall WN, Monto AS. Decreasing trends in Reye's syndrome and aspirin use in Michigan 1979 to 1984. *Pediatrics* 1986;77:93–8.
188. Rentier R, Gershon AA, Members of the European Working Group on Varicella (Euro Var). Consensus: varicella vaccination of healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:379-389.
189. Ricciridi W. Igiene medicina preventiva Sanità Pubblica. Casa editrice Idelson-Gnocchi, 2006.
190. Robert Koch-Institut. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI)/Stand: Januar 2006 [Vaccination recommendation of the Standing Committee on Vaccinations (STIKO)/Status: July 2006]. *Epidemiol Bull* 2006;30:235–54.
191. Robinson R. Economic evaluation and health care: cost and cost-minimisation analysis. *BMJ* 1993;307:726-730.
192. Robinson R. Economic evaluation and health care: cost-benefit analysis. *BMJ* 1993;307:924-926.
193. Robinson R. Economic evaluation and health care: cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993;307:793-795.
194. Robinson R. Economic evaluation and health care: cost-utility analysis. *BMJ* 1993;307:859-862.
195. Robinson R. Economic evaluation and health care: the policy context. *BMJ* 1993;307:994-996.
196. Robinson R. Economic evaluation and health care: what does it mean? *BMJ* 1993;307:670-673.
197. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med* 1962;267:369–76.
198. Ross AM, Fleming DM. Chickenpox increasingly affects preschool children. *Commun Dis Public Health* 2000;3:213–15.
199. Saiman L, LaRussa P, Steinberg SP, Zhou J, Baron K, Whittier S, Della-Latta P, Gershon AA. Persistence of immunity to varicella-zoster virus vaccination among health care workers. *Inf Cont Hosp Epidemiol* 2001;22:279–83.
200. Salleras L, Dominguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2000;19:183-188.

201. Salmaso S, Mandolini D, Scalia Tomba G, Esposito N. La prevenzione della varicella in Italia: strategie di vaccinazione. *Ann Ig* 2002;14(4 Suppl 6):35-44.
202. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12 month old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997;131:151-4.
203. Savas S, Dallar Y, Arikan I, Onde U. Varicella-zoster virus seroprevalence in children between 0-15 years old. *Mikrobiyol Bul* 2004;38:69-75.
204. Sawyer MH, Wu YN, Chamberlin CJ, Burgos C, Brodine SK, Bowler WA, LaRocco A, Oldfield EC 3rd, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in the oropharynx and blood of patients with varicella. *J Infect Dis* 1992;166:885-88.
205. Scuffham PA, Lowin AV, Burges MA. The cost effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine* 2000;18:407-15.
206. Seward J, Galil K, Wharton M. Epidemiology of varicella. In: Arvin A, Gershon A, eds. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: University Press, 2000: 187-205.
207. Seward JF, Marin M, Vasquez M. Varicella vaccine effectiveness in the United States vaccination program: a review. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S82-9.
208. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995--2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
209. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases, a household contact study. *JAMA* 2004;292:704-08.
210. Shapiro ED. Second dose of varicella vaccine for children: are we giving it too late? *J Infect Dis* 2008;197(7):935-7.
211. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001;19:916-23.
212. Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Dalal I, Linhart Y, Stein M, Shohat T, Somekh E. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of Chickenpox in clinica practice in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:434-7.
213. Shinefield H, Black S, Digilio L, Reisinger K, Blatter M, Gress JO, Brown ML, Eves KA, Klopfer SO, Schödel F, Kuter BJ. Evaluation of a quadrivalent

- measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(8):665-9.
214. Shinefield HR, Black S, Kuter BJ. Varicella immunogenicity with 1- and 2-dose regimens of measles-mumps-rubella-varicella vaccine. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S152-5.
 215. Singer S, Johnson CE, Mohr R, Holowecky C. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999;17:327-9.
 216. Sistema Informatizzato Malattie Infettive (SIMI), Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.simi.iss.it/>.
 217. Socan M, Blasko M. Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996 - 2005. *Euro Surveill* 2007; 12.
 218. Socan M, Kraigher A, Pahor L. Epidemiology of varicella in Slovenia over a 20-year period (1979-1998). *Epidemiol Infect* 2001;126:279-83.
 219. Sorveglianza Pediatri Sentinella (SPES), Istituto Superiore di Sanità. Disponibile all'indirizzo: <http://www.spes.iss.it/>.
 220. Suzuki K, Yoshikawa T, Ihira M, Ohashi M, Suga S, Asano Y. Spread of varicella-zoster virus DNA to the environment from varicella patients who were treated with oral acyclovir. *Pediatr Int* 2003;45:458-60.
 221. Takahashi M, Asano Y, Kamiya H, Baba K, Ozaki T, Otsuka T, Yamanishi K. Development of varicella vaccine. *J Infect Dis* 2008;197 Suppl 2:S41-4.
 222. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol* 2006;21:410-20.
 223. Terada K, Kawano S, Hiraga Y, Morita T. Reactivation of chickenpox contracted in infancy. *Arch Dis Child* 1995;73:162-63.
 224. Terada K, Kawano S, Shimada Y, Yagi Y, Kataoka N. Recurrent chickenpox after natural infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:179-81.
 225. Thiry N, Beutels P, Shkedy Z, Vranckx R, Vandermeulen C, Wielen MV, Damme PV. The seroepidemiology of primary varicella-zoster virus infection in Flanders (Belgium). *Eur J Pediatr* 2002;161:588-593.
 226. 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;22:3546-3562.
 227. Tobias M, Reid S, Lennon D, et al. Chickenpox immunization in New Zealand. *N Z Med J* 1998;111:274-81.

228. Tsolia M, Gershon AP, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990;116:184–9.
229. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics* 2004;113:455
230. Tyrrell GJ, Lovgren M, Kress B, Grimsrud K. Varicella-associated invasive group a streptococcal disease in Alberta, Canada 2000–2002. *Clin Infect Dis* 2005;40:1055–57.
231. Van Damme P, Beutels P. Economic evaluation of vaccination. *Pharmacoeconomics* 1996;9 Suppl 3:8-15.
232. VARILRIX® (GlaxoSmithKline). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2007.
233. VARIVAX® (Sanofi Pasteur MSD). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, 2006.
234. Vázquez MD, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, Shapiro ED. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851–5.
235. Vázquez MD, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman KF, Shapiro E. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001;344:955–60.
236. Verstraelen H, Vanzielegem B, Defoort P, Vanhaesebrouck P, Temmerman M. Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in fetal varicella syndrome: correlation with pathology findings. *Prenat Diagn* 2003;23:705–09.
237. Vesikari T, Baer M, Willems P. Immunogenicity and safety of a second dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children aged 5 to 6 years. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(2):153-8.
238. Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Seroprevalence of antibody to varicella zoster virus in England and Wales in children and young adults. *Epidemiol Infect* 2004;132:1129-1134.
239. Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:425-430.

240. Wagenpfeil S, Neiss A, Bisanz H, Wutzler P, Vollmar J, Goertz A. Epidemiology of varicella infection to assess to burden of disease in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 1):43.
241. Watson B, Rothstein E, Bernstein H, Arbeter A, Arvin A, Chartrand S, Clements D, Kumar ML, Reisinger K, Blatter M, et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995;172:217–9.
242. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;91:17–22.
243. Welgama U, Wickramasinghe C, Perera J. Varicella-zoster virus infection in the Infectious Diseases Hospital, Sri Lanka. *Ceylon Med J* 2003;48:119–21
244. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin N Amer* 1996;10:571-81.
245. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, Provost PJ, Ellis RW, Gerety RJ, Calandra GB. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991;87:604–10.
246. Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271–9.
247. Wood MJ. History of Varicella Zoster Virus. *Herpes* 2000;7(3):60-65. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ihmf.org/journal/download/73wood\(60\)vol760.pdf](http://www.ihmf.org/journal/download/73wood(60)vol760.pdf) .
248. World Health Organization (WHO). The WHO position paper on varicella vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998;73:241–8.
249. World Health Organization (WHO). Vaccine introduction guidelines. Adding a vaccine to the national immunization programme. Decision and implementation. 2005 Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.18.pdf .
250. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001;20:121-124.
251. Wutzler P, Neiss A, Banz K, Tischer A. Ist eine Elimination der Varizellen durch eine allgemeine Impfung möglich. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;15:A1024–1029.

252. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr* 1997;130:759-765.
253. 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;5:68.
254. ZeppA F, Otto W, Helm K, et al. Antibody persistence and varicella breakthrough cases assessment two years after administration of measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in children aged 11–23 months. 25th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Porto, Portugal, 2–4 May 2007: Abstract.
255. ZeppB F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, Beckers F, Descamps D, Willems P. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr* 2007;166(8):857-64.
256. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797-802.
257. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001;108:E79.
258. Zotti CM, Maggiorotto G, Migliardi A. Costs of varicella. *Ann Ig* 2002;14(4 Suppl 6):29-33.

14 Allegati

Allegato A.1. Risultati clinici in Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Casi di varicella	501.644	94.201	93.783	417.891	450.081	85.221	89.131	84.872	88.751
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	27.341	5.056	5.041	22.063	23.959	4.564	4.775	4.551	4.761
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	11.528	2.092	2.086	9.629	10.366	1.904	1.986	1.899	1.981
<i>Polmonite/bronchite</i>	5.657	1.076	1.072	4.320	4.758	960	1.008	957	1.005
<i>Disordini neurologici acuti</i>	731	133	132	610	657	121	126	120	126
<i>Otite media</i>	3.580	620	618	3.237	3.419	576	596	574	595
<i>Altre complicazioni</i>	5.846	1.135	1.132	4.268	4.758	1.004	1.058	1.001	1.055
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	1.577	302	302	1.182	1.308	269	283	268	282
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	402	74	74	327	354	67	70	67	70
<i>Polmonite/bronchite</i>	518	101	101	376	420	89	94	89	94
<i>Disordini neurologici acuti</i>	353	67	67	268	296	60	63	60	63
<i>Otite media</i>	24	4	4	21	23	4	4	4	4
<i>Altre complicazioni</i>	280	56	56	189	216	49	52	49	52
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morti	4	1	1	2	2	1	1	1	1

Allegato A.2. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
Totale costi sanitari diretti	18.119.070	15.899.905	24.926.216	18.491.060	22.149.767	16.188.855	17.052.111	25.224.926	26.084.709
Costi totali della vaccinazione	0	11.463.836	20.506.830	3.933.774	6.289.585	12.188.157	12.867.201	21.238.069	21.914.858
<i>Costi del vaccino</i>	0	9.825.663	17.576.420	3.371.641	5.391.044	10.446.479	11.028.541	18.203.166	18.783.295
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.637.171	2.928.617	561.789	898.266	1.740.613	1.837.597	3.033.047	3.129.709
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	1.002	1.792	344	275	1.065	1.063	1.856	1.854
Costi dovuti all' infezione di varicella	18.119.070	4.436.068	4.419.386	14.557.286	15.860.183	4.000.698	4.184.910	3.986.857	4.169.850
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	79.349.645	21.905.298	21.831.175	58.405.453	65.228.161	19.313.872	20.354.523	19.253.842	20.288.925
Totale costi diretti e indiretti	97.468.714	37.805.202	46.757.391	76.896.513	87.377.929	35.502.727	37.406.634	44.478.769	46.373.634
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-59.663.512	-50.711.324	-20.572.201	-10.090.786	-61.965.987	-60.062.080	-52.989.946	-51.095.081

Allegato A.3. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
Totale costi sanitari diretti	18.119.070	15.899.905	24.926.216	18.491.060	22.149.767	16.188.855	17.052.111	25.224.926	26.084.709
Costi totali della vaccinazione	0	11.463.836	20.506.830	3.933.774	6.289.585	12.188.157	12.867.201	21.238.069	21.914.858
<i>Costi del vaccino</i>	0	9.825.663	17.576.420	3.371.641	5.391.044	10.446.479	11.028.541	18.203.166	18.783.295
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.637.171	2.928.617	561.789	898.266	1.740.613	1.837.597	3.033.047	3.129.709
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	1.002	1.792	344	275	1.065	1.063	1.856	1.854
Costi dovuti all' infezione di varicella	18.119.070	4.436.068	4.419.386	14.557.286	15.860.183	4.000.698	4.184.910	3.986.857	4.169.850
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale costi	18.119.070	15.899.905	24.926.216	18.491.060	22.149.767	16.188.855	17.052.111	25.224.926	26.084.709
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-2.219.165	6.807.146	371.990	4.030.698	-1.930.214	-1.066.958	7.105.857	7.965.639

Allegato A.4. Risultati dell'analisi della sensibilità univariata (Prospettiva della Società).

Variabili del modello	Variazioni dalle assunzioni di base	Valori di base	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
BCR (Assunzioni base)			6.20	3.47	6.23	2.60	6.08	5.67	3.50	3.33
BENEFIT-COST RATIO (Low - high assumption)										
Prezzo di una dose di vaccino	± 20%	37,27 €	7.49-5.30	4.19-2.96	7.52-5.32	3.14-2.22	7.34-5.19	6.84-4.84	4.22-2.98	4.02-2.84
Costo per giorno di lavoro perso	± 20%	132,52 €	5.20-7.21	2.91-4.03	5.16-7.29	2.16-3.05	5.10-7.07	4.75-6.58	2.93-4.06	2.79-3.87
Copertura vaccinale finale	± 15%	85%	7.26-5.41	4.41-2.81	6.31-6.14	2.64-2.57	7.08-5.33	6.52-5.00	4.42-2.83	4.17-2.72
Tasso di sconto dei costi	0% / 5%	3%	6.49-6.01	3.59-3.39	6.06-6.33	2.62-2.60	6.38-5.89	6.03-5.43	3.60-3.42	3.47-3.24
Costi di ospedalizzazione	± 20%	various DRGs	6.17-6.24	3.45-3.49	6.19-6.27	2.59-2.62	6.05-6.12	5.64-5.70	3.48-3.51	3.31-3.35
Efficacia	1° dose: 80% / 97% 2° dose: 83% / 100%	1° dose: 90% 2° dose: 93%	6.14-6.24	3.44-3.49	5.79-6.51	2.41-2.72	6.02-6.12	5.61-5.70	3.46-3.51	3.30-3.35
<i>Waning rate</i>	0%	3%	6.23	3.49	6.79	2.90	6.11	5.69	3.51	3.35
<i>Relative susceptibility</i>	12% / 100%	73%	6.26-6.18	3.50-3.46	7.00-5.94	2.98-2.46	6.13-6.06	5.71-5.65	3.52-3.48	3.36-3.32
<i>Relative infectiousness</i>	20% / 60%	40%	6.23-6.18	3.49-3.46	6.27-6.19	2.62-2.59	6.10-6.06	5.69-5.65	3.51-3.48	3.34-3.32
Probabilità di consulto medico	80%	100%	6.06	3.39	6.14	2.57	5.94	5.54	3.41	3.25
Probabilità di complicazioni	± 20%	various probs	6.16-6.24	3.45-3.49	6.18-6.27	2.58-2.62	6.04-6.12	5.63-5.70	3.47-3.52	3.31-3.35

Allegato A.5. Risultati dell'analisi della sensibilità univarita (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Variabili del modello	Variazioni dalle assunzioni di base	Valori di base	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
ROI (Assunzioni base)			1.19	0.67	0.91	0.36	1.16	1.08	0.67	0.64
RETURN ON INVESTMENT (Low - high assumption)										
Prezzo di una dose di vaccino	± 20%	37,27 €	1.44-1.02	0.81-0.57	1.09-0.77	0.43-0.31	1.40-0.99	1.31-0.92	0.80-0.57	0.77-0.54
Costo per giorno di lavoro perso	± 20%	132,52 €	1.19-1.19	0.67-0.67	0.91-0.91	0.36-0.36	1.16-1.16	1.08-1.08	0.67-0.67	0.64-0.64
Copertura vaccinale finale	± 15%	85%	1.40-1.04	0.85-0.54	0.91-0.90	0.36-0.36	1.35-1.01	1.25-0.95	0.84-0.54	0.80-0.52
Tasso di sconto dei costi	0% / 5%	3%	1.15-1.24	0.64-0.70	0.79-1.00	0.32-0.39	1.12-1.19	1.06-1.11	0.63-0.69	0.61-0.66
Costi di ospedalizzazione	± 20%	various DRGs	1.16-1.23	0.65-0.69	0.87-0.94	0.34-0.37	1.12-1.19	1.05-1.11	0.65-0.68	0.62-0.66
Efficacia	1° dose: 80% / 97% 2° dose: 83% / 100%	1° dose: 90% 2° dose: 93%	1.18-1.20	0.66-0.67	0.85-0.94	0.34-0.37	1.15-1.16	1.07-1.09	0.66-0.67	0.63-0.64
<i>Waning rate</i>	0%	3%	1.20	0.67	0.97	0.39	1.16	1.09	0.67	0.64
<i>Relative susceptibility</i>	12% / 100%	73%	1.20-1.19	0.67-0.67	1.00-0.87	0.40-0.34	1.17-1.15	1.09-1.08	0.67-0.66	0.64-0.63
<i>Relative infectiousness</i>	20% / 60%	40%	1.20-1.19	0.67-0.67	0.91-0.90	0.36-0.36	1.16-1.15	1.09-1.08	0.67-0.66	0.64-0.63
Probabilità di consulto medico	80%	100%	1.05	0.59	0.82	0.33	1.02	0.95	0.58	0.56
Probabilità di complicazioni	± 20%	various probs	1.16-1.23	0.65-0.69	0.87-0.94	0.35-0.37	1.13-1.19	1.05-1.11	0.65-0.68	0.62-0.65

Allegato A.6. Risultati dell'analisi della sensibilità multivariata per la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale.

Analisi della sensibilità multivariata (Prospettiva della Società)

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
BCR (Assunzioni base)	6.20	3.47	6.23	2.60	6.08	5.67	3.50	3.33
Scenario <i>best</i> (analisi multivariata)	10.76	6.47	8.69	3.77	10.53	9.87	6.47	6.18
Scenario <i>worst</i> (analisi multivariata)	3.78	1.98	4.43	1.82	3.72	3.46	2.00	1.91

Analisi della sensibilità multivariata (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale)

	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
ROI (Assunzioni base)	1.19	0.67	0.91	0.36	1.16	1.08	0.67	0.64
Scenario <i>best</i> (analisi multivariata)	1.64	0.99	0.95	0.39	1.59	1.50	0.98	0.94
Scenario <i>worst</i> (analisi multivariata)	0.92	0.48	0.85	0.33	0.90	0.84	0.48	0.46

Nota:

	Scenario <i>best</i>	Scenario <i>worst</i>	
Prezzo di una dose di vaccino	29.82	44.72	±20% dal valore base
Costo per giorno di lavoro perso	159.02	106.02	±20% dal valore base
Copertura vaccinale finale	70%	100%	±15% dal valore base
Tasso di sconto dei costi	0%	5%	

Allegato A.7. Risultati clinici in Nord Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Casi di varicella	229.133	47.310	47.093	183.473	195.924	42.891	44.749	42.708	44.554
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	12.514	2.542	2.534	9.532	10.287	2.299	2.400	2.292	2.393
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	5.218	1.036	1.033	4.127	4.424	944	983	942	981
<i>Polmonite/bronchite</i>	2.633	553	551	1.891	2.063	494	518	493	516
<i>Disordini neurologici acuti</i>	331	66	66	262	280	60	62	60	62
<i>Otite media</i>	1.576	295	294	1.363	1.440	274	284	274	283
<i>Altre complicazioni</i>	2.756	593	591	1.889	2.080	526	552	524	550
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	738	157	156	520	569	139	146	139	146
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	183	37	37	141	152	34	35	33	35
<i>Polmonite/bronchite</i>	245	53	53	167	184	47	49	47	49
<i>Disordini neurologici acuti</i>	165	35	34	118	128	31	32	31	32
<i>Otite media</i>	10	2	2	9	10	2	2	2	2
<i>Altre complicazioni</i>	135	30	30	85	96	27	28	27	28
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morti	2	0	0	1	1	0	0	0	0

Allegato A.8. Risultati clinici in Centro Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Casi di varicella	92.904	20.224	20.125	76.610	82.931	18.130	19.133	18.042	19.037
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	5.055	1.077	1.074	4.035	4.415	962	1.017	959	1.013
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	2.152	451	450	1.778	1.926	406	428	405	427
<i>Polmonite/bronchite</i>	1.030	225	225	777	865	199	211	198	210
<i>Disordini neurologici acuti</i>	137	29	29	113	122	26	27	26	27
<i>Otite media</i>	684	137	137	611	646	127	132	126	132
<i>Altre complicazioni</i>	1.052	235	234	756	856	205	219	204	218
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	285	63	63	211	237	55	59	55	58
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	74	16	16	60	66	14	15	14	15
<i>Polmonite/bronchite</i>	93	21	21	67	75	18	19	18	19
<i>Disordini neurologici acuti</i>	64	14	14	48	54	12	13	12	13
<i>Otite media</i>	4	1	1	4	4	1	1	1	1
<i>Altre complicazioni</i>	49	11	11	32	38	10	10	10	10
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morti	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Allegato A.9. Risultati clinici in Sud Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Casi di varicella	187.789	29.388	29.248	154.557	166.190	26.880	27.903	26.766	27.776
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	10.239	1.583	1.577	8.149	8.825	1.445	1.501	1.441	1.496
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	4.308	651	649	3.546	3.814	599	621	597	619
<i>Polmonite/bronchite</i>	2.126	339	338	1.603	1.756	307	320	306	318
<i>Disordini neurologici acuti</i>	273	41	41	225	242	38	39	38	39
<i>Otite media</i>	1.331	190	190	1.185	1.255	178	184	178	183
<i>Altre complicazioni</i>	2.202	360	359	1.590	1.758	323	337	322	336
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	592	96	95	439	483	86	90	86	89
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	150	23	23	121	130	21	22	21	22
<i>Polmonite/bronchite</i>	195	32	32	140	155	29	30	29	30
<i>Disordini neurologici acuti</i>	133	21	21	100	109	19	20	19	20
<i>Otite media</i>	8	1	1	8	8	1	1	1	1
<i>Altre complicazioni</i>	106	18	18	71	80	16	17	16	17
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Morti	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Allegato A.10. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Nord Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Totale costi sanitari diretti	8.387.230	7.330.836	11.333.384	8.338.360	9.957.894	7.432.166	7.813.345	11.438.887	11.818.674
Costi totali della vaccinazione	0	5.087.392	9.098.589	1.830.355	2.944.860	5.404.489	5.697.239	9.418.449	9.710.334
<i>Costi del vaccino</i>	0	4.360.407	7.798.407	1.568.799	2.524.152	4.632.192	4.883.131	8.072.560	8.322.758
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	726.540	1.299.386	261.396	420.579	771.825	813.637	1.345.066	1.386.754
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	445	795	160	129	473	472	823	822
Costi dovuti all' infezione di varicella	8.387.230	2.243.444	2.234.795	6.508.004	7.013.034	2.027.677	2.116.106	2.020.438	2.108.340
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	38.187.727	11.597.775	11.557.138	27.609.900	30.179.451	10.277.121	10.788.091	10.243.998	10.752.567
Totale costi diretti e indiretti	46.574.957	18.928.611	22.890.521	35.948.260	40.137.346	17.709.287	18.601.436	21.682.885	22.571.241
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-27.646.346	-23.684.436	-10.626.697	-6.437.611	-28.865.670	-27.973.521	-24.892.072	-24.003.716

Allegato A.11. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Centro Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Totale costi sanitari diretti	3.315.209	3.067.541	4.748.227	3.313.981	3.913.994	3.090.114	3.240.978	4.772.743	4.922.740
Costi totali della vaccinazione	0	2.136.493	3.820.952	682.191	1.017.884	2.259.908	2.363.999	3.945.870	4.049.423
<i>Costi del vaccino</i>	0	1.831.190	3.274.941	584.707	872.467	1.936.969	2.026.194	3.382.009	3.470.772
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	305.116	545.677	97.425	145.372	322.742	337.608	563.517	578.307
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	187	334	60	45	198	197	345	344
Costi dovuti all' infezione di varicella	3.315.209	931.048	927.275	2.631.790	2.896.110	830.206	876.979	826.873	873.318
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	13.994.003	4.397.815	4.381.615	10.086.330	11.467.360	3.816.343	4.069.988	3.802.084	4.054.414
Totale costi diretti e indiretti	17.309.212	7.465.356	9.129.842	13.400.311	15.381.354	6.906.457	7.310.966	8.574.827	8.977.155
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-9.843.856	-8.179.371	-3.908.901	-1.927.858	-10.402.755	-9.998.246	-8.734.385	-8.332.058

Allegato A.12. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Sud Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Straegia VIII
Totale costi sanitari diretti	6.803.526	5.626.939	8.953.452	6.852.304	8.184.808	5.773.191	6.083.635	9.103.114	9.412.364
Costi totali della vaccinazione	0	4.220.805	7.553.106	1.406.126	2.289.387	4.489.549	4.751.296	7.824.138	8.085.259
<i>Costi del vaccino</i>	0	3.617.655	6.473.773	1.205.192	1.962.321	3.847.996	4.072.360	6.706.075	6.929.902
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	602.781	1.078.672	200.811	326.966	641.160	678.544	1.117.379	1.154.674
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	369	660	123	100	392	392	684	683
Costi dovuti all' infezione di varicella	6.803.526	1.406.134	1.400.347	5.446.178	5.895.421	1.283.642	1.332.339	1.278.976	1.327.105
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	30.046.273	7.093.326	7.066.549	22.232.929	24.508.772	6.350.435	6.631.701	6.329.867	6.608.183
Totale costi diretti e indiretti	36.849.800	12.720.265	16.020.001	29.085.233	32.693.580	12.123.626	12.715.335	15.432.981	16.020.547
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-24.129.535	-20.829.798	-7.764.566	-4.156.220	-24.726.174	-24.134.464	-21.416.819	-20.829.252

Allegato A.13. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Nord Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
Totale costi sanitari diretti	8.387.230	7.330.836	11.333.384	8.338.360	9.957.894	7.432.166	7.813.345	11.438.887	11.818.674
Costi totali della vaccinazione	0	5.087.392	9.098.589	1.830.355	2.944.860	5.404.489	5.697.239	9.418.449	9.710.334
<i>Costi del vaccino</i>	0	4.360.407	7.798.407	1.568.799	2.524.152	4.632.192	4.883.131	8.072.560	8.322.758
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	726.540	1.299.386	261.396	420.579	771.825	813.637	1.345.066	1.386.754
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	445	795	160	129	473	472	823	822
Costi dovuti all' infezione di varicella	8.387.230	2.243.444	2.234.795	6.508.004	7.013.034	2.027.677	2.116.106	2.020.438	2.108.340
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale costi	8.387.230	7.330.836	11.333.384	8.338.360	9.957.894	7.432.166	7.813.345	11.438.887	11.818.674
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-1.056.394	2.946.154	-48.870	1.570.665	-955.064	-573.884	3.051.657	3.431.444

Allegato A.14. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Centro Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
Totale costi sanitari diretti	3.315.209	3.067.541	4.748.227	3.313.981	3.913.994	3.090.114	3.240.978	4.772.743	4.922.740
Costi totali della vaccinazione	0	2.136.493	3.820.952	682.191	1.017.884	2.259.908	2.363.999	3.945.870	4.049.423
<i>Costi del vaccino</i>	0	1.831.190	3.274.941	584.707	872.467	1.936.969	2.026.194	3.382.009	3.470.772
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	305.116	545.677	97.425	145.372	322.742	337.608	563.517	578.307
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	187	334	60	45	198	197	345	344
Costi dovuti all' infezione di varicella	3.315.209	931.048	927.275	2.631.790	2.896.110	830.206	876.979	826.873	873.318
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale costi	3.315.209	3.067.541	4.748.227	3.313.981	3.913.994	3.090.114	3.240.978	4.772.743	4.922.740
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-247.668	1.433.018	-1.229	598.785	-225.095	-74.232	1.457.534	1.607.531

Allegato A.15. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella in Sud Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia I	Strategia II	Strategia III	Strategia IV	Strategia V	Strategia VI	Strategia VII	Strategia VIII
Totale costi sanitari diretti	6.803.526	5.626.939	8.953.452	6.852.304	8.184.808	5.773.191	6.083.635	9.103.114	9.412.364
Costi totali della vaccinazione	0	4.220.805	7.553.106	1.406.126	2.289.387	4.489.549	4.751.296	7.824.138	8.085.259
<i>Costi del vaccino</i>	0	3.617.655	6.473.773	1.205.192	1.962.321	3.847.996	4.072.360	6.706.075	6.929.902
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	602.781	1.078.672	200.811	326.966	641.160	678.544	1.117.379	1.154.674
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	369	660	123	100	392	392	684	683
Costi dovuti all' infezione di varicella	6.803.526	1.406.134	1.400.347	5.446.178	5.895.421	1.283.642	1.332.339	1.278.976	1.327.105
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale costi	6.803.526	5.626.939	8.953.452	6.852.304	8.184.808	5.773.191	6.083.635	9.103.114	9.412.364
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-1.176.587	2.149.926	48.778	1.381.282	-1.030.335	-719.891	2.299.588	2.608.838

Allegato A.16. Risultati clinici in Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia III
Casi di varicella	501.644	94.074	85.123	89.021
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	27.341	5.051	4.560	4.772
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	<i>11.528</i>	<i>2.091</i>	<i>1.902</i>	<i>1.985</i>
<i>Polmonite/bronchite</i>	<i>5.657</i>	<i>1.075</i>	<i>959</i>	<i>1.007</i>
<i>Disordini neurologici acuti</i>	<i>731</i>	<i>133</i>	<i>121</i>	<i>126</i>
<i>Otite media</i>	<i>3.580</i>	<i>619</i>	<i>575</i>	<i>596</i>
<i>Altre complicazioni</i>	<i>5.846</i>	<i>1.134</i>	<i>1.003</i>	<i>1.057</i>
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	1.577	302	269	283
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	<i>402</i>	<i>74</i>	<i>67</i>	<i>70</i>
<i>Polmonite/bronchite</i>	<i>518</i>	<i>101</i>	<i>89</i>	<i>94</i>
<i>Disordini neurologici acuti</i>	<i>353</i>	<i>67</i>	<i>60</i>	<i>63</i>
<i>Otite media</i>	<i>24</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>4</i>
<i>Altre complicazioni</i>	<i>280</i>	<i>56</i>	<i>49</i>	<i>52</i>
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0
Morti	4	1	1	1

Allegato A.17. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	18.119.070	23.669.422	23.962.993	24.824.345
Costi totali della vaccinazione	0	19.238.273	19.966.019	20.643.663
<i>Costi del vaccino</i>	0	16.489.139	17.112.891	17.693.752
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	2.747.453	2.851.383	2.948.168
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	1.681	1.745	1.743
Costi dovuti all' infezione di varicella	18.119.070	4.431.149	3.996.974	4.180.682
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	79.349.645	21.882.599	19.297.498	20.335.903
Totale costi diretti e indiretti	97.468.714	45.552.021	43.260.491	45.160.247
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-51.916.693	-54.208.223	-52.308.467

Allegato A.18. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	18.119.070	23.669.422	23.962.993	24.824.345
Costi totali della vaccinazione	0	19.238.273	19.966.019	20.643.663
<i>Costi del vaccino</i>	0	16.489.139	17.112.891	17.693.752
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	2.747.453	2.851.383	2.948.168
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	1.681	1.745	1.743
Costi dovuti all' infezione di varicella	18.119.070	4.431.149	3.996.974	4.180.682
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0
Totale costi	18.119.070	23.669.422	23.962.993	24.824.345
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		5.550.353	5.843.924	6.705.275

Allegato A.19. Risultati dell'analisi della sensibilità univariata per le strategie di vaccinazione antivaricella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia (Prospettiva della Società).

Variabili del modello	Variazioni dalle assunzioni di base	Valori di base	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
BCR (Assunzioni base)			3.70	3.72	3.53
BENEFIT-COST RATIO (Low - high assumption)					
Prezzo di una dose di vaccino	± 20%	37,27 €	4.46-3.16	4.48-3.17	4.26-3.02
Costo per giorno di lavoro perso	± 20%	132,52 €	3.10-4.30	3.11-4.32	2.96-4.11
Copertura vaccinale finale	± 15%	85%	4.66-3.01	4.66-3.03	4.39-2.91
Tasso di sconto dei costi	0% / 5%	3%	3.76-3.66	3.77-3.68	3.62-3.48
Costi di ospedalizzazione	± 20%	various DRGs	3.68-3.72	3.69-3.74	3.51-3.55
Efficacia	1° dose: 80% / 97% 2° dose: 83% / 100%	1° dose: 90% 2° dose: 93%	3.66-3.72	3.68-3.74	3.50-3.55
<i>Waning rate</i>	0%	3%	3.72	3.73	3.55
<i>Relative susceptibility</i>	12% / 100%	73%	3.73-3.68	3.75-3.70	3.56-3.52
<i>Relative infectiousness</i>	20% / 60%	40%	3.71-3.68	3.73-3.70	3.55-3.52
Probabilità di consulto medico	80%	100%	3.61	3.63	3.45
Probabilità di complicazioni	± 20%	various probs	3.67-3.72	3.69-3.74	3.51-3.56

Allegato A.20. Risultati dell'analisi della sensibilità univarita per le strategie di vaccinazione antivaricella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Variabili del modello	Variazioni dalle assunzioni di base	Valori di base	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
ROI (Assunzioni base)			0.71	0.71	0.68
RETURN ON INVESTMENT (Low - high assumption)					
Prezzo di una dose di vaccino	± 20%	37,27 €	0.86-0.61	0.85-0.60	0.81-0.58
Costo per giorno di lavoro perso	± 20%	132,52 €	0.71-0.71	0.71-0.71	0.68-0.68
Copertura vaccinale finale	± 15%	85%	0.90-0.58	0.89-0.58	0.84-0.55
Tasso di sconto dei costi	0% / 5%	3%	0.67-0.75	0.66-0.75	0.64-0.71
Costi di ospedalizzazione	± 20%	various DRGs	0.69-0.73	0.69-0.73	0.66-0.69
Efficacia	1° dose: 80% / 97% 2° dose: 83% / 100%	1° dose: 90% 2° dose: 93%	0.70-0.72	0.70-0.71	0.67-0.68
<i>Waning rate</i>	0%	3%	0.71	0.71	0.68
<i>Relative susceptibility</i>	12% / 100%	73%	0.72-0.71	0.71-0.70	0.68-0.67
<i>Relative infectiousness</i>	20% / 60%	40%	0.71-0.71	0.71-0.71	0.68-0.67
Probabilità di consulto medico	80%	100%	0.62	0.62	0.59
Probabilità di complicazioni	± 20%	various probs	0.69-0.73	0.69-0.73	0.66-0.69

Allegato A.21. Risultati dell'analisi della sensibilità multivariata per le strategie di vaccinazione antivaricella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Italia per la prospettiva della Società e del Servizio Sanitario Nazionale.

Analisi della sensibilità multivariata (Prospettiva della Società)

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
BCR (Assunzioni base)	3.70	3.72	3.53
Scenario <i>best</i> (analisi multivariata)	6.74	6.73	6.42
Scenario <i>worst</i> (analisi multivariata)	2.15	2.17	2.07

Analisi della sensibilità multivariata (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale)

	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
ROI (Assunzioni base)	0.71	0.71	0.68
Scenario <i>best</i> (analisi multivariata)	1.03	1.02	0.97
Scenario <i>worst</i> (analisi multivariata)	0.52	0.52	0.50

Nota:

	Scenario <i>best</i>	Scenario <i>worst</i>	
Prezzo di una dose di vaccino	29.82	44.72	±20% dal valore base
Costo per giorno di lavoro perso	159.02	106.02	±20% dal valore base
Copertura vaccinale finale	70%	100%	±15% dal valore base
Tasso di sconto dei costi	0%	5%	

Allegato A.22. Risultati clinici in Nord Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Casi di varicella	229.133	47.236	42.831	44.691
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	12.514	2.539	2.297	2.398
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	1.035	944	983	4.127
<i>Polmonite/bronchite</i>	552	494	517	1.891
<i>Disordini neurologici acuti</i>	66	60	62	262
<i>Otite media</i>	294	274	284	1.363
<i>Altre complicazioni</i>	592	525	552	1.889
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	738	156	139	146
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	37	34	35	141
<i>Polmonite/bronchite</i>	53	47	49	167
<i>Disordini neurologici acuti</i>	35	31	32	118
<i>Otite media</i>	2	2	2	9
<i>Altre complicazioni</i>	30	27	28	85
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0
Morti	2	0	0	0

Allegato A.23. Risultati clinici in Centro Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione anti-varicella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Casi di varicella	92.904	20.188	18.098	19.098
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	5.055	1.076	961	1.016
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	2.152	451	406	427
<i>Polmonite/bronchite</i>	1.030	225	199	211
<i>Disordini neurologici acuti</i>	137	29	26	27
<i>Otite media</i>	684	137	127	132
<i>Altre complicazioni</i>	1.052	235	205	218
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	285	63	55	59
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	74	16	14	15
<i>Polmonite/bronchite</i>	93	21	18	19
<i>Disordini neurologici acuti</i>	64	14	12	13
<i>Otite media</i>	4	1	1	1
<i>Altre complicazioni</i>	49	11	10	10
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0
Morti	0	0	0	0

Allegato A.24. Risultati clinici in Sud Italia previsti dal modello EVITA in caso di *Non vaccinazione* e vaccinazione antivaricella con una dose di vaccino a 12-18 mesi e una dose a 5 anni (Media annua).

Risultati clinici - Media annua	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Casi di varicella	187.789	29.352	26.853	27.873
Totale complicazioni (qualsiasi grado)	10.239	1.581	1.444	1.500
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	4.308	651	599	620
<i>Polmonite/bronchite</i>	2.126	339	307	319
<i>Disordini neurologici acuti</i>	273	41	38	39
<i>Otite media</i>	1.331	190	178	184
<i>Altre complicazioni</i>	2.202	360	323	337
Complicazioni maggiori che richiedono ospedalizzazione	592	95	86	90
<i>Superinfezione batterica / cicatrici</i>	150	23	21	22
<i>Polmonite/bronchite</i>	195	32	29	30
<i>Disordini neurologici acuti</i>	133	21	19	20
<i>Otite media</i>	8	1	1	1
<i>Altre complicazioni</i>	106	18	16	17
Casi di disabilità a lungo termine derivanti da disordini neurologici	0	0	0	0
Morti	2	0	0	0

Allegato A.25. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Nord Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	8.387.230	10.774.069	10.877.423	11.258.096
Costi totali della vaccinazione	0	8.533.494	8.852.039	9.144.226
<i>Costi del vaccino</i>	0	7.314.064	7.587.089	7.837.546
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.218.684	1.264.176	1.305.907
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	746	774	773
Costi dovuti all' infezione di varicella	8.387.230	2.240.575	2.025.384	2.113.870
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	38.187.727	11.583.796	10.266.414	10.777.956
Totale costi diretti e indiretti	46.574.957	22.357.865	21.143.837	22.036.052
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-24.217.092	-25.431.120	-24.538.905

Allegato A.26. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Centro Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	3.315.209	4.513.596	4.537.089	4.687.500
Costi totali della vaccinazione	0	3.583.900	3.708.071	3.811.838
<i>Costi del vaccino</i>	0	3.071.764	3.178.191	3.267.138
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	511.823	529.556	544.377
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	313	324	323
Costi dovuti all' infezione di varicella	3.315.209	929.695	829.018	875.662
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	13.994.003	4.391.806	3.811.170	4.064.340
Totale costi diretti e indiretti	17.309.212	8.905.402	8.348.258	8.751.840
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-8.403.810	-8.960.954	-8.557.372

Allegato A.27. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Sud Italia (Prospettiva della Società).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	6.803.526	8.491.977	8.639.715	8.949.601
Costi totali della vaccinazione	0	7.087.278	7.357.104	7.618.438
<i>Costi del vaccino</i>	0	6.074.512	6.305.780	6.529.789
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.012.147	1.050.681	1.088.006
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	619	643	642
Costi dovuti all' infezione di varicella	6.803.526	1.404.699	1.282.611	1.331.163
Costi indiretti dovuti a perdita di lavoro	30.046.273	7.086.532	6.345.890	6.626.403
Totale costi diretti e indiretti	36.849.800	15.578.509	14.985.604	15.576.004
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		-21.271.290	-21.864.195	-21.273.795

Allegato A.28. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Nord Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	8.387.230	10.774.069	10.877.423	11.258.096
Costi totali della vaccinazione	0	8.533.494	8.852.039	9.144.226
<i>Costi del vaccino</i>	0	7.314.064	7.587.089	7.837.546
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.218.684	1.264.176	1.305.907
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	746	774	773
Costi dovuti all' infezione di varicella	8.387.230	2.240.575	2.025.384	2.113.870
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0
Totale costi	8.387.230	10.774.069	10.877.423	11.258.096
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		2.386.839	2.490.193	2.870.866

Allegato A.29. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Centro Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	3.315.209	4.513.596	4.537.089	4.687.500
Costi totali della vaccinazione	0	3.583.900	3.708.071	3.811.838
<i>Costi del vaccino</i>	0	3.071.764	3.178.191	3.267.138
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	511.823	529.556	544.377
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	313	324	323
Costi dovuti all' infezione di varicella	3.315.209	929.695	829.018	875.662
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0
Totale costi	3.315.209	4.513.596	4.537.089	4.687.500
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		1.198.386	1.221.879	1.372.291

Allegato A.30. Costi medi annui dello scenario *Non vaccinazione* e delle differenti strategie di vaccinazione contro la varicella con una dose a 12-18 mesi e una dose a 5 anni in Sud Italia (Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale).

Costi	Non vaccinazione	Strategia IX	Strategia X	Strategia XI
Totale costi sanitari diretti	6.803.526	8.491.977	8.639.715	8.949.601
Costi totali della vaccinazione	0	7.087.278	7.357.104	7.618.438
<i>Costi del vaccino</i>	0	6.074.512	6.305.780	6.529.789
<i>Costi della somministrazione del vaccino</i>	0	1.012.147	1.050.681	1.088.006
<i>Costi delle complicazioni del vaccino</i>	0	619	643	642
Costi dovuti all' infezione di varicella	6.803.526	1.404.699	1.282.611	1.331.163
Lavoro perso coperto da SSN	0	0	0	0
Totale costi	6.803.526	8.491.977	8.639.715	8.949.601
Costi o guadagni netti della vaccinazione universale		1.688.451	1.836.189	2.146.075