

Varicella e aciclovir: domande e risposte sul trattamento della varicella

ELENA NERI, IRENE BRUNO, CHRISTINE SALVATORE, FEDERICA BRAIDA¹, EGIDIO BARBI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

¹Clinica Pediatrica, Università di Udine

Trattare o non trattare la varicella con l'aciclovir? Nella pratica corrente la scelta prevalente è in favore del sì, in funzione del "naturale interventismo" del medico; e certamente l'atteggiamento generale resterà tale anche dopo la lettura di questo lavoro, che tende a limitarne le indicazioni. Abbiamo avuto qualche difficoltà a inserire il lavoro in una delle nostre rubriche: Problemi correnti? Farmacologia clinica? Abbiamo scelto di metterlo nella rubrica dedicata all'EBM, per la puntualità dei riferimenti sperimentali a sostegno delle scelte proposte.

Alcune recenti segnalazioni di una aumentata frequenza di complicanze infettive severe nella varicella hanno riaccessato l'attenzione nei confronti di questa malattia¹ (Tabella I).

Contemporaneamente è stato riaperto, in seguito ad alcune valutazioni sul rapporto costi-benefici, il dibattito sull'opportunità di trattare tutti i soggetti affetti da varicella con aciclovir (con autorevoli prese di posizione a favore del trattamento)^{2,6}. Di fatto l'ultima edizione del Nelson riporta che «vista l'efficacia e la sicurezza, il trattamento di tutti i bambini è accettabile».

Alla luce di quanto sopra, abbiamo cercato di riconsiderare, in base alle evidenze della letteratura e ai dati epidemiologici della nostra realtà, se vi sia spazio per un approccio alla malattia diverso da quello attuale, che prevede l'uso dell'antivirale solo in casi selezionati.

Cercheremo di seguito di dare risposta ad alcune semplici domande.

1. Qual è la rilevanza del problema?

Sono in aumento le complicanze nella nostra realtà? Vi è evidenza di uno spostamento della suscettibilità verso fasce di età più a rischio?

La rilevanza del problema è quella di sempre: una malattia molto frequente, ad andamento benigno, con complicanze maggiori molto rare nell'immunocompetente e bassissima mortalità, che è ulteriormente diminuita da quando è stata

ACYCLOVIR IN CHICKEN POX: QUESTIONS AND ANSWERS

(Medico e Bambino 19, 377-381, 2000)

Key words

Varicella, Acyclovir

Summary

Chicken pox is still a common disease, usually with a favourable course. Complications are rare (2-3/100.000) in immunocompetent patients. The Authors review the published experience regarding treatment with acyclovir and conclude that the advantage is marginal (25% reduction of the duration of symptoms), while there is no reduction in the rate of complications. Acyclovir should be used in immunocompromised patients including primary immune deficiencies, patients treated with steroids or long-term salicylates, patients affected by chronic lung diseases, eczema, diabetes and heart diseases.

riconosciuta la sindrome di Reye e abolito l'uso dell'aspirina.

Non vi è evidenza nella nostra realtà di una reale patomorfosi della malattia con spostamento in età più a rischio, né segnalazioni di aumento di complicanze infettive più severe.

Attualmente l'incidenza per anno della varicella in Italia è circa pari a quella dei nuovi nati. Nel 1995 l'ISTAT stimava il picco d'incidenza della malattia tra i 3 e i 5 anni, con 2,5 casi su 100 abitanti. Nei Paesi a clima temperato l'80% dei casi si verifica tra i 1 e 9 anni, generalmente con un decorso favorevole. Nei Paesi a clima tropicale la suscettibilità ad ammalarsi è spostata avanti negli anni (in

età più a rischio di complicanze): da questo la preoccupazione che in un futuro, a seguito di flussi migratori, si possa verificare la stessa situazione anche in Paesi temperati. L'incidenza è maggiore nei mesi invernali, e il rischio di ospedalizzazione è maggiore nei bambini con meno di un anno e in quelli con infezione secondaria.

Le complicanze della varicella comportano una mortalità di 2-3 casi su 100.000 nei soggetti immunocompetenti (popolazione generale, non solo pediatrica) e di 7-15 casi su 100 in quelli immunodepressi senza trattamento antivirale. Le complicazioni comprendono le sovrainfezioni batteriche, soprattutto quelle da *Streptococcus pyogenes*, e le

CARATTERISTICHE DELLA VARICELLA	
Agente eziologico	Varicella-zoster virus (famiglia <i>Herpesviridae</i>), capsulato con DNA a doppia elica
Contagio	Contatto diretto o goccioline respiratorie; il paziente è contagioso 1-2 giorni prima della comparsa dell'esantema e per tutta la fase di vescicole
Incubazione	10-20 giorni, con due fasi viremiche
Prodromi	Febbre, malessere, anoressia, cefalea (1-2 gg.)
Malattia conclamata	Rash maculo-eritemato-vescicoloso con evoluzione in croste, ad andamento centrifugo, accompagnato da febbre elevata (3-7 gg.)
Malattia latente	Nei gangli delle radici posteriori
Riaccensioni	Zoster: coinvolgimento dei dermatomeri corrispondenti ai gangli dove si annida il virus

Tabella I

STUDIO DI ASSAEL ET AL. (1999) E DATI PEDIANET (1997-1998) IN ITALIA			
Popolazione screenata	30.168	90.000	
Casi di varicella	1599 (5,3%)	2637 (2,93%)	
Complicanze	54 (3,5%)	125 (4,2%)	
Infezioni delle vie respiratorie	21	3	
Infezioni cutanee	12	4	
Otitis	5	5	
Cerebelliti	2	2	
Ascessi	1	-	
Altre	15	-	
Ospedalizzazioni	3	9	

Tabella II

MANFREDI ET AL. STUDIO DI 10 ANNI DI RICOVERI IN 10 CENTRI PEDIATRICI (1997)			
991	Ricoverati		
219	Complicanze (22.1%)	104	A carico di SNC (cerebelliti, nevrasiti, encefaliti, poliradicolonevriti)
		54	Infezioni cutanee e dei tessuti molli
		45	Infezioni delle vie aeree inferiori
		16	Trombocitopenia
		2	Decessi (1 s. di Reye, 1 cardiomiopatia)

Tabella III

REVISIONE DI 20 ANNI DI RICOVERI IN DUE CLINICHE PEDIATRICHE DEL FRIULI-VENEZIA GIULIA			
79	Ricoverati		
52	Complicanze (63%)	27	A carico di SNC
		23	Infezioni batteriche
		2	Piastrinopenie

Tabella IV

manifestazioni neurologiche (1 su 4000 è una cerebellite, che colpisce all'incirca adolescenti e adulti). La polmonite interstiziale da VZV colpisce grosso modo un caso su 10.000; le polmoniti da sovrainfezione batterica, invece, causano il 10% di tutte le ospedalizzazioni per varicella.

In linea generale le complicanze infettive tendono a presentarsi in bambini più piccoli (< 5 anni), nei primi giorni di malattia, con persistenza o comparsa di febbre alta. Le complicanze neurologiche sono invece a carico di bambini più grandicelli (5-15 anni), nella seconda fase della malattia, con poca o senza febbre.

Due recenti studi prospettici italiani, eseguiti da gruppi di pediatri di base su casistiche molto ampie, non dimostrano un aumento dell'incidenza né della severità delle complicanze^{5,17}. Dai dati del lavoro di *Pedianet* emerge che il rischio di complicazioni è statisticamente maggiore nei bambini con meno di un anno e nei secondi contatti (*Tabella II*).

Un altro punto di osservazione della malattia è l'ospedale. Le complicanze "viste" in ospedale risentono di un bias di selezione (vengono ricoverati i casi più severi) e si dividono al 50% tra complicanze a carico del SNC e infettive.

In una consistente casistica multicentrica su 10 anni di ricoveri in Italia sono riportati due decessi, di cui uno per sindrome di Reye; non sono menzionate infezioni particolarmente severe da streptococco (*Tabella III*).

Sono stati esaminati inoltre gli ultimi venti anni di ricoveri (1979-1999) nella Clinica Pediatrica di Trieste e in quella di Udine (*Tabella IV*).

Da questa casistica non risulta nessun decesso (10 pazienti erano immunodepressi). In anni recenti vi sono stati a Trieste un caso di fascite necrotizzante che ha richiesto trattamento chirurgico; un'osteomielite e un'empima pleurica. Facendo un confronto tra le due decadi non vi è evidenza statisticamente significativa di incremento di ricoveri per complicanze infettive, anche se vi è una tendenza all'aumento delle stesse rispetto alle complicanze a carico del SNC.

Le stesse conclusioni sono riportate in Svizzera da Jaeggi nel 1989.

2. Il trattamento previene le complicanze?

Non vi è dimostrazione che il trattamento prevenga le complicanze. È possibile che questo sia dovuto a un insufficiente potere statistico degli studi svolti. Peralto è ipotizzabile che la diminuzione relativa della febbre e del numero di ve-

scicole non possa influire significativamente sulle complicanze infettive e su quelle immunomediata (neurologiche).

Nello studio di *Pedianet* non vi è alcuna differenza in termini di complicanze tra i 586 bambini trattati con aciclovir rispetto ai 2051 non trattati.

3. Quanto è efficace, sicuro e ben tollerato il trattamento con aciclovir? Limita la disseminazione viscerale? Interferisce con la risposta immune?

Il farmaco è sicuro e ben tollerato. Il trattamento limita la diffusione viscerale. Il trattamento per os nell'immunocompetente ha efficacia statisticamente dimostrata, ma di impatto sicuramente relativo. Il trattamento nell'immunodepresso e/o in complicanze maggiori è sempre indicato e sicuramente efficace. La terapia iniziata alla comparsa dell'esantema non interferisce con la risposta immune.

L'aciclovir è un analogo nucleosidico purinico che, una volta che è stato convertito dalla timidinkinasi virale, interferisce con la DNA-polimerasi virale, inibendo la replicazione del DNA virale. Le cellule non infette hanno minima fosforilazione di aciclovir con modesto uptake. Il farmaco è attivo solo su virus in fase di replicazione attiva, non elimina il genoma virale latente. Il farmaco è più attivo a scalare su HSV 1 e 2, VZV, EBV e CMV. È indicato nelle infezioni cutanee e mucose da HSV 1 e 2, nella soppressione delle recidive da HSV nell'immunocompetente e nella profilassi delle infezioni da HSV negli immunocompromessi, oltre che nel trattamento della varicella e dell'herpes zoster. Vi sono rare segnalazioni sull'uso del farmaco, con efficacia relativa, nel trattamento della mononucleosi.

L'aciclovir è assorbito solo parzialmente a livello intestinale con biodispo-

nibilità del 20%; la maggior parte è escreta per via renale, con una clearance maggiore di quella della creatinina, senza alcuna modificazione; proprio per questo nell'insufficienza renale cronica l'emivita è estremamente allungata (da 3 a 20 ore circa).

Nel trattamento della varicella nei soggetti immunocompetenti si somministrano per os 20 mg/kg/dose per 4 volte al giorno per 5 giorni (la dose massima è di 800 mg/dose). Nei soggetti immunodepressi si somministrano e.v. 5-10 mg/kg/dose in circa 30' ogni 8 ore; vi sono segnalazioni recenti sulla efficacia di un regime terapeutico che prevede dopo alcuni giorni di iniettivo il passaggio a trattamento per os anche nell'immunodepresso. Nell'insufficienza renale cronica si somministrano nell'adulto 800 mg in 2 o 3 dosi (a seconda del grado di insufficienza).

Generalmente è un farmaco ben tollerato; sono possibili, però, sia la comparsa di rash cutanei, che scompaiono con la sospensione del farmaco, sia quella di sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dolori addominali. Raramente possono comparire sintomi neurologici reversibili come vertigini, stato confusionale o soporoso, per arrivare fino alle convulsioni in alcuni soggetti particolarmente predisposti (soprattutto ad alte dosi nell'insufficienza renale cronica). Possono essere rilevati sia un lieve e transitorio innalzamento degli enzimi epatici e della bilirubina sia un aumento della creatinina. In caso di sovradosaggio non sono noti effetti gravi e irreversibili. Non si conoscono rilevanti interazioni con altri farmaci.

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento nell'immunocompetente, questa viene definita in letteratura in termini di "risparmio dei sintomi di un giorno", oppure "risparmio dei sintomi

del 25%". Dalla tabella che riporta i dati del lavoro di Balfour (*Tabella V*) si può vedere come i parametri statisticamente rilevanti siano il giorno di arresto della comparsa di lesioni (mezza giornata prima rispetto ai non trattati) e il giorno di massimo numero di lesioni cutanee (un giorno e mezzo prima rispetto ai non trattati); clinicamente meno rilevante è l'altro parametro statisticamente significativo "lesioni residue al 28° giorno".

Nel lavoro di *Pedianet*, pur con tutti i limiti di uno studio prospettico senza placebo né caso-controllo, non viene segnalata alcuna differenza significativa nel decorso della malattia tra i 586 bambini trattati con aciclovir e i 2051 non trattati.

4. L'uso preventivo del farmaco è efficace? Interferisce con l'immunità? Può essere utilizzato in aggiunta alle VZIG?

Il farmaco utilizzato nella profilassi post-contatto, è efficace se viene somministrato 7-9 giorni dopo il contatto, non prima.

In uno studio del 1998 di Suga, su una casistica a due bracci di 50 bambini, il farmaco veniva somministrato al dosaggio di 40-80 mg/kg/die per una settimana 7-9 giorni dopo l'esposizione a 25 bambini: la malattia era prevenuta in 21/25 bambini del gruppo trattato mentre compariva in tutti i 25 soggetti non trattati¹⁰.

Utilizzato in questo modo, il farmaco interferisce con la risposta immune, anche se mancano dati precisi in questo senso. È segnalata l'associazione vantaggiosa in profilassi dell'aciclovir con le VZIG, rispetto alle sole immunoglobuline. In una piccola casistica di 10 pazienti in trattamento steroideo per patologia renale l'associazione tra i due farmaci preveniva lo sviluppo della malattia contro la comparsa di un caso su 4 bambini del gruppo controllo trattati con sole VZIG. Uno dei soggetti trattati con aciclovir ha sviluppato immunità umorale, nonostante l'assenza di manifestazioni cliniche della malattia.

Non sono peraltro stabiliti dei protocolli per l'uso profilattico dell'aciclovir; secondo l'ultima edizione del Nelson questo uso non è raccomandato, in attesa di ulteriore valutazione.

5. L'acquisizione di resistenze può rappresentare un problema?

I dati disponibili negano questo problema nella popolazione generale; le resi-

LESIONI CUTANEE E VARICELLA:
EFFETTI DELL' ACICLOVIR (BALFOUR 1990)

Lesioni cutanee	Aciclovir	Placebo	p
N° massimo	397	421	NS
N° casi > 500 lesioni cutanee	18 (58%)	22 (71%)	NS
Giorno di arresto della comparsa di nuove lesioni cutanee	2,7	3,2	< 0,001
Giorno di massimo numero di lesioni cutanee	1,9	3,5	0,002
Lesioni residue al 28° giorno	22,7	92,7	0,018

Tabella V

stenze possono avere una rilevanza (ancorché numericamente modesta) nell'immunodepresso.

La resistenza¹¹⁻¹³ all'aciclovir si basa su diversi meccanismi molecolari:

- mutazioni della timidinkinasi (diminuita o assente produzione responsabile del 95% delle resistenze);
- alterata affinità della timidinkinasi per l'aciclovir;
- alterata affinità della DNA-polimerasi per l'aciclovir-trifosfato, ossia la forma attivata.

L'acquisizione di resistenza è più comune in pazienti immunodepressi che hanno ricevuto somministrazioni protratte di aciclovir; la capacità infettante dei ceppi mutanti sembra comunque minore rispetto agli altri ceppi. Secondo studi precedenti al 1998 la prevalenza di ceppi resistenti per herpes simplex in soggetti immunocompetenti trattati per anni era del 3%. Uno studio di sorveglianza eseguito a Taipei¹⁴, confrontando la resistenza di HSV isolati negli anni Ottanta con isolati degli anni Novanta, ha mostrato una tendenza all'aumento delle resistenze. Nell'immunodepresso con resistenza all'aciclovir il farmaco di scelta è il Foscarnet⁷. I dati di un altro studio di sorveglianza⁸ sono indicati in Tabella VI.

STUDIO DI SORVEGLIANZA DEL NORTH-WEST ENGLAND SULL' HERPES VIRUS (1998)	
Isolati di HSV	2000
Resistenze	0,1-0,6% in immunocompetenti 6% in immunodepressi

Tabella VI

6. Allora quando ne è indicato l'uso?

Il trattamento è obbligatorio nell'immunodepressione, sia in corso di patologia primitiva che secondaria a trattamenti terapeutici. Va utilizzato anche in pazienti in trattamento steroideo o con salicilati a lungo termine, in soggetti affetti da cardiopatia, diabete, malattie polmonari croniche, eczema. Il trattamento è indicato in generale negli adolescenti e negli adulti, ed è probabilmente opportuno nei secondi contatti.

L'assunzione di farmaci corticosteroidi nel periodo di incubazione della varicella è pericolosa, dato che viene inibita

la funzione linfo-monocitaria con un'interferenza anche sulla risposta immune cellulare. Alcuni Autori suggeriscono l'utilizzo delle immunoglobuline specifiche nei pazienti che hanno avuto un contatto con varicella e che hanno assunto terapia corticosteroidica nei tre mesi precedenti. In realtà la letteratura non è comunque ancora univoca sul protocollo: altri Autori hanno dimostrato che non c'è aumento significativo del rischio di maggiori complicanze in questi pazienti. Altri studi ancora correlano questo rischio con la dose assunta di cortisone: sarebbe maggiore con dosi di 1 mg/kg secondo alcuni Autori, 2 mg/kg/die per altri.

È indicata somministrazione di aciclovir e.v. e immunoglobuline specifiche i.m. in quei pazienti che hanno assunto terapia corticosteroidica ad alte dosi, mentre per quei pazienti che li hanno assunti a basse dosi è necessario valutare caso per caso, usando in alternativa la somministrazione orale di aciclovir.

Ancor meno definito è il rischio dei corticosteroidi inalatori: vi sono infatti aneddotiche segnalazioni di varicella ad andamento molto severo (mai fatale) in pazienti in trattamento con steroidi inalatori a dosaggi anche molto bassi. Per contro l'enorme diffusione di questi farmaci e della malattia e un lavoro su un gruppo di 13 bambini turchi¹⁵ trattati con dosaggi anche molto alti di budesonide durante la varicella senza uso di aciclovir con decorso senza alcuna complicanza sono sostanzialmente rassicuranti sulla rarità di eventi avversi. Sono indicate peraltro sospensione dello steroide inalatorio e somministrazione di aciclovir per bocca.

La somministrazione parenterale è fondamentale nei casi di varicella severa, disseminata, o accompagnata da polmonite, encefalite, piastrinopenia ed epatite e soprattutto nei pazienti immunodepressi. In questi casi il farmaco va somministrato ogni 8 ore a una dose di 500 mg/m², per un totale di 7 giorni. Secondo una recente segnalazione la somministrazione di aciclovir nell'immunodepresso può essere eseguita per via iniettiva per i primi giorni di malattia e successivamente proseguita per os¹⁶.

È possibile l'uso dell'aciclovir in gravidanza e durante l'allattamento, anche se il foglietto illustrativo lo sconsiglia e non sono noti i reali effetti collaterali: non è stato dimostrato a tutt'oggi alcun effetto teratogeno negli studi condotti sul coniglio e sul topo. Nella pratica viene utilizzato senza particolari problemi.

Un'altra particolare condizione è quella dell'infezione in epoca perinatale: se il parto non è imminente, non c'è indicazione al trattamento (tranne per forme particolarmente severe nella madre); se invece il parto è imminente, è necessaria la somministrazione di aciclovir associato alle immunoglobuline antivariella (vedi anche paragrafo successivo). In epoca neonatale, invece, l'aciclovir è utilizzato regolarmente, malgrado le indicazioni ufficiali che riportano l'assenza di dati sufficienti ad escluderne la tossicità.

È consigliato l'uso dell'aciclovir negli adolescenti, in cui sono più probabili le complicanze, e nei secondi contatti (per es. familiari non immuni conviventi con malati) in cui l'esantema è, solitamente, più ricco, dura più giorni e la malattia ha maggiori complicanze; il farmaco va somministrato nelle prime 24-48 ore dall'insorgenza del rash.

Infine è consigliato l'utilizzo del farmaco anche nei pazienti con malattie cutanee croniche, con diabete, con cardiopatie e con malattie polmonari croniche.

7. Il trattamento è giustificato in termini di costi-benefici?

Alla luce dei dati della nostra realtà non vi è evidenza di un vantaggio in termini di costi-benefici.

LE RAGIONI DEL SÌ

- Si riducono la durata e la gravità della varicella del 25-30%.
- Non c'è interferenza con la risposta immune; la tollerabilità è molto buona.
- Si risparmia, secondo alcuni Autori, circa il 10% del costo calcolato globale della varicella.
- Le resistenze al farmaco non rappresentano un problema.

LE RAGIONI DEL NO

- L'efficacia nel bambino sano è marginale; non è tale da giustificare i costi.
- Il rapporto costo-beneficio nella nostra realtà non ne giustifica l'uso.
- Non vi è evidenza che il trattamento riduca le complicanze.

Secondo una valutazione statunitense dei costi "allargati", intesi come costi globali dell'assistenza al bambino malato, comprendenti oltre alle spese dirette (farmaci + consulti medici) tutte le spese indirette (sostanzialmente giornate

lavorative perse dai genitori), il trattamento farmacologico con aciclovir (incluso ovviamente nei costi) porterebbe a un risparmio del 10% circa.

Dai dati del lavoro di *Pedianet*⁷ emerge che la nostra realtà è molto diversa. Il numero di giornate lavorative perse è minore verosimilmente per la presenza di un tessuto sociale differente (presenza di nonni o altre figure vicarianti) e diversi sono anche i costi dell'assistenza sanitaria (presenza del pediatra di libera scelta). Inoltre lo stesso lavoro ci dice che non vi è stata differenza significativa nel gruppo di bambini trattati con aciclovir rispetto al gruppo dei non trattati in termini di giornate lavorative perse.

Assael e collaboratori hanno calcolato che in Italia il costo medio di ogni singolo caso è di lire 250.400, con un 29% di costi diretti (farmaci, ospedalizzazione, complicazioni, consulti pediatrici) e un 71% di costi indiretti (assenza dal lavoro dei parenti, assenza da scuola). La spesa media per farmaci in questo lavoro è stata di 15.400 lire per caso con 50% dei bambini trattati con antistaminico, il 16% (257) con aciclovir per os e il 3.7% con pomata oftalmica. Il costo medio di un singolo caso di varicella, senza contare il trattamento farmacologico, sarebbe quindi di lire 235.000.

Anche se considerassimo di ridurre con l'uso "a tappeto" del farmaco del 25% le manifestazioni cliniche e indirettamente i costi della malattia, assunto peraltro non dimostrato (anzi al momento negato) dai dati di cui disponiamo, dato l'alto costo del trattamento, non avremmo in alcun modo un rapporto economicamente vantaggioso.

8. Quando usare le gammaglobuline?

Le immunoglobuline specifiche sono indicate negli immunodepressi e nei neonati. Sono prevalentemente di classe G (con tracce di classe A e M), ottenute da donatori volontari con alto titolo anti-varicella.

Generalmente sono usate per l'immunizzazione passiva in neonati (soprattutto quelli che possono aver avuto una infezione transplacentare, con madre che sviluppa la varicella 5 giorni prima del parto o 2 giorni dopo; è irrilevante se la madre ha ricevuto VZIG) e in pazienti immunocompromessi (con leucemia, linfomi, immunodeficit acquisiti, HIV, irradiati, prematuri, pazienti in trattamento corticosteroidico); il soggetto non deve essere immune, deve aver avuto un contatto significativo (familiare, gioco faccia a faccia per più di un'o-

ra, contatto ospedaliero tra chi visita e un infetto) 4 giorni prima.

Sono controindicazioni relative le coagulopatie (maggiore rischio di sanguinamento) e deficit di IgA (maggiore rischio di reazioni sistemiche); nelle donne in gravidanza l'utilizzo del farmaco è dibattuto (nella pratica sono usate, ma non esistono studi di sorveglianza sul feto). Non è noto se le immunoglobuline specifiche siano escrete nel latte e quindi anche l'uso durante l'allattamento è prudenzialmente sconsigliato.

Si somministrano per via intramuscolare 125 U ogni 10 kg di peso fino a un massimo di 625 U; la somministrazione endovenosa non è mai indicata. Sono possibili effetti di infiammazione locale in sede di iniezione, cefalea, nausea, febbre, dispnea e rash; molto improbabili le reazioni anafilattiche. La maggior efficacia si ottiene somministrando le VZIG entro 4 giorni dall'esposizione e la protezione è garantita solo per le tre settimane successive.

Riducono non solo la severità della varicella ma anche il rischio (a meno del 25% dell'atteso) di morte e di sviluppo delle complicazioni più gravi (polmonite ed encefalite).

La somministrazione di VZIG non previene sempre la comparsa di varicella e può invece prolungare il periodo d'incubazione della malattia anche di una settimana. Si devono ritardare le vaccinazioni con virus vivi di almeno 5 mesi dopo la loro somministrazione.

Bibliografia

1. Marchisio P, Principi N. La varicella nel bambino e nell'adolescente: terapia e profilassi. *RIP* 1998;24:9-21.
2. Lieu TA, Black SB, Rieser N, et al. The cost of childhood chickenpox. Parents' perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:173-7.
3. Nathwani D. Economic issues in prevention and treatment of VZV infections. *Herpes* 1995;2:21-2.
4. Nathwani D. Effectiveness of Acyclovir for varicella infections in immunocompetent patients. A British perspective. *Infect Dis Clin Pract* 1995;4:495-585.
5. Fornaro P, 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. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:414-19.
6. Balfour HH jr. Varicella: una malattia curabile che vale la pena curare. *RIP* 1998;24:1051-52.
7. Balfour HH jr, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pe-*

diatr 1990;116:633-9.

8. Christophers J, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to Acyclovir in North-west England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:868-72.

9. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child* 1998;79(6):472-7.

10. Suga ES, et al. Effect of oral Acyclovir against primary and secondary viremia in incubation period of Varicella. *Arch Dis Child* 1993;69:639-43.

11. Balfour, et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Deficit Syndr* 1994;7(3):254-60.

12. Homopolymer mutational hot spots mediate herpes simplex virus resistance to acyclovir. *J Virol* 1997;71(5):3872-8.

13. Ida, et al. Emergence of resistance to acyclovir and penciclovir in varicella-zoster virus and genetic analysis of acyclovir-resistant variants. *Antiviral Res* 1999;40(3):155-66.

14. Mah, Kuo, Wei, Tsai, Liu. Screening for acyclovir-resistant herpes simplex virus isolates from clinical samples. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 30;1:51-4.

15. Nursoy MA, Bakir M, Barlan IB, Basaran MM. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(1):74-7.

16. Carcao MD, Lau RC, Gupta A, Huerter H, Koren G, King SM. Sequential use of intravenous and oral acyclovir in the therapy of varicella in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):626-31.

17. Giaquinto C, Cantarutti C, Sturkenboom M. The natural history of varicella zoster infection in childhood: results from a large prospective study. 38 ICAAC, S. Diego (USA) 1998, Abstract 32H3.