Ann. Ist. Super. Sanità
Vol. 25, N. 2 (1989), pp. 337-344

UN MODELLO DI VALUTAZIONE DEL PIANO DI VACCINAZIONE ANTI-EPATITE B

G. CORRAO *(a)*, M. CALLERI *(b)*, F. CARLE *(a)*, R. RUSSO *(c)* e S. FAVILLI *(b)*

(a) Cattedra di Statistica Medica, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche e di Biometria, Università degli Studi, L'Aquila
(b) Cattedra di Statistica Sanitaria, Dipartimento di Demografia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma
(c) Istituto di Igiene, Università degli Studi, Torino

Riassunto. - *Sono stati elaborati due modelli matematici tesi a stimare l'efficacia (numero e proporzione di infezioni evitate) ed il rapporto costi/efficacia (costo di ogni infezione evitata) di un programma di vaccinazione anti-epatite B degli operatori ospedalieri. I due modelli sono stati costruiti mediante l'analisi della relazione matematica intercorrente tra le misure di impatto dell'intervento ed una serie di variabili: efficacia teorica del vaccino, livello di adesione al piano, condizione epidemiologica. L'applicazione dei modelli alla situazione piemontese ha permesso di identificare i fattori che hanno condizionato negativamente l'efficacia e l'efficienza dell'intervento.*

Summary (Model in order to evaluate hepatitis B vaccination strategy). - *Two mathematical models have been created in order to estimate the effectiveness (number and proportion of infections saved) and the cost/effectiveness ratio (cost per infection saved) of a hepatitis B vaccination strategy among hospital personnel. The aim of the models is to analyse the mathematical relationship between the measurement of strategy impact and some variables: theorical effectiveness of vaccine, proportion of assent to the programme, epidemiological characteristics. Applying models to Piedmont situation it has been possible to identify factors which have negatively influenced the effectiveness and efficiency of strategy.*

Introduzione

L'obiettivo delle campagne di vaccinazione è quello di ridurre progressivamente i serbatoi e le sorgenti di infezione: nel caso della vaccinazione anti-epatite B, prevenendo l'insorgenza di una certa quota di infezioni, si riduce nel tempo la prevalenza di portatori e quindi la probabilità che un soggetto recettivo venga a contatto con una sorgente di infezione. Vaccinando gruppi di popolazione ad alto rischio, inoltre, l'obiettivo viene raggiunto con maggiore efficienza in quanto immunizzando un numero relativamente esiguo di soggetti si ottiene una maggior riduzione della prevalenza di portatori.

Se il problema viene posto in questi termini, è evidente che la valutazione dell'impatto dovrebbe essere effettuata dopo un certo numero di anni dall'intervento o, comunque, dopo un tempo sufficiente per apprezzare la riduzione dei portatori e l'effetto di tale riduzione sulla probabilità di contrarre l'infezione da parte di ogni componente la comunità in cui risiede il gruppo dei vaccinati.

La necessità di operare delle scelte ha stimolato l'elaborazione di modelli matematici che consentano di simulare l'impatto a lungo termine di differenti strategie di intervento [1, 2].

Diversi sono gli strumenti diretti alla valutazione a breve termine dell'impatto dell'intervento nell'ambito del gruppo a rischio cui è stata offerta la vaccinazione: in questo caso non ci si pone il problema di valutare se e quanto la vaccinazione del gruppo in esame sia in grado di ridurre l'incidenza di infezioni nella popolazione, anche in considerazione del fatto che tale intervento ha un impatto necessariamente modesto sui tassi nazionali di infezione, soprattutto se si considerano solo i casi primari [3], mentre è sicuramente più efficace nel ridurre l'incidenza di infezione nel gruppo considerato. In tal senso l'interesse è rivolto all'analisi degli effetti immediati dell'intervento sulla riduzione dei casi di infezione (e sul costo ad essa associato) nel gruppo in esame, considerato come una popolazione chiusa.

Il significato di tale strategia risiede nella necessità di disporre di uno strumento di valutazione semplice e versatile in grado di rispondere ai seguenti quesiti:

- quanti casi di infezione sono stati evitati mediante l'intervento di vaccinazione?
- quale è il costo di ogni infezione evitata?
- quali sono i gruppi verso i quali la campagna di vaccinazione ha avuto un impatto sanitario ed economico più vantaggioso?

- quali sono i fattori su cui è necessario intervenire per ottimizzare l'efficacia e l'efficienza della campagna di vaccinazione?

L'occasione che ha stimolato l'elaborazione di uno strumento in grado di rispondere ai quesiti ora formulati, è stata quella della conclusione della prima campagna triennale di vaccinazione anti-epatite B nella Regione Piemonte. Tra le categorie a rischio cui è stata offerta la vaccinazione, gli operatori ospedalieri rivestono un'importanza fondamentale a causa del notevole impegno economico che l'intervento ha determinato: delle 52.500 dosi di vaccino complessivamente acquistate dalla Regione 28.386 (54,07%) sono state utilizzate per l'immunizzazione di questo gruppo, con una spesa (per le sole dosi di vaccino) di 1.078.240.317. Logico quindi che l'interesse sia stato prioritariamente rivolto a questa categoria.

La sequenza di operazioni previste dal piano di vaccinazione è la seguente: a) sensibilizzazione delle Direzioni Sanitarie e campagna informativa relativa ai rischi di infezione e alla disponibilità, innocuità ed immunogenicità del vaccino; b) invito a tutti gli operatori ospedalieri a sottoporsi a controllo sierologico prevaccinale per verificare lo stato di recettività nei confronti dell'infezione; c) invito a tutti gli operatori recettivi a sottoporsi al ciclo vaccinale.

Inoltre, un campione di operatori vaccinati ed uno di recettivi non vaccinati sono stati sottoposti a controllo sierologico per stimare, rispettivamente, la proporzione di soggetti che ha sviluppato risposta anticorpale al vaccino e l'incidenza di infezioni durante l'intervento.

E' intuitivo che l'impatto sanitario ed economico della campagna è condizionato non solo dalla capacità del vaccino di stimolare la risposta immunitaria, ma anche dalla proporzione di soggetti che ha aderito ad ogni fase del piano e dalla situazione epidemiologica (in termini di prevalenza di recettivi e di incidenza di infezioni) sulla quale l'intervento ha agito.

Il significato della presente nota è quello di elaborare e proporre due modelli di valutazione che consentano di analizzare il ruolo di tali fattori nel condizionare l'efficacia e il rapporto costi/efficacia e di applicare i modelli alla situazione piemontese.

Efficacia

E' stato elaborato un modello che sulla base dei valori assunti da una serie di variabili consente di stimare sia l'efficacia assoluta (numero di casi di infezione evitati grazie all'intervento) che l'efficacia relativa (numero di casi evitati ogni 100 che si sarebbero verificati senza l'intervento).

I dettagli tecnici relativi al calcolo di tali stime sono descritti in "Appendice"; le variabili necessarie per la stima del numero di casi di infezione in presenza ed in assenza dell'intervento sono riportati in Tab. 1.

Si osservi che tra questi elementi compaiono tre prevalenze di recettivi: PR, PRn e PRs. E' presumibile che sia conosciuto il solo valore di PRs (negli screenati) mentre quello di PR (nel totale degli operatori) è conosciuto solo se è stato effettuato uno studio di prevalenza prima dell'intervento di vaccinazione.

Tabella 1. - *Elementi necessari per la stima del numero di casi di infezione in presenza ed in assenza dell'intervento*

N	popolazione bersaglio costituita da tutti gli operatori ospedalieri
I	tasso annuale di incidenza di infezioni prima dell'intervento
Iint	tasso annuale di incidenza di infezioni durante l'intervento
Δt	durata media della protezione immunitaria: per i soggetti adulti in buone condizioni di salute è stato stimato che la protezione duri 5 anni
$1 - e^{-I\Delta t}$	stima della probabilità di infezione durante Δt [4]
PR	tasso di prevalenza di recettivi nel complesso della popolazione bersaglio
PRn	tasso di prevalenza di recettivi tra i non screenati (Nn)
PRs	tasso di prevalenza di recettivi tra gli screenati (Ns)
A.S.	proporzione di operatori che hanno aderito al controllo sierologico prevaccinale
A.V.	proporzione di operatori che hanno aderito alla vaccinazione (in rapporto ai soggetti risultati recettivi allo screening prevaccinale)
E.T.	efficacia teorica del vaccino: proporzione di soggetti che hanno sviluppato una risposta anticorpale tale da garantire protezione immunitaria (confermando i dati disponibili in letteratura [5] per i soggetti adulti sani l'efficacia teorica stimata dal controllo sierologico di un campione di vaccinati è di 0,97)

E' altrettanto presumibile (e la situazione piemontese conferma tale ipotesi) che PRs assuma un valore più elevato di PRn in quanto gli operatori a conoscenza del loro stato di portatori o di immuni non si sono sottoposti a screening prevaccinale; in altri termini il gruppo degli screenati è selezionato sotto l'aspetto della prevalenza di recettivi.

In tal senso è stato individuato un parametro che pone in relazione la prevalenza di recettivi negli screenati e nei non screenati:

$$PRn = K\ PRs \qquad (1)$$

dove:
K = fattore di moltiplicazione da applicare alla prevalenza di recettivi negli screenati per ottenere quella dei non screenati. Esso assume un valore compreso tra 0 e 1 tanto più vicino all'unità quanto minore è la selezione degli screenati generata dalla conoscenza del loro stato immunitario.

La stima dell'efficacia assoluta è quindi data da:

$$E.A. = N\ PRs\ \{(1 - e^{-I\Delta t})\ [(1 - A.S.)\ K + A.S.] - (1 - e^{-Iint\Delta t})\ [(1 - A.S.)\ K + A.S.\ (1 - A.V.\ E.T.)]\} \qquad (2)$$

e la stima dell'efficacia relativa da:

$$E.R. = 1 - \frac{(1 - A.S.)\,K + A.S.\,(1 - A.V.\,E.T.)}{(1 - A.S.)\,K + A.S.} \cdot \frac{1 - e^{-\lambda_{int}\Delta t}}{1 - e^{-\lambda\Delta t}} \quad (3)$$

Si osservi che sia l'efficacia assoluta che quella relativa hanno due componenti:

- la prima, che tiene conto dell'adesione allo screening e alla vaccinazione e dell'efficacia teorica del vaccino, è una misura degli effetti diretti dell'intervento ovvero del numero di soggetti che ha sviluppato una risposta immunitaria conseguentemente allo stimolo vaccinale;
- la seconda componente, che tiene conto delle probabilità di infezione in presenza ed in assenza di intervento, è una misura degli effetti indiretti; questi sono riferibili per lo più alla campagna di sensibilizzazione ed informazione, operata dalle direzioni sanitarie e dal centro di coordinamento, che dovrebbe aver generato una maggior conoscenza della catena di trasmissione ed una conseguente maggior adozione di misure di protezione. In altri termini gli effetti indiretti sono inquadrabili in una serie di fattori che determinano un minor rischio di contagio tra coloro che non hanno tratto un diretto beneficio dalla vaccinazione.

In assenza di informazioni relative all'incidenza di infezioni prima dell'intervento non è possibile tener conto degli effetti indiretti e l'unica stima effettuabile è quella della minima efficacia assoluta:

$$mE.A. = N\,(1 - e^{-\lambda_{int}\Delta t})\,PRs\;A.S.\;A.V.\;E.T. \quad (4)$$

e relativa:

$$mE.R. = \frac{A.S.\;A.V.\;E.T.}{\{(1 - A.S.)\,K + A.S.\}} \quad (5)$$

il cui significato è quello di una stima del numero (efficacia assoluta) o della proporzione (efficacia relativa) di infezioni evitate per effetto dell'immunizzazione di un certo numero di soggetti.

Soffermando l'attenzione sull'efficacia relativa, ritenuta più interessante in relazione agli obiettivi del presente lavoro, si osservi che:

- per K = 1 (ovvero per PRn = PRs):

$$mE.R.' = A.S.\;A.V.\;E.T. \quad (6)$$

ovvero se l'adesione allo screening non dipendesse dalla conoscenza dello stato di portatore o di immune (e fosse quindi del tutto casuale rispetto alla probabilità di essere recettivo) l'efficacia dipenderebbe esclusivamente dal prodotto delle tre probabilità (condizionali) stimate dalle rispettive proporzioni di aderenti allo screening e alla vaccinazione e di rispondenti al vaccino;

- al contrario per K = 0 (ovvero per PRn = 0):

$$mE.R.'' = A.V.\;E.T. \quad (7)$$

ovvero se l'adesione allo screening dipendesse esclusivamente dalla conoscenza dello stato di portatore o di immune (in modo tale che tutti coloro che si trovano in tale condizione non aderiscano al controllo sierologico) l'efficacia dipenderebbe esclusivamente dalle proporzioni di aderenti alla vaccinazione e di rispondenti al vaccino.

In generale tanto maggiore è "l'effetto selezione" tanto più elevata è l'efficacia relativa;

- l'efficacia relativa, inoltre, non dipende dalla situazione epidemiologica dell'infezione da HBV nella popolazione bersaglio; nella (5), infatti, non compaiono né la prevalenza di recettivi, né l'incidenza di infezioni;
- dei quattro fattori da cui dipende l'efficacia relativa, K ed E.T. possono essere considerati come costanti, mentre A.S. ed A.V. come variabili sulle quali è possibile agire per ottimizzare l'impatto dell'intervento.

Nella Fig. 1 è visualizzata la relazione tra minima efficacia relativa ed adesione allo screening e alla vaccinazione. E' innanzittutto evidente che l'efficacia è tanto più elevata quanto maggiore è l'adesione sia allo screening che alla vaccinazione; con un'adesione globale l'efficacia reale coincide con quella teorica (E.T. = 0,97).

E' altrettanto evidente sia dalla (5) che dal grafico che tra le due variabili che concorrono al calcolo dell'efficacia assume un peso maggiore l'adesione alla vaccinazione; l'incremento di una certa percentuale di soggetti che aderisce alla vaccinazione produce un impatto superiore rispetto all'incremento di un'identica percentuale di soggetti che aderisce allo screening. Tale fenomeno è tanto più evidente quanto maggiore è "l'effetto selezione" sopra descritto, ma si annulla in assenza di tale effetto.

Rapporto costi/efficacia

Il secondo modello elaborato è quello che prevede la stima del costo di ogni infezione evitata:

$$C/ie = \frac{C.C.P.}{E.A.} \quad (8)$$

dove:

C.C.P. = costo complessivo del piano di vaccinazione ottenuto sommando il costo complessivo della campagna

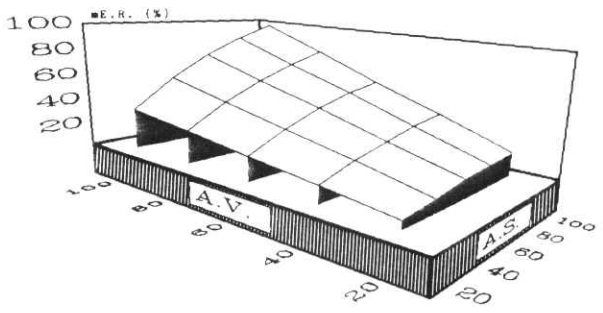


Fig. 1. - Relazione tra minima efficacia relativa (mE.R.) e livello di adesione allo screening (A.S.) e alla vaccinazione (A.V.).

(C.C.C.), il costo complessivo dello screening sierologico (C.C.S.) e il costo complessivo del vaccino (C.C.V.) (Tab. 2);
E.A. = efficacia assoluta già stimata dalla (2). Nel caso in cui non siano disponibili informazioni sull'incidenza di infezioni prima dell'intervento si ricorrerà alla (4); in tal caso il rapporto viene definito massimo costo di ogni infezione evitata (in quanto non tiene conto dei benefici indiretti del piano pur considerando la globalità dei costi):

$$MC/ie = \frac{C.C.C. + C.C.S. + C.C.V}{mE.A.} =$$

$$= \frac{C.U.C. + C.U.S.\ A.S. + C.U.V.\ A.S.\ PRs\ A.V.}{(1 - e^{-IintAt})\ PRs\ A.S.\ A.V.\ E.T.} \qquad (9)$$

Questa misura dipende quindi da un'ampia serie di fattori:
- i costi di organizzazione, delle determinazioni sierologiche e delle dosi di vaccino; in questa fase tali fattori possono essere considerati costanti anche se il passaggio dal vaccino plasmaderivato a quello sintetico consentirà di ridurre sensibilmente il costo delle dosi di vaccino;
- la situazione epidemiologica sulla quale l'intervento ha inciso, ovvero la stima del rischio di infezione e la prevalenza di recettivi tra i soggetti screenati;
- l'adesione allo screening prevaccinale e alla vaccinazione.

Tabella 2. - *Suddivisione del costo complessivo del piano di vaccinazione (C.C.P.)*

C.C.C. =	C.U.C. N
C.U.C.	costo unitario per la campagna di sensibilizzazione e per la gestione, organizzazione e coordinamento delle operazioni di vaccinazione, ottenuto dal rapporto tra la quota del costo complessivo della campagna dedicata a questa categoria a rischio (definito in base al peso che tale gruppo ha sull'intera popolazione bersaglio cui è stata rivolta la vaccinazione) ed il numero di operatori ospedalieri
C.C.S. =	C.U.S. A.S. N
C.U.S.	costo unitario dell'accertamento sierologico prevaccinale. Lo screening sierologico ha previsto la determinazione di 3 markers di infezione: antiHBs, antiHBe e HBsAg. Per la stima dei costi non sono state considerate le spese vive del materiale utilizzato per i prelievi (siringhe, provette, cotone, ecc.) poiché ritenute marginali, ma solo quelle relative ai kits diagnostici
C.C.V. =	C.U.V. A.S. PRs A.V. N
C.U.V.	costo unitario di un ciclo vaccinale. I prodotti utilizzati erano HB-VAX e HEVAC-B caratterizzati da protocolli e costi diversi. Dal momento che, in base alle raccomandazioni del Ministero, i due prodotti sono stati distribuiti al 50%, il costo considerato è la media del costo dei due prodotti (più IVA al 9%)

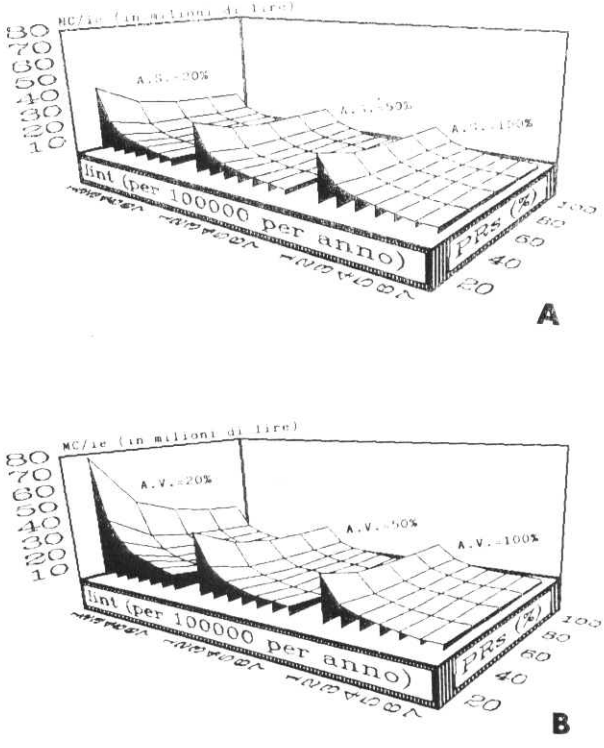


Fig. 2. - Relazione tra stima del massimo costo per infezione evitata (MC/ie) e incidenza di infezioni (I), prevalenza di recettivi (PR) e adesione allo screening (A.S.) (A) e alla vaccinazione (A.V.) (B).

Nella Fig. 2 è visualizzata la relazione tra massimo costo di ogni infezione evitata e questi due ultimi gruppi di fattori. E' evidente che l'ottimizzazione dei costi si ottiene non solo agendo sull'adesione (come nel caso dell'efficacia) ma anche operando in situazioni con elevata prevalenza di recettivi ed alto rischio di infezioni. Questa ultima variabile sembra la più importante nel condizionare la misura in esame. L'interpretazione è agevole: a parità di altre condizioni, aumentando la velocità di insorgenza di infezioni il costo dell'intervento non si modifica ma contemporaneamente aumenta il numero di infezioni evitate. Per quanto riguarda le altre variabili è da tenere presente che un aumento della prevalenza di recettivi o di adesione, comporta sia una lievitazione dei costi, sia un maggior numero di infezioni evitate; il bilancio è comunque a favore dei benefici anche se in misura minore rispetto all'effetto dell'incidenza.

Applicazione dei modelli alla situazione piemontese

La particolare attenzione posta nella pianificazione e gestione del sistema informativo durante l'attuazione del piano di vaccinazione in Piemonte [6], ha consentito di fornire un'espressione quantitativa ai diversi eventi e di stimare quindi le probabilità di passaggio da un evento a quello successivo. In Tab. 3 sono indicati i valori assun-

Tabella 3. - *Valori assunti dalle variabili necessarie per la stima dell'efficacia e del rapporto costi/efficacia dell'intervento di vaccinazione nella Regione Piemonte*

N	27.897 operatori
I	?
Iint	0,0180/anno
Δt	5 anni
PRs	0,7865
K	0,5010
A.S.	0,6573
A.V.	0,5624
E.T.	0,9700
C.U.C.	Lit 7.634
C.U.S.*	Lit 17.307,0
C.U.S.'*	Lit 10.895,6
C.U.V.	Lit 132.953,0

* Il costo unitario dell'accertamento sierologico prevaccinale è stato stimato considerando la determinazione contemporanea dei tre markers di infezione (C.U.S.) e la loro determinazione sequenziale (C.U.S.') secondo la seguente procedura: prima antiHBs per tutti, poi HBsAg per i negativi ed antiHBc per i positivi.

ti dagli elementi necessari alla stima dell'efficacia e del rapporto costi/efficacia.

Si osservi che:

- non è disponibile una stima attendibile dell'incidenza di infezioni prima dell'intervento con la conseguenza che non è stato possibile effettuare una valutazione degli effetti indiretti dell'intervento stesso;
- il fattore moltiplicativo (K) della prevalenza di recettivi negli screenati (PRs) per ottenere quella dei non screenati (PRn), assume un valore di circa 0,5; questo vuol dire che, a conferma di quanto era stato ipotizzato, la mancata adesione allo screening prevaccinale riconosce come principale motivo la conoscenza dello stato di portatore o di immune;
- poco più della metà degli operatori ha aderito al piano;
- la stima dei costi dello screening è stata effettuata considerando due procedure: quella che prevede la determinazione contemporanea dei tre markers di infezione (C.U.S.) e quella, ovviamente più vantaggiosa, che ne prevede la determinazione sequenziale (C.U.S.').

Nel complesso degli operatori è stato stimato che per il solo effetto dell'immunizzazione sono state evitate nel corso di 5 anni circa 677 infezioni (mE.A. = 677,15) pari al 43% delle infezioni che sarebbero insorte in assenza dell'intervento (mE.R. = 43,25%). Inoltre ogni infezione evitata ha un costo di Lit 2.376.000 (MC/ie) nel caso in cui lo screening sierologico venga effettuato mediante determinazione contemporanea dei tre markers di infezione e di Lit 2.202.000 (MC/ie') nel caso di determinazione sequenziale. La differenza minima tra i due costi è attribuibile al fatto che le determinazioni sierologiche hanno una spesa trascurabile rispetto a quella delle dosi di vaccino.

Particolarmente interessante risulta la distribuzione dell'efficacia e del rapporto costi/efficacia in gruppi di reparti aggregati in base al livello di rischio di infezione da HBV; dalla Tab. 4 emerge che passando dai reparti a basso rischio (medicina e assimilati) a quelli caratterizzati da rischio elevato (nefrologia e dialisi, odontoiatria e malattie infettive) aumenta l'efficacia relativa e, soprattutto, diminuisce il costo di ogni infezione evitata. L'interpretazione di tale risultato è agevole: i sanitari che operano nei reparti a maggior rischio hanno aderito maggiormente sia allo screening prevaccinale che al ciclo di vaccinazione [7] contribuendo ad ottimizzare l'efficacia e l'efficienza dell'intervento ad essi rivolto. L'incidenza di infezioni inoltre, ovviamente più elevata in tali reparti, spiega il minor costo di ogni infezione evitata.

Conclusioni

Scopo della presente nota è quello di elaborare, proporre ed applicare alla situazione piemontese, due semplici modelli matematici che consentano di valutare l'efficacia ed il rapporto costi/efficacia di un programma di vaccinazione anti-epatite B negli operatori ospedalieri.

Sulla base dei valori assunti da una serie di variabili (efficacia teorica del vaccino, adesione allo screening prevaccinale e al ciclo di vaccinazione, incidenza di infezioni, prevalenza di recettivi e costo dell'organizzazione, degli accertamenti sierologici e delle dosi di vaccino) opportunamente inserite in due modelli deterministici, è emerso (relativamente al programma triennale di vaccinazione attuato nella Regione Piemonte appena concluso) che sono state evitate circa 677 infezioni (pari al 43% delle infezioni che sarebbero insorte in assenza dell'intervento) e che ogni infezione evitata è costata poco più di due milioni di lire.

E' necessaria un'estrema cautela nell'interpretazione di tali risultati legati al significato dei modelli proposti.

L'impatto del programma di vaccinazione è stato misurato considerando esclusivamente la protezione immunitaria fornita agli operatori che hanno aderito all'intervento; non sono stati misurati, però, altri effetti quali

Tabella 4. - *Stima della minima efficacia relativa (mE.R.) e del massimo costo per infezione evitata (MC/ie) in gruppi di reparti aggregati in base al rischio di infezione da HBV*

Gruppi di reparti	mE.R. (%)	MC/ie (Lit)
Basso rischio	37,67	5.789.789
Rischio intermedio	51,55	1.809.613
Rischio elevato	62,38	701.229
Totale	43,25	2.371.795

quelli derivanti da una maggior conoscenza dei meccanismi di trasmissione da parte degli operatori e, soprattutto, quelli conseguenti alla prevenzione della trasmissione stessa da una sorgente di infezione ad un soggetto recettivo. In altri termini ogni operatore che ha sviluppato una risposta immunitaria conseguente allo stimolo antigenico del vaccino, non svilupperà un'infezione (acuta o cronica) almeno per un certo periodo di tempo, e non trasmetterà quindi l'infezione ad altri componenti della comunità. La misura dei "casi secondari" di infezioni evitate è però condizionata dalla necessità di disporre di una serie di informazioni sull'epidemiologia dell'infezione (probabilità di "contatto adeguato" tra un infetto ed un recettivo, probabilità che tale contatto determini l'infezione del recettivo, ecc.) ancora oggi carenti e poco attendibili.

Le stime effettuate sono quindi conservative: l'impatto dell'intervento in realtà ha permesso di evitare un maggior numero di infezioni, e ad un costo inferiore, rispetto a quanto riferito. E' questo il motivo per cui non si tenterà di quantificare il rapporto costi/benefici teoricamente agevole: considerando infatti che si verifica un caso di malattia ogni 9 infezioni asintomatiche si può stimare che ogni caso di malattia evitata sia costata circa venti milioni di lire; tale spesa è inferiore a quella derivante dalle cure di un soggetto che contrae l'epatite in forma sintomatica?

D'altro canto ci si chiede se sia davvero importante ottenere una stima attendibile dell'efficacia e dell'efficienza in questa fase in cui la scelta dei gruppi da sottoporre a vaccinazione è già stata effettuata; è forse più importante analizzare il ruolo di alcuni fattori nel condizionare l'impatto della vaccinazione nell'ambito di ogni gruppo al fine di acquisire informazioni tese all'ottimizzazione dell'intervento.

E' proprio questo il significato dei modelli proposti.

Nel caso piemontese è emerso che la scelta di proporre la vaccinazione a tutti gli operatori ospedalieri (indipendentemente dal rischio di infezione) e la scarsa adesione degli operatori stessi al piano, ha condizionato negativamente l'impatto sanitario ed economico dei primi tre anni di intervento vaccinale.

Per quanto riguarda il primo di questi fattori (rischio di infezione) non sembra proponibile l'intervento nei soli reparti ad alto rischio, sia perché sarebbe difficile giustificare la discriminazione sia perché con un intervento esteso a tutto il personale si ottiene la copertura immunitaria di un segmento più ampio della popolazione con gli innegabili benefici conseguenti.

Al contrario è possibile, ed auspicabile, una maggior adesione degli operatori al piano di vaccinazione, risultato questo conseguibile mediante una più capillare ed attenta campagna di sensibilizzazione da parte dei centri di coordinamento.

L'indagine è stata eseguita con il finanziamento 03273/01, contributo CNR 81.01797.04 alla Cattedra di Statistica Sanitaria, Università degli Studi "La Sapienza", Roma (Prof. S. Favilli).

Ricevuto il 15 settembre 1988.
Accettato il 6 febbraio 1989.

BIBLIOGRAFIA

1. CVJETANOVIC, B., DELIMAR, N., KOSICEK, M., LIKAR, M. & SPOLIARIC, B. 1984. Epidemiologic model of hepatitis B. *Ann. Acad. Med.* **13**: 2-8.

2. PASQUINI, P., DELIMAR, N., KOSICEK, M., DE BLASIO, R., RASCHETTI, R. & CVJETANOVIC, B. 1987. Impact of hepatitis B immunization strategies on infection rates in Italy: a deterministic computer simulation. *Eur. J. Epidemiol.* **3**(1): 19-24.

3. PASQUINI, P., KAHN, H.A., PILEGGI, D., MENICHELLA, D., MADDALUNO, R., PERRONI, L., PANA', A. & GUZZANTI, E. 1983. Hepatitis B in two italian general hospitals. *Boll. Ist. Sieroter. Milan.* **62**(4): 308-316.

4. KLEINBAUM, D.G., KUPPER, L.L. & MORGENSTERN, H. 1982. *Epidemiologic Research.* Van Nostrand Reinhold Company, New York.

5. JUST, M., BERGER, R. & JUST, V. 1987. Reactogenicity and immunogenicity of a ricombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma-derived vaccine in young adults. *Postgrad. Med. J.* **63**(2): 121-123.

6. GARELLA, D., RUSSO, R., CORRAO, G., ZOTTI, C. & MOIRAGHI RUGGENINI, A. 1987. Sistema informativo utilizzato per l'attuazione del piano di vaccinazione antiHBV nella Regione Piemonte. In: *Atti del 28. Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia* Torino, 3-6 giugno. (in stampa).

7. CORRAO, G., CALLERI, M., CARLE, F., RUSSO, R. & MOIRAGHI RUGGENINI, A. 1988. Adesione degli operatori ospedalieri del Piemonte al programma di vaccinazione antiepatite B. *L'Ospedale* **11-12**: 235-241.

APPENDICE

L'efficacia assoluta è stimata da:

$$E.A. = C.I. - C.I.int \qquad (A.1)$$

e l'efficacia relativa da:

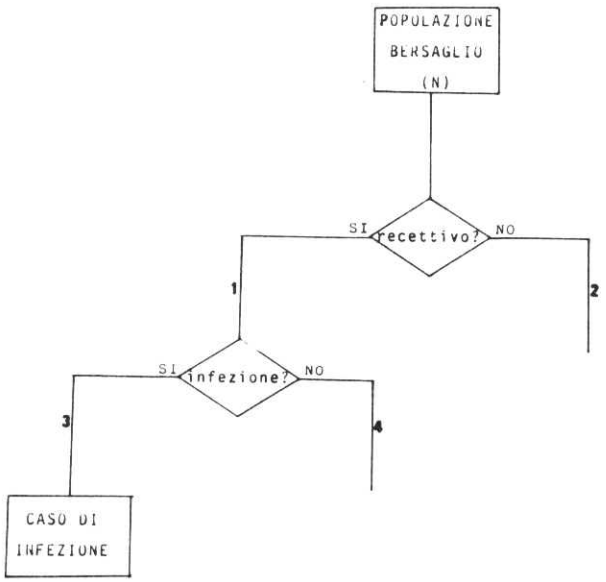
$$E.R. = \frac{C.I. - C.I.int}{C.I.} = 1 - \frac{C.I.int}{C.I.} \qquad (A.2)$$

C.I. stima del numero di casi di infezione che si sarebbero verificati in assenza dell'intervento

C.I.int stima del numero di casi di infezione verificatisi durante l'intervento.

A.I. Calcolo della stima di C.I.

Il diagramma di flusso e la tabella seguenti rappresentano le probabilità degli eventi che dallo stato di recettività all'infezione conducono al verificarsi dell'infezione stessa in assenza dell'intervento di vaccinazione.



1 = PR
2 = 1 - PR
3 = $1 - e^{-I\Delta t}$
4 = $e^{-I\Delta t}$

$$PR = \frac{PRn\,Nn + PRs\,Ns}{N}$$

essendo Nn = {N (1 - A.S.)}
Ns = (N A.S.)
e PRn = KPRs :

$$PR = PRs\,\{K\,(1 - A.S.) + A.S.\} \qquad (A.3)$$

La stima del numero di casi di infezione in assenza dell'intervento sarà quindi data da:

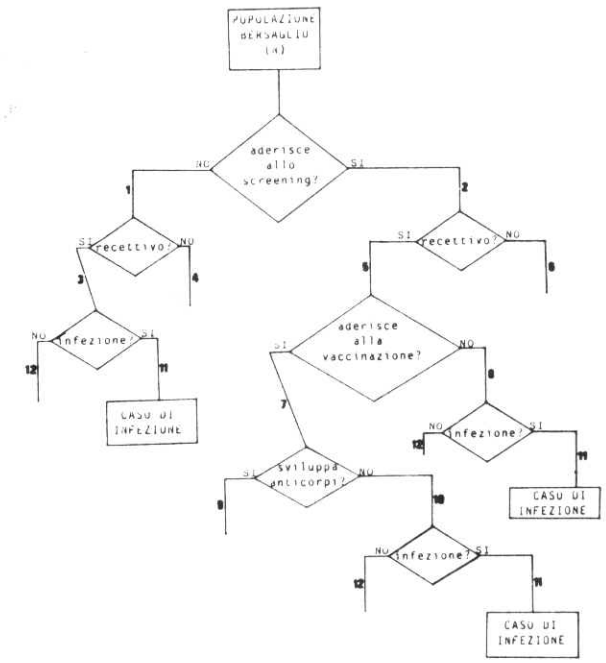
$$C.I. = N\,(1 - e^{-I\Delta t})\,PR \qquad (A.4)$$

sostituendo la (A.3):

$$C.I. = N\,(1 - e^{-I\Delta t})\,PRs\,\{(1 - A.S.)\,K + A.S.\} \qquad (A.5)$$

A.II. Calcolo della stima di C.I.int

Il diagramma di flusso e la tabella seguenti rappresentano le probabilità di infezione durante l'intervento di vaccinazione:



1	= 1 - A.S.	7	= A.V.
2	= A.S.	8	= 1 - A.V.
3	= PRn	9	= E.T.
4	= 1 - PRn	10	= 1 - E.T.
5	= PRs	11	= $1 - e^{-I_{int}\Delta t}$
6	= 1 - PRs	12	= $e^{-I_{int}\Delta t}$

I casi di infezione possono verificarsi in tre circostanze:
- operatori recettivi che non aderiscono allo screening prevaccinale:

$$N\,(1 - A.S.)\,PRn\,(1 - e^{-I_{int}\Delta t}) \qquad (A.6)$$

- operatori recettivi che aderiscono allo screening prevaccinale ma che non si sottopongono al ciclo di vaccinazione:

$$N\,A.S.\,PRs\,(1 - A.V.)\,(1 - e^{-I_{int}\Delta t}) \qquad (A.7)$$

- operatori recettivi che pur aderendo sia allo screening che alla vaccinazione non sviluppano un titolo anticorpale sufficiente da garantire protezione immunitaria:

$$N\,A.S.\,PRs\,A.V.\,(1 - E.T.)\,(1 - e^{-I_{int}\Delta t}) \qquad (A.8)$$

Essendo i tre eventi tra loro indipendenti:

$$C.I.int = N\,(1 - e^{-I_{int}\Delta t})$$
$$\{(1 - A.S.)\,PRn + A.S.\,PRs\,(1 - A.V.) + A.S.\,PRs\,A.V.\,(1 - - E.T.)\} \qquad (A.9)$$

sostituendo la A.3 e semplificando:

$$C.I.int = N\,(1 - e^{-I_{int}\Delta t})\,PRs$$
$$\{(1 - A.S.)\,K + A.S.\,(1 - A.V.\,E.T.)\} \qquad (A.10)$$

Sostituendo la A.10 e la A.5 rispettivamente nella A.1 e nella A.2 si ricavano facilmente l'efficacia assoluta (2) e l'efficacia relativa (3).