

Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14 anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (Studio Pedianet)

C. Giaquinto¹, M. Sturkenboom^{2,3}, S. Mannino², F. Arpinelli⁴, A. Nicolosi², L. Cantarutti⁵, per il gruppo di studio sulla varicella in età pediatrica (Pedianet Varicella Study Group)[§]

Parole chiave: Varicella, incidenza, storia naturale, terapia

Keywords: Chickenpox, incidence, natural history, therapy

Summary

Epidemiology and outcomes of Chicken-pox in Italy: results of a nation-wide prospective cohort study among children 0-14 years (the Pedianet study)

We conducted a prospective cohort study in a source population of 90,000 children (age < 14) registered with one of the 90 family paediatricians participating to Pedianet network. Data were collected on demographics, duration of disease, treatment and outcomes, including complications, for all children with chicken-pox who reported to one of the collaborating paediatricians during the period October 1st 1997-May 1st 1998. A total of 2,958 cases of chicken-pox were reported among children 0-14 years old. The incidence of chickenpox was calculated using the lifetable technique to calculate the number of susceptible children and thus we estimated the corrected age-specific incidence. The natural history, clinical management and disease-related costs were described.

¹ Dipartimento di Pediatria di Padova

² Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, CNR/ITBA, Milano

³ Department of Epidemiology and Biostatistics Erasmus University Medical School, Rotterdam, The Netherlands

⁴ GlaxoSmithKline

⁵ Pediatra di Libera Scelta, coordinatore progetto "Pedianet", Padova

[§] Gruppo di studio sulla varicella in età pediatrica (Pedianet):

Andrea Passarella, Mario Fama, Maria Ausilia Santoro, Pierfrancesco Gentilucci, Walter Spevanello, Luigi Saretta, Giuseppe Grillone, Giuseppe Giancola, Mara Tommasi, Marisa Borghesani, Mario Chiesa, Giovanni Battaglini, Angela Pasinato, Fabrizio Fusco, Giampaolo Miglioranzì, Luigi Cantarutti, Stefano Del Torso, Antonio Meo, Marco Mazzi, Gianpaolo Parolini, Maria Luisa Zuccolo, Eleonora Bruno, Carlo Cafaro, Fausto Cavallo, Teresa Cazzato, Giuseppe Cicione, Salvatore Curto, Roberto De Clara, Andrea Galvagno, Costantino Gobbi, Giuseppe Lietti, Dominique Lorson, Alessandra Magnelli, Giuseppina Marchetto, Luigina Rampini, Paolo Senesi, Sergio Speciale, Andrea Valpreda, Vitalia Murgia, Federica Carraro, Angela Ieva, Laura Lancelotti, Francesco Spacagna, Gianni Tamassia, Graziano Vallone, Isaia Lando, Pietro Basoccu, Giancarlo Besoli, Claudio Biondi, Aurora Bottiglieri, Mario Campo, Patrizia Cossu, Simonetta Fain, Ledda Guerra, Maria Rosa Leveghi, Giuseppe Lorusso, Mara Lupi, Maurizio Maurizi, Maria Napoleone, Flavia Nicoloso, Laura Maria Olimpi, Silvana Pallottini, Rino Rosignoli, Antonio Santoro, Nico Maria Sciolla, Ivo Tanzi, Gabriele Tonelli, Elena Menegus, Salvatore Napolitano, Renata Serragiotto, Giovanna Di Francesco, Gabriella di Chiara, Gabriele Garbuglia, Adele Riotta Roggi, Anna Lupini, Patrizia Ragaglia, Palmira Cristofanelli, Massimo Milani, Nella Fantino, Daniela Sambugaro, Bruno Ruffato, Paolo Brutti, Paolo Schievano, Andrea Lucchetti, Giovanni Fabriano, Mauro Grelloni, Flavio Semenzato, Gilberto Andrighetto, Vincenzo D'Onofrio, Giuliana Matticchio.

Lo studio è stato possibile grazie ad un contributo di GlaxoSmithKline

Introduzione

La varicella è solitamente una patologia lieve e autolimitante e pertanto l'approccio terapeutico è generalmente sintomatico. La maggior parte delle informazioni relative all'epidemiologia, alla storia naturale e alla gestione terapeutica della varicella derivano da studi effettuati nei paesi anglosassoni (2, 14, 15) e solamente di recente sono apparsi dei dati relativi all'Italia (3, 4, 7, 11). L'introduzione della vaccinazione ha tuttavia reso particolarmente importante definire con esattezza nel nostro paese l'incidenza dell'infezione, la storia naturale della malattia, la sua gestione terapeutica e gli eventuali costi diretti e indiretti associati alla varicella.

Con lo scopo di rispondere a questi interrogativi, nell'ambito del progetto *Pedianet* (rete telematica per la ricerca clinico epidemiologica in pediatria di famiglia in Italia) è stato disegnato uno studio prospettico che ha coinvolto circa 100 pediatri di libera scelta (PLS) distribuiti sul territorio nazionale.

Metodi

Dal 1997 esiste in Italia un database che raccoglie per via telematica le informazioni cliniche dei bambini seguiti dai PLS distribuiti sul territorio nazionale. Il database è stato finora utilizzato per diversi studi clinico epidemiologici e di farmacovigilanza e circa 400 PLS hanno contribuito con i loro dati al progetto *Pedianet* (10,11).

Popolazione studiata: Lo studio ha avuto la durata di 7 mesi (1 ottobre 1997- 1 maggio 1998) e vi hanno partecipato 92 PLS. Trentacinque di loro hanno inoltre inviato i dati relativi ai casi incidenti nel periodo maggio-settembre 1998. Tali dati sono stati usati per il calcolo dell'incidenza.

Definizione di caso: Sono stati considerati "casi" i bambini che hanno sviluppato la varicella nel periodo di studio e hanno con-

sultato il pediatra per tale patologia. La varicella è stata diagnosticata in presenza delle tipiche lesioni cutanee accompagnate o meno da febbre e mialgia. I "casi" sono stati definiti "secondari" se l'infezione è stata contratta da un familiare (entro 3 settimane dall'insorgenza del rash tipico nel caso indice). La varicella è stata definita grave in presenza di cefalea, oltre 100 lesioni cutanee e temperatura ascellare $>38.5^{\circ}$.

Raccolta dei dati: Mediante una procedura di estrazione automatica abbiamo ottenuto da ogni pediatra partecipante i dati relativi alla distribuzione per età e sesso di tutta la popolazione seguita dal pediatra stesso.

Le informazioni relative ai casi di varicella visti dal pediatra sono state raccolte in un apposito modulo informatico inserito nel software di gestione dell'ambulatorio JB95. Nel corso della prima visita sono state raccolte notizie relative alle caratteristiche cliniche all'esordio (sintomi, complicazioni), prescrizioni, tipo di visita e presenza di altre patologie associate. Ad ogni visita di follow-up sono state raccolte ulteriori notizie relativamente al tipo di visita, alle prescrizioni, alle eventuali complicazioni e ospedalizzazioni fino alla guarigione completa del bambino. Nel corso della visita finale sono stati raccolti dati su durata della malattia, giorni lavorativi persi dai genitori ed eventuale sintomatologia ancora presente. Le schede informatiche compilate al momento della diagnosi di varicella (arruolamento) e durante le visite di follow-up sono state inviate per via telematica ad un server centrale a Padova.

Analisi statistica: L'incidenza cumulativa età-specifica della varicella nei 12 mesi di studio è stata calcolata dividendo il numero di casi di varicella segnalati per il numero totale dei bambini a rischio di sviluppare tale patologia per gruppo d'età. La tecnica delle tavole di sopravvivenza è stata utilizzata per avere al denominatore solamente i bambini stimati essere suscettibili all'infezione (11).

Abbiamo utilizzato la statistica descrittiva per l'analisi delle caratteristiche della storia naturale della varicella, il tipo di complicazioni e gli altri aspetti clinici. L'uso di farmaci è stato espresso in numero di prescrizioni e numero di soggetti che hanno utilizzato i farmaci stessi.

Per valutare il tipo di pazienti che hanno ricevuto Acyclovir (ACV) abbiamo confrontato le caratteristiche demografiche (sesso, età), epidemiologiche (caso primario o secondario) e cliniche (comorbilità, gravità all'esordio, complicazioni) tra pazienti trattati e non trattati.

La significatività statistica è stata misurata mediante test chi-quadrato per variabili discrete e test-t di Student per variabili continue. Al fine di determinare se la durata della malattia o il numero di giorni lavorativi persi dai genitori a causa della varicella fossero diversi tra i soggetti trattati con ACV e non trattati abbiamo utilizzato un modello di regressione lineare multivariata controllato per potenziali fattori confondenti (età, gravità, complicazioni, comorbilità).

Risultati

Lo studio è iniziato nell'ottobre 1997 ed è terminato nel Maggio 1998. La coorte studiata è formata da circa 90.000 bambini, di età compresa tra 0 e 14 anni, seguiti sul territorio nazionale da 92 PLS. Durante il periodo considerato sono state raccolte 5786 schede relative a 2958 casi di varicella. 2637 (89%) bambini sono stati seguiti fino alla guarigione clinica.

L'incidenza della varicella è stata calcolata utilizzando la tecnica delle tavole di sopravvivenza, per avere al denominatore solamente i bambini stimati essere suscettibili all'infezione. L'incidenza osservata in un anno nei bambini da 0 a 14 anni di età era 8.03% (95%CI: 7.66-8.41) con una notevole variabilità nei vari anni di vita (3-4 anni: 16%; 10-

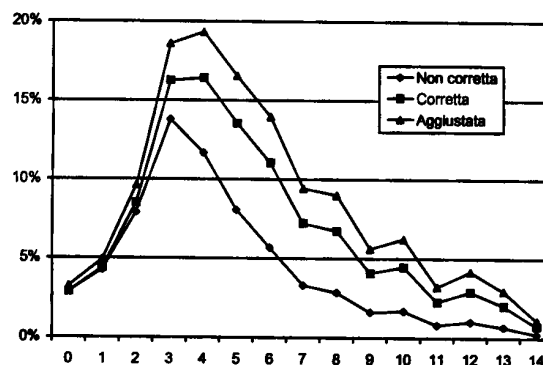


Fig. 1 - Incidenza per età della varicella calcolata con il metodo corretto, non corretto e aggiustata con la stima delle sottotonifiche (6)

12 anni 2-4%). L'incidenza calcolata con questa metodica si è rivelata più elevata di quella calcolata utilizzando il metodo "classico" (figura 1).

672/2958 bambini (22%) hanno contratto l'infezione da un convivente e sono stati classificati come "casi secondari". I casi secondari sono risultati più frequenti tra i bambini di età inferiore all'anno ($p < 0.001$). 152 bambini (5.1%) avevano una patologia cronica associata.

All'esordio la sintomatologia clinica è stata in generale di modesta entità. In 147 bambini la varicella si è presentata con una sintomatologia più grave (cefalea importante, più di 100 vescicole, febbre superiore a $38,5^{\circ}$ e/o malattia complicata). La gravità all'esordio è risultata essere significativamente associata all'infezione secondaria ($p = 0.011$) e all'età > 10 anni ($p < 0.001$). Al contrario la gravità all'esordio non era associata alla presenza di patologie croniche ($p = 0.096$).

La durata media della malattia (fino alla scomparsa della sintomatologia e di nuove vescicole), è stata di 8.5 giorni. L'età di esordio non è risultata associata alla durata della malattia. 125 bambini (4.2%) hanno presentato 130 complicazioni durante il periodo di

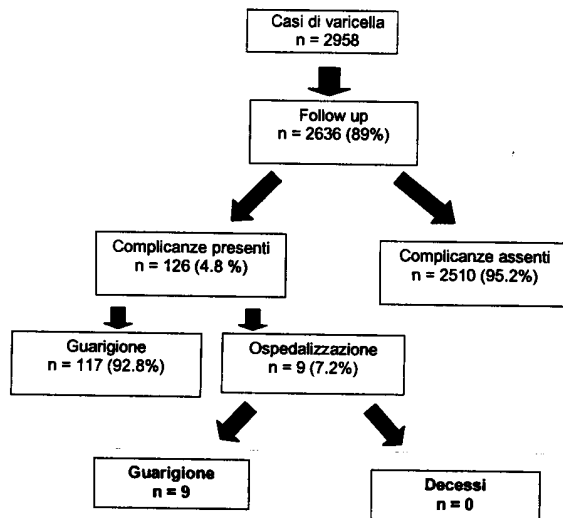


Fig. 2 - Storia naturale della varicella in età pediatrica (n = numero bambini)

studio. Nella maggior parte dei casi si tratta di gravi infezioni cutanee, infezioni respiratorie delle alte vie o congiuntivite. Il rischio di complicanze non è risultato associato al tipo d'infezione, all'età dei pazienti o alla presenza di patologie croniche associate.

Nove bambini sono stati ospedalizzati per complicanze. I motivi di ospedalizzazione sono stati infezioni cutanee (4 casi), polmonite (3 casi) e atassia (2 casi). In Figura 2 sono schematizzati i risultati dello studio.

Il rischio di ospedalizzazione è risultato essere più alto nei bambini inferiori ad un anno ($p = 0.048$) e nei casi di infezione secondaria ($p = 0.0012$).

3664 prescrizioni farmaceutiche sono state effettuate a 2637 bambini. I farmaci maggiormente prescritti sono stati gli antistaminici orali (58.2%), l'ACV (23.5%) e gli ansiolitici (7.2%) (Tabella 1). La gravità all'esordio e l'età (>10 anni) sono risultate essere significativamente associate al trattamento farmacologico.

586 dei 2637 bambini seguiti (22.2%) sono stati trattati con ACV orale. 413 hanno ini-

Tabella 1 - N. prescrizioni effettuate per classi di farmaci

Farmaco	N° di Rx	%	N° di pazienti	%
Antistaminici				
uso topico	6	0.2	5	0.19
uso sistemico	2128	58.2	1479	56.0
Steroidi uso topico	14	0.38	11	0.42
Antibiotici uso topico	5	0.14	5	0.19
Acyclovir				
uso topico	183	5.0	159	6.0
uso orale	858	23.5	586	22.2
Antibiotici uso sistemico	103	2.82	77	2.9
NSAID	18	0.49	17	0.64
Analgesici	74	2.0	68	2.6
Ansiolitici	264	7.2	206	7.8
Totale	3664	100		

ziato l'ACV al momento della diagnosi, mentre 173 bambini hanno iniziato il farmaco durante il follow-up.

La presenza di complicazioni all'esordio è l'unico parametro indipendentemente associato al momento d'inizio della terapia. L'uso dell'ACV è risultato essere più comune nei bambini con meno di un anno o più di 10 anni ($p < 0.001$). Inoltre è associato all'infezione secondaria ($p < 0.001$) e alla gravità della sintomatologia all'esordio ($p < 0.001$). L'analisi multivariata non ha evidenziato alcuna associazione tra uso di ACV e durata della malattia dopo correzione per gravità all'esordio, tipo d'infezione, età, regione di residenza.

1983 giornate lavorative sono andate perdute dai genitori di 300 bambini (11.4%) a causa della varicella. Il numero medio di giornate lavorative perse è stato di 6.6 giorni. Non è stata rilevata alcuna associazione tra età del bambino, tipo di infezione e presenza di patologie croniche associate e giornate lavorative perse. L'uso dell'ACV non era associato a riduzione del numero di giornate lavorative perdute. I costi medi stimati di un caso di varicella sono 126.73 Euro (Tabella 2).

Tabella 2 - Costi della varicella

	Pedianet	Fornaro et al
Costi diretti		
Visita pediatrica	25,25	19,06
Farmaci		7,95
Acyclovir	7,79	
Altri	1,32	
Ricoveri	5,77	9,04
Complicanze		0,83
Totale costi diretti	40,17	36,88
Costi indiretti		
Assenza dal lavoro	86,56	81,24
Assenza da scuola	(mancante)	11,25
Totale costi indiretti	86,56	92,49
Totale costi/caso	126,73	129,37

Discussione

L'opportunità di utilizzare una rete telematica in grado di raccogliere le informazioni relative ai casi di varicella seguiti dai PLS ci ha permesso di condurre uno studio di coorte in un periodo di tempo relativamente breve raccogliendo dati di elevata qualità sull'incidenza, il decorso, la gestione terapeutica e i costi della varicella.

La determinazione dell'incidenza della varicella è particolarmente importante per valutare l'efficacia delle vaccinazioni. Tuttavia l'incidenza della varicella è generalmente sottostimata sia per le difficoltà a raccogliere la totalità dei casi di malattia da includere nel numeratore che per il fatto che nel denominatore sono spesso compresi sia individui suscettibili che non suscettibili (3, 4, 8, 14). L'utilizzo di una rete di PLS, come *Pedianet*, dovrebbe limitare al minimo il rischio di sottotitola dei casi (7). Per quanto riguarda il denominatore abbiamo utilizzato la tecnica delle tavole di sopravvivenza per eliminare dal denominatore (applicando i tassi di incidenza osservati alle fasce di età precedenti) i soggetti non suscettibili in fasce di età

successive. L'incidenza osservata utilizzando il metodo corretto è stata del 8.03 % (95% IC 7.66-8.41) con una variabilità dal 16% (3-4 anni) al 2-4% (10-12 anni) in base all'età (7). L'incidenza non corretta è risultata del 5.2% una stima molto simile a quella osservata nello studio SPES (4.8%) (3,4) e ad altri dati italiani (5.1%) (7). Considerando una possibilità di sottotitola del 10% (7) legata ad un mancato ricorso al PLS per i casi meno gravi, l'incidenza cumulativa "corretta" da noi osservata è risultata essere di oltre il 70%, molto simile ai dati di sieroprevalenza osservati in Italia a 14 anni (8). Tale dato suggerisce come il metodo da noi proposto possa essere utilizzato tranquillamente per il calcolo dell'incidenza della varicella.

La valutazione della storia naturale della varicella ha confermato come la malattia sia relativamente benigna. Solamente il 4.8% dei pazienti da noi seguiti ha sviluppato complicanze che nella quasi totalità dei casi (93%) non hanno richiesto il ricovero ospedaliero. Complicanze gravi sono state atassia e broncopneumite. I nostri dati confermano quanto già osservato in Italia (4% di complicanze totali) (7) e in parte anche in Germania dove in un anno sono state riscontrate 125 complicanze gravi in soggetti con età inferiore ai 16 anni senza alcun decesso (15).

Studi in doppio cieco controllati hanno dimostrato che la terapia orale con ACV nei bambini in buone condizioni di salute, se iniziata entro 24 ore dalla comparsa dell'eruzione, è utile ed efficace nel trattamento della varicella (1, 6). Nonostante l'approvazione nel 1992 da parte della FDA della terapia con ACV per via orale per il trattamento della varicella in bambini in buone condizioni di salute, L'American Academy of Paediatrics (5) e diversi autori europei (12, 13) sconsigliano la terapia orale con ACV per "uso abituale o come trattamento della varicella senza complicazioni in bambini asintomatici". Nonostante queste indicazioni, il 22% dei bambini da noi studiati hanno ricevuto almeno una

somministrazione di ACV per os. Fattori collegati all'uso dell' ACV sono stati l'età (<1 anno e >10 anni), l'infezione secondaria e la gravità all'esordio. Questo dato conferma quanto già osservato in una casistica più limitata nel nostro paese (7) ma è assai più alto di quanto osservato in altri paesi (14). Ciò potrebbe anche essere legato al fatto che in Italia il farmaco viene fornito gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale.

Nella valutazione dei costi di una malattia è necessario identificare i costi diretti e indiretti. La dimensione della nostra casistica ci ha permesso di valutare in modo molto accurato i costi diretti attribuendo un costo medio alle visite mediche, alle prescrizioni farmacologiche e ai ricoveri ospedalieri. Ai costi diretti abbiamo sommato quelli indiretti, che in età pediatrica sono rappresentati soprattutto dalla perdita delle giornate lavorative dei genitori. Nella nostra casistica "soltanto" i genitori dell' 11% dei bambini hanno perso almeno una giornata di lavoro. Tale dato è notevolmente più basso di quanto riportato nelle casistiche anglosassoni (2), ma simile a quanto osservato nel Sud Europa (7). Ciò potrebbe essere in parte spiegato con la struttura sociale della famiglia "latina" caratterizzata da una condivisione multi-generazionale delle responsabilità nella gestione dei figli.

Il costo totale da noi osservato per caso di varicella è stato di 126,73 Euro che comparati ai 129,37 Euro osservato da altri (7) e ai 123-160 stimati (16) rende tali stime molto consistenti da poter essere utilizzate per un'analisi farmacoeconomica dell'impatto della vaccinazione nel nostro paese.

Riassunto

L'introduzione della vaccinazione antivariella ha reso particolarmente importante definire nel nostro paese con esattezza l'incidenza dell'infezione da VZV nei bambini, la storia naturale della malattia, la sua gestione terapeutica e gli eventuali costi diretti e indiretti associati alla varicella.

Con lo scopo di rispondere a questi interrogativi, nell'ambito del progetto Pedianet (rete telematica per la ricerca clinico epidemiologica in pediatria di famiglia in Italia) è stato disegnato uno studio prospettico che ha coinvolto 92 pediatri di libera scelta (PLS) distribuiti sul territorio nazionale.

Sono state raccolte informazioni relative a 2958 casi di varicella e il 90% dei bambini è stato seguito fino alla risoluzione della malattia

Bibliografia

1. Balfour HHJr, Kelly JM, Suarez CS. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; **116**: 633-39.
2. Choo PW, Donahue JG, Manson J, et al. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; **172**: 706-12.
3. Ciofi degli Atti ML. Sentinel Pediatric Surveillance in Italy: Results from 2000 BEN Notiziario ISS 2001; 14.
4. Ciofi degli Atti ML, Rota MC, Mandolini D, et al. Assessment of Varicella underreporting in Italy (in print su *Epidemiology and Infection*).
5. Committee on Infectious Diseases. The use of oral Acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993; **91**: 674-76.
6. Dunkle LM, Arvin AM, Withley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S. A controlled trial for acyclovir for chickenpox in normal children. *New Engl J Med* 1991; **325**: 1539-44.
7. Fornaro P, Gandini F, Marin M, et al. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Italian Sentinel Group on Pediatric Infectious Diseases. *Ped Infect Dis J* 1999; **18**: 414-19.
8. Gabutti G, Penna C, Rossi M, et al. and the Serological Study Group. The seroepidemiology of varicella in Italy. *Epidemiol Infect* 2001; **126**: 433-40.
9. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefit and costs. *J Pediatr* 1994; **124**: 869-74.
10. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R., Giaquinto C, Cantarutti L. for the Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. Active monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; **355**: 1613-14.
11. Nicolosi A, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Canarutti A, Giaquinto C for the Italian "Pedianet" Varicella Study Group (in print su *Epidemiology*).

12. Ogilvie MM. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998; **36**: 31-8.
13. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect* 1998; **36**: 39-47.
14. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of varicella infections. *J Paediatr* 1997; **130**: 759-65.
15. 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.
16. Zotti C.M., Maggiorotto G, Migliardi A. I costi della Varicella. *Ann Ig* 2002; **14** (Suppl. 6): 29-33.

Corrispondenza: Dott. Carlo Giaquinto, Dipartimento di Pediatria, Via Giustiniani 3, 35128 Padova, Italy
e-mail: carlog@pediatria.unipd.it