

## ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД НА ЕФИКАСНОСТТА, БЕЗОПАСНОСТТА И ИКОНОМИЧЕСКИТЕ ПОЛЗИ ОТ РОТАВИРУСНИТЕ ВАКСИНИ

М. Манова и Г. Петрова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

## A REVIEW OF LITERATURE ON EFFICACY, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF ROTAVIRUS VACCINES

M. Manova and G. Petrova

Pharmaceutical Faculty, Medical University – Sofia

**Резюме.** Целта е да обобщят публикуваните проучвания за ефикасността, безопасността и стойността ефективност на ваксините против ротавирусни инфекции. Проведено е проучване на базите-данни с медицинска литература PubMed и Scopus с ключови думи ротавирусни ваксини, ефикасност, безопасност, стойностна ефективност. Подбрани са 6 мащабни рандомизирани клинични проучвания в реалната практика за ефикасността и безопасността на ваксините и 9 фармакоикономически проучвания. Проучванията оформят заключението, че ваксинациите против ротавирус са ефикасни, безопасни и стойностно ефективни за обществото и носят икономически ползи за системите на здравеопазване. В България не са провеждани фармакоикономически анализи на ротавирусните ваксини, но данните от световната литература предполагат, че ваксинациите ще бъдат ефикасни, с приемливо ниво на безопасност и стойностно ефективни.

**Ключови думи:** ротавирусни инфекции, ваксинация, ефикасност, безопасност

**Summary.** The goal of the current work was to summarize published studies on the efficacy, safety and cost-effectiveness of the vaccines against rotavirus infections. We searched the data bases with medical literature PubMed and Scopus with key words rotavirus vaccines, efficacy, safety and cost-effectiveness. Six multicenter, randomized, real life clinical studies were selected for the vaccines safety, efficacy and 9 studies for their cost-effectiveness. The studies show that the vaccines are effective, safe and cost-effective for the society and benefit the health care systems. No Bulgarian pharmacoeconomic analysis of the vaccines is present, but literature evidences suppose that the vaccines will be also effective with acceptable level of safety and cost-effective for the Bulgarian population.

**Key words:** Rotavirus infections, vaccination, efficacy, safety

### ВЪВЕДЕНИЕ

Ваксинациите като профилактични мерки, които носят икономически и социални ползи на обществото, са описани в редица проучвания [1]. Рентабилността на ваксинациите зависи от множество фактори като различия в риска, честота на смъртността, епидемичен/пандемичен потенциал, финансово-икономически ефект, социално неравенство в обществото, липса на алтернативно лечение или профилактика, както и тежест на симптомите [2].

Най-честата причина за тежка диария при бебета и малки деца е ротавирусният гастроентерит (RVGE), който се свързва със значителна заболяемост, използване на

здравни ресурси, както и с увеличаване на преките и непреките разходи в здравеопазването и обществото [3]. Ротавирусната инфекция е една от водещите причини за тежък гастроентерит при децата в световен мащаб, която води до 25 млн. амбулаторни посещения, 2 млн. хоспитализации и 440 000 смъртни случая при деца на възраст под 5 години [4, 5]. Почти всички деца се заразяват най-малко веднъж преди навършване на 5-годишна възраст, като първият епизод на диарията обикновено протича най-тежко и може да доведе до животозастрашаваща дехидратация [6, 7].

В индустриализираните страни острият ротавирусен гастроентерит рядко води до

смърт, но заболяемостта е значителна (ротавирусната инфекция е причина за 50% от хоспитализациите от остър гастроентерит при деца на възраст под 5 години в Австралия) [8]. Във Великобритания броят на децата на възраст под 5 години, които се хоспитализират за остър ротавирусен гастроентерит, е около 17 000 годишно, или 5.2 на 1000 деца. В другите развити държави се отчитат подобни нива; 7.5 на хиляда в Австралия и 3 на 1000 в Европейския съюз [9], като в Европа по данни на СЗО, ротавирусните инфекции водят до повече от 146 000 хоспитализации годишно при деца до 5-годишна възраст [10]. Всяка година в индустриализираните страни, остър гастроентерит, причинен от ротавирусни инфекции, е отговорен за около 223 000 хоспитализации и за 1,8 млн. амбулаторни посещения и 7,1 млн. случая на домашно лечение [4].

Лечението на острия ротавирусен гастроентерит е фокусирано върху превенция на дехидратацията, като перорална рехидратираща терапия. Ваксинацията е единственият начин за предпазване от болестта.

Понастоящем са регистрирани две перорални ротавирусни ваксини (Rotarix и RotaTeq) за предотвратяване на ротавирусен гастроентерит при бебета и деца. Rotarix е жива, моновалентна, атенюирана ваксина, която се приема в две дози (един курс) обикновено на 2- и 4-месечна възраст. RotaTeq е жива, петвалентна ваксина, която се приема в 3 дози (един курс) – съответно на 2-, 4- и 6-месечна възраст [11, 12].

Цел на разработката е да се обобщят публикуваните проучвания за ефикасността, безопасността и стойността ефективност на ваксините против ротавирусни инфекции.

#### **МЕТОДИКА**

Проведено е проучване на базите данни с медицинска литература PubMed и Scopus с ключови думи ротавирусни ваксини, ефи-

касност, безопасност, стойностна ефективност. Подбрани са 6 мащабни рандомизирани клинични проучвания в реалната практика за ефикасността и безопасността на ваксините и 9 фармакоикономически проучвания.

#### **ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА ЕФИКАСНОСТТА И БЕЗОПАСНОСТТА**

На табл. 1 са представени в резюме основните изводи от мащабни проучвания с ротавирусни ваксини.

Публикуван е също и систематичен обзор за оценка на ваксинацията за превенция на острия ротавирусен гастроентерит [13]. Включени са тридесет и четири изпитвания с общо 175 944 участници, които оценяват Rotarix (26 проучвания с 99 841 участници) и RotaTeq (осем изследвания с 76 103 участници). Всички изследвания сравняват ваксинацията спрямо плацебо и нито едно от проучванията не е директно сравнение на ротавирусните ваксини. В сравнение с плацебо, Rotarix и RotaTeq са ефективни за намаляване на ротавирусната диария (тежки случаи и всякакви случаи). И двете ваксини намаляват всички случаи на диария (тежки случаи) и хоспитализации, причинени от ротавирусна диария.

Още едно проучване разглежда ефикасността на ваксинацията с ротавирусна ваксина [17], чрез методологията случай-контрола. При него се измерва ефективността на 2 дози моновалентна и 3 дози петвалентна ваксина за ограничаване на посещенията в спешни отделения и хоспитализации. Включени са 165 ротавирусни случая и 428 ротавирус-отрицателни контроли. Ефективността на моновалентната ваксина е 91% (80-95% при 95% CI), а ефективността на петвалентната ваксина – 92% (75-97% при 95% CI) при деца на възраст  $\geq 8$  месеца. Ефективността на моновалентната ваксина се запазва при деца на възраст от 12 до 23 месеца (91%; 75-96 при 95% CI).

Таблица 1. Резюме на основните изводи от мащабни проучвания на ротавирусната ваксинация

Ваксина	Изследвана популация	Защита срещу тежък ротавирусен гастроентерит	Защита срещу ротавирусен гастроентерит от всякаква тежест	Намаляване на процента хоспитализации вследствие на ротавирусен гастроентерит	Намаляване на процента хоспитализации вследствие на гастроентерит от всякакъв причинител
Rotarix [14]	63 225 здрави кърмачета от Латинска Америка и Финландия	85% (от 95% CI 72% до 92%) от 2 седмици след втората доза до 1-годишна възраст	Няма данни	85% (от 95% CI 70% до 94%) от 2 седмици след втората доза до 1-годишна възраст	42% (от 95% CI 29% до 53%) от 2 седмици след втората доза до 1-годишна възраст
Rotarix [15]	3994 здрави кърмачета от Европа	96% (от 90% до 99% при 95% CI) през първия период за проследяване на ефикасността (първи ротавирусен сезон)	87% (от 80% до 92% при 95% CI) през първия период за проследяване на ефикасността (първи ротавирусен сезон)	100% (от 82% до 100% при 95% CI) през първия период за проследяване на ефикасността	Няма данни
RotaTeq [16]	68 038 здрави кърмачета от 11 страни, включително САЩ и Финландия	98%* (от 88% до 100% при 95% CI) от 2 седмици след доза 3 през първия пълен ротавирусен сезон	74%* (от 67% до 80% при 95% CI) от 2 седмици след доза 3 през първия пълен ротавирусен сезон	96%** (от 91% до 98% при 95% CI) от 2 седмици след доза 3 за до 2 години	59% (от 52% до 65% при 95% CI) от 2 седмици след доза 3 за до 2 години

\*Ефикасността на Rotateq [15] е оценена при подгрупа от 5673 кърмачета от САЩ и Финландия с/у ротавирусен гастроентерит, причинен само от серотипове G1, G2, G3 и G4

\*\*Ефектът на Rotateq [15] в/у хоспитализациите, вследствие на ротавирусен гастроентерит е оценен с/у ротавирусен гастроентерит, причинен само от серотипове G1, G2, G3 и G4.

По отношение на намалението в броя на хоспитализациите след ваксиниране с ротавирусна ваксина, резултатите от проучване, проведено в 12 педиатрични болници в Белгия, показват, че броят на хоспитализираните деца под 5 години с положителна за ротавирус фекална проба намалява от 881 средно в периода преди ваксинацията до 368 през първата година след ваксинацията и 199 през втората година след ваксинацията. При деца на възраст 2 до 24 месеца процентът намаление е 65 (62-69%CI) през първата и 80 (77-83%CI) през втората година след ваксинацията, в сравнение с периода преди ваксинацията [18].

Между 2006 и 2010 г. 27 държави въвеждат ротавирусна ваксинация в имунизационните си програми, което подобрява значително протичането на тежкия ротавирусен гастроентерит при ваксинирани и неваксинирани деца [19].

През 2006 г. в САЩ се препоръчва за рутинно приложение при кърмачета петва-

лентната ротавирусна ваксина, а 2 години по-късно – през 2008 г., и моновалентната [20]. Установява се, че ротавирусната ваксинация освен директен ефект върху честотата на положителни проби за ротавируси, епидемиологията на ротавирусното заболяване и хоспитализациите при малките деца, има и индиректен ефект върху хоспитализациите поради ротавирусни инфекции при по-големи деца и дори възрастни [21, 22].

При въвеждането на ваксинация с петвалентна ваксина във Финландия през 2009 г. резултатите показват 93,8% ефективност при намаление на хоспитализациите и спешните посещения, дължащи се на ротавирусен гастроентерит, както и намаление с 62,4% на хоспитализациите и спешните посещения, дължащи се на гастроентерит от всякакъв причинител [23].

Както Rotarix, така и RotaTeq се понасят добре според данните от клиничните проучвания. По данни на голям метаанализ от 2012 г., включващ 41 клинични изследвания

с над 185 000 бебета, не се установяват разлики в докладваните нежелани събития при ваксинираните с ротавирусна ваксина в сравнение с плацебо (*Soares-WeiserK, Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use, (Review) 2012*).

И двете ротавирусни ваксини се свързват с ниска честота на инвагинация, оценена от специалистите на СЗО средно на 1 до 2 случая на 100 000 ваксинирани деца. (*WHO Position paper on rotavirus vaccines – Weekly epidemiological record, No. 5, 1<sup>st</sup> Feb. 2013*). Проучване, разглеждащо докладваните случаи на инвагинация в системата Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) в САЩ, показва, че съществува леко повишен риск от инвагинация от 3-ия до 6-ия ден след прилагането на първата доза от ваксината [24]. Проучването на Oberle и сътр. не отчита повишен риск за инвагинация след ваксинация, но независимо от това, анализите на подгрупите показват, че при кърмачета на възраст 4-6 месеца може да има повишен риск от развитие на инвагинация от 1 до 7 дни след приема на първата доза от ваксината [25].

При група новородени от 3 плацебо-контролирани клинични изпитвания (6130 ваксинирани с RotaTeq и 5560, получили плацебо) RotaTeq е оценен за нежелани реакции до 42-ия ден след ваксинирането със или без съпровождащо приложение на други прилагани на кърмачета ваксини. Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани по-често при ваксинираните отколкото при тези на плацебо, са били повишена температура (20,9%), диария (17,6%) и повръщане (10,1%) (по КХП на RotaTeq).

#### **ПУБЛИКУВАНИ ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ ПРОУЧВАНИЯ**

Проведено е проучване, оценяващо полезността при различни по сериозност случаи на остър ротавирусен гастроентерит при деца на възраст до 5 години в Обединеното кралство [26]. Резултатите показват,

че острият ротавирусен гастроентерит значително понижава качеството на живот при деца на възраст до 5 години, като оценката се прави от медицински специалисти. Това проучване предоставя оценка на полезността, която се използва за икономическите анализи.

Проучването на Standaert и сътр. изчислява финансовата тежест на ротавирусните заболявания в четири държави от ЕС (Белгия, Франция, Холандия и Обединеното кралство). Изчислени са преките медицински разходи на здравните власти и непреките разходи, които се поемат от обществото, родителите и работодателите [27]. Преките разходи, съобразени с покупателната сила на населението, представени като цена за година експозиция на дете под 5 години, са най-високи във Франция (€ 12,26) и Белгия (€ 11,80) в сравнение с Холандия (€ 8,13) и Обединеното кралство (€ 7,67). Непреките разходи, съобразени с покупателната сила на населението, са най-високи в Обединеното кралство (€ 15,47) и Холандия (€ 15,33) в сравнение с Франция (€ 11,31) и Белгия (€ 10,24). В Европа разходите за терапия на ротавирусни инфекции са съществени, поради което медицинските и икономическите ползи от ваксинацията следва да се считат като механизъм за намаляване на медицинската и финансовата тежест, свързана с остър ротавирусен гастроентерит.

Проучването на Goossens и сътр. оценява стойностната ефективност и полезността на масова ваксинация на деца от 0 до 4 години с Rotarix в Холандия [28]. Използван е марковски модел, включващ данни за честотата, използването на ресурсите и разходите (за посещение при общопрактикуващ лекар, хоспитализация, загуба на производителност и разходи на домакинството) при сравнение на ваксинацията с конвенционалното лечение от гледна точка на обществото. При разходи за ваксинация, вариращи от € 90 до € 110 на дете, съотношението разход/ползност варира от € 21 900 до € 35 076 за придобита качествена година живот (QALY). Според из-

водите на авторите масовата ваксинация с Rotarix е приемлива от икономическа гледна точка и от гледна точка на заплащаната институция в здравеопазването.

Проучването на Martin и сътр. оценява стойностната ефективност на ваксинацията с Rotarix в Обединеното кралство [29]. Разработен е марков модел за сравнение на разходите и резултатите от ваксинацията спрямо неваксинация при хипотетична кохорта деца, с проследяване през целия живот, от гледна точка на обществото и на National Health Service (NHS). Моделът разглежда очакваните разходи, качеството на живот, QALY, загубени в резултат на смърт, хоспитализация, консултации с общопрактикуващ лекар, за ротавирусна инфекция при деца на възраст до 5 години. Загубата на работно време и пътните разходи на родителите също са включени в разходите. Съотношението разход/полза от ваксинация в сравнение с неваксинация £ 23 298/QALY от перспективата на националната здравна служба и £11 459/QALY от гледна точка на обществото е приемливо. Това прави добавянето на Rotarix към ваксинационния календар в Обединеното кралство икономически ефективно при праг на рентабилност £20 000-30 000 за QALY.

Проучването на Standaert и сътр. [30] оценява стойностната ефективност на ваксинацията с Rotarix във Франция. Разработен е марков модел за сравнение на разходите и резултатите от ротавирусна ваксинация на деца на възраст до 5 години във Франция. Разходите и резултатите са оценени от гледна точка на обществото и са включени преките медицински разходи. Непреките разходи не са включени в базовия анализ. Ваксинирането с Rotarix води до инкрементален разход € 44 583 за придобитата QALY при цена за обществените фондове от € 57 до € 75 на доза ваксина. Унивариантен анализ на чувствителността показва, че параметрите с най-голямо влияние върху резултатите са вероятността за тежка диария, медицинската помощ и спеш-

ните посещения. Резултатите показват, че здравна стратегия за ваксиниране с Rotarix ще бъде икономически ефективна във Франция от гледна точка на обществото.

Публикувано е проучване, проведено в САЩ през 2006 г., което проследява кохорта деца на възраст до 5 години. Резултатите показват, че ротавирусната ваксинация с RotaTeq води до 255 000 по-малко посещения при лекар, 137 000 по-малко спешни визити, 44 000 по-малко хоспитализации и 13 по-малко смъртни случая. Общо, спестените разходи са 515 млн. щ. долара от гледна точка на здравната система и 216 млн. щ. долара от обществена гледна точка [31]. Такъв анализ е проведен и през 2008 г. за Rotarix. Наблюдават се сходни резултати по отношение на стойностната ефективност [32].

Проучване, проведено в Канада, оценява стойностната ефективност на двете ротавирусни ваксини от гледна точка на обществото. Резултатите показват, че включването на ротавирусна ваксинация в имунизационната схема е стойностно ефективно, сравнено с неваксинирането [33].

Датският национален съвет по здравеопазването смята ротавирусната ваксинация за рентабилна за датското население, като се очаква да се предотвратят около 30 000 случая на остри гастроентерити, 9000 лекарски консултации и 1100 хоспитализации за година [34]. Международните указания на Световната здравна организация препоръчват универсална ваксинация на бебета и деца срещу ротавирус. Косвените сравнения на анализите показват, че ваксинацията срещу ротавирус е стойностно ефективна, при условие че всяка ваксина е сравнена с неваксинация, като резултатите са чувствителни по отношение на цените на ваксините [3].

Австрия е първата страна в Европа, която прилага обща програма за масова ваксинация срещу ротавирусен гастроентерит за всички бебета в цялата страна. Епидемиологичните данни от система за наблюдение,

базирана в болниците, показват, че честотата на деца, хоспитализирани с ротавирусен гастроентерит е намаляла през 2009 г. спрямо 2008 г. и в сравнение с периода 2001-2005 г. преди въвеждане на ваксинацията. Намаляване на хоспитализациите от ротавирусен гастроентерит се наблюдава при деца от всички възрастови групи, дори и при тези, които не са ваксинирани, което предполага колективен имунитет, предизвикан от универсалната масова ваксинация [37].

### ОБСЪЖДАНЕ

Проведените проучвания на резултатите от ваксинациите против ротавируси обхващат над 500 000 деца от различни раси и при всички ефикасността на ваксините е средно 90%, с вариации според тежестта на инфекцията. Най-висока е ефикасността срещу тежък вирусен гастроентерит, следвана от ефикасността срещу всякакъв вирусен гастроентерит. Профилът на безопасност е добър и се характеризира с ниски по своята честота и леки нежелани реакции.

Основна, важна за обществото последица е намалението на хоспитализациите от инфекции, причинени от всякакъв ротавирусен ентерит и от тежък ротавирусен гастроентерит от всякакъв причинител.

Икономическото значение на тези социални последици е в спестяване на разходите за обществото и повишаване на качеството на живот на имунизираните деца. Всички фармакоикономически анализи, независимо от използваната методика за оценка, достигат до заключението, че ваксинацията срещу ротавируси е стойностно ефективна за системите за здравеопазване, за които е извършен анализът. Съотношението разход/ефективност е под приетите прагове на рентабилност за здравните системи на Австрия, Белгия, Великобритания, Франция, Холандия, САЩ, Индия, Виетнам и др.

Важно значение имат също така и данните за вероятен колективен имунен отговор, което повишава ползите за обществото от имунизациите против ротавирусни инфекции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията оформят заключението, че ваксинациите против ротавируси са ефикасни, безопасни и стойностно ефективни за обществото и носят икономически ползи за системите на здравеопазване.

В България не са провеждани фармакоикономически анализи на ротавирусните ваксини, но данните от световната литература предполагат, че ваксинациите ще бъдат ефикасни, с приемливо ниво на безопасност и стойностно ефективни.

### Библиография

1. Paladino, et al. Direct costs in patients hospitalised with community-acquired pneumonia in the US. – *Pharmacoeconomics*, **25**, 2007, 677-683.
2. WHO. Weekly epidemiological record. **83**, 2008, 1-16.
3. Plosker, G. L. Rotavirus vaccine RIX4414 (Rotarix™): a pharmacoeconomic review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in developed countries. – *Pharmacoeconomics*, **29**, 2011, № 5, 439-454.
4. Parashar, U. D. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. – *Emerg. Infect. Dis.*, **9**, 2003, № 5, 565-572.
5. Parashar, U. D. et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. – *Emerg. Infect. Dis.*, **12**, 2006, № 2, 304-306.
6. Caprioli, A. et al. Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. The Italian Study Group on Gastrointestinal Infections. – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **15**, 1996, № 10, 876-883.
7. Midthun, K. et al. Z. Kapikian. Rotavirus vaccines: an overview. – *Clin. Microbiol. Rev.*, **9**, 1996, № 3, 423-434.
8. Carlin, J. B. et al. Rotavirus infection and rates of hospitalisation for acute gastroenteritis in young children in Australia, 1993-1996. – *Med. J. Australia*, **169**, 1998, 252-256.
9. The Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. – *Epidemiol. Infect.*, **134**, 2006, 908-916.
10. Williams, C. J., A. Lobanov et R. G. Pebody. Estimated mortality and hospital admission due to rotavirus infection in the WHO European region. – *Epidemiol. Infect.*, **137**, 2009, 607-616.
11. КХП Rotarix, [http://www.ema.europa.eu/docs/bg\\_BG/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000639/WC500054789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/bg_BG/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf)
12. КХП, Rotateq, [http://www.ema.europa.eu/docs/bg\\_BG/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000669/WC500054185.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/bg_BG/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf)
13. Soares-Weiser, K. et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. – *Cochrane Database Syst Rev.*, **12**, 2010, № 5.
14. Ruiz-Palacios, G. M. et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. – *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2006, 11-22.

15. Vesikari, T. et al. Bouckennooghe. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. – *Lancet*, **370**, 2007, 1757-1763.
16. Vesikari, T. et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. – *N. Engl. J. Med.*, 354, 2006, № 1, 23-33.
17. Cortese, M. M. et al. Effectiveness of Monovalent and Pentavalent Rotavirus Vaccine. – *Pediatrics*, 2013; doi:10.1542/peds.2012-3804.
18. Raes, M. Et al. Baudouin Standaert. Reduction in Pediatric Rotavirus-related Hospitalizations After Universal Rotavirus Vaccination in Belgium. – *Pediatric Infectious Disease Journal*, **30**, 2011, № 7.
19. Manish, M. et al. Fulfilling the promise of rotavirus vaccines: how far have we come since licensure? – *Lancet Infect. Dis.*, **12**, 2012, 561-570.
20. Parashar, U. D. et R. I. Glass. Rotavirus vaccines – early success, remaining questions. – *N. Engl. J. Med.*, **360**, 2009, 1063-1065.
21. Lopman, B. A. et al. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. – *J. Infect. Dis.*, **204**, 2011, 980-986.
22. Glass, R. I. Unexpected benefits of rotavirus vaccination in the United States. – *J. Infect. Dis.*, **204**, 2011, 975-977.
23. Vesikari, T. et al. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq<sup>®</sup>, in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. – *Eur. J. Pediatr.*, **169**, 2010, № 11, 1379-1386.
24. Haber, P. et al. Intussusception after rotavirus vaccines reported to US VAERS, 2006-2012. – *Pediatrics*, **131**, 2013, № 6, 1042-1029.
25. Oberle, D. et al. Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Diseases Thessaloniki, Greece, May 8-12, 2012.
26. Alan Martin, M. S., S. Cottrell et B. Standaert. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. – *J. Med. Economics*, **11**, 2008, 471-484.
27. Standaert, B., O. Harlin et U. Desselberger. The Financial Burden of Rotavirus Disease in Four Countries of the European Union. – *Pediatric Infect. Dis. J.*, **27**, 2008, № 1.
28. Lucas, M. A. et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix<sup>TM</sup> (RIX4414) in the Netherlands. – *Vaccine*, **26**, 2008, 1118-1127.
29. Martin, A. et al. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (Rotarix<sup>TM</sup>) in the UK. – *Vaccine*, **27**, 2009, 4520-4528.
30. Standaert, B. et al. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. – *App.I Health Econ. Health Policy*, **6**, 2008, № 4, 199-216.
31. Widdowson, M. A. et al. Cost effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. – *Pediatrics*, **119**, 2007, 684-697.
32. Widdowson, M. A. et M. Meltzer. Update on cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the United States. Advisory Committee for Immunization Practices, Atlanta, GA. June 14, 2008.
33. Doug, C. et al. Cost effectiveness of infant vaccination for rotavirus in Canada. – *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, **23**, 2012, № 2, 71-77.
34. Rotavirus Vaccination – a health technology assessment; Summary. National Board of Health, Danish Centre of Health Technology Assessment (DACEHTA), 2012 <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/06juni/MTV-RotavirusSummary.pdf>
35. WHO. 12th meeting of the European Technical Advisory Group of Experts on Immunization (ETAGE). Copenhagen, Denmark 3-4 October 2012 [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/183953/12th-meeting-of-the-European-Technical-Advisory-Group-of-Experts-on-Immunization-ETAGE.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/183953/12th-meeting-of-the-European-Technical-Advisory-Group-of-Experts-on-Immunization-ETAGE.pdf)
36. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. 1st Février 2013, 88th year/1er Février 2013, 88e année No. 5, 2013, 88, 49–64. <http://www.who.int/wer>
37. Paulke-Korinek, M. et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. – *Vaccine*, **29**, 2011, № 15, 2791-2796.

✉ Адрес за кореспонденция:

М. Манова  
 Фармацевтичен факултет  
 Медицински университет  
 ул. „Дунав“ № 2  
 1000 София