

VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA: SOLO DELIRIO VACCINALE?

GABRIELLA PALLA, ANTONIETTA VILLIRILLO E ALESSANDRO VENTURA

Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa

**SHOULD WE PROMOTE VARICELLA
ZOSTER IMMUNIZATION?**
(M&B 6, 381-385, 1997)

Key words

Varicella Zoster Virus (VZV) vaccine

Summary

Chickenpox is a self-limited disease in the large majority of cases. However, severe complications may occasionally occur both in immunocompetent (infections due to invasive beta-hemolytic group A streptococcus) and in immunocompromised children (case fatality rate of VZV infections is 7% in these patients). VZV infection can also expose to severe morbidity specific subgroups such as pregnant women, newborn babies and the elderly. The efficacy of VZV vaccine has been demonstrated in many trials over the last two decades. Specific recommendations have been made by US and Italian Health Authorities. Despite a favorable cost-benefit analysis all ready performed in USA, a more general evaluation of the priority of VZV immunization as a public health intervention is needed.

La varicella è una malattia infettiva acuta altamente contagiosa, autolimitantesi e universalmente diffusa. Si stima che in Italia si verifichino circa 500.000 casi di malattia per anno¹, il 90% dei quali in bambini di età inferiore ai 10 anni (come avviene in generale nei paesi a clima temperato)². La mortalità per varicella è valutata in 2 casi/100.000 in età infantile e in 50 casi/100.000 in età adulta¹. Nei soggetti immunocompromessi la malattia assume un decorso molto più grave con una mortalità che raggiunge il 7% dei casi^{1,4}.

Il virus

L'agente eziologico è il virus varicella-zoster (VVZ), un herpes virus con DNA a doppia elica di cui si conosce un unico sierotipo. Dopo l'infezione primaria, che causa la varicella, il virus persiste in forma latente nei gangli delle radici dei nervi spinali e cranici e la sua riattivazione (ad esempio nei soggetti anziani, immunodepressi, in condizioni di grave stress) provoca la comparsa di herpes zoster⁵.

In generale la varicella ha un decorso benigno nei bambini sani e immunocompetenti mentre può assumere una maggiore gravità quando si sviluppa nei neonati, negli adulti, nei casi secondari in ambito familiare⁶ e nei soggetti affetti da dermatiti croniche e da pneumopatie croniche (la polmonite è la complicanza più frequente nell'individuo più grande). I pazienti affetti da immunodeficit primitivi o secondari e/o da malattie linfopro-

liferative sono quelli a maggior rischio poiché, in circa il 30% dei casi, si ha una disseminazione viscerale⁷.

Varicella e salicilati

In corso di varicella, in pazienti di qualunque età, è da proscrivere un trattamento con salicilati poiché questa malattia (con l'influenza) aumenta il rischio di sindrome di Reye indotta dai salicilati. L'incidenza della sindrome è andata diminuendo nell'ultimo decennio, parallelamente al minor impiego di ASA nel corso della malattia⁸.

Varicella e gravidanza

L'infezione da VVZ può essere particolarmente grave se contratta in gravidanza sia per la madre che per il prodotto del concepimento. Nella gestante la varicella ha un decorso severo con complicanze polmonari nel 10-20% dei casi; in questi la mortalità può raggiungere il 40%. Inoltre l'infezione può provocare, sia pure molto raramente (1-2% dei nati da madri che contraggono l'infezione nelle prime 20 settimane di gestazione), la sindrome della varicella congenita. Questa è caratterizzata da basso peso alla nascita, microftalmia, cataratta, atrofia ottica, atrofia della corteccia cerebrale, lesioni cutanee cicatriziali e ipotrofia degli arti. Secondo alcuni Autori questa sindrome costituirebbe l'esito di uno zoster fetale conseguente a una riattivazione intrauterina del virus, a breve distanza dall'infezione primaria, per un'adeguata risposta immunitaria cellulomediata del feto^{9,10}.

L'infezione contratta dalla madre tra

5 giorni prima del parto e 2 giorni dopo questo risulta particolarmente grave per il bambino. Infatti il neonato si trova esposto a un'alta carica virale senza un concomitante passaggio di anticorpi protettivi materni e per l'imaturità del suo sistema immunitario non è in grado di provocare una risposta immune adeguata. In tale gruppo di pazienti la mortalità può raggiungere il 30% dei casi^{9,10}.

Problemi emergenti

Negli ultimi anni sono emersi nuovi problemi connessi con l'infezione da virus varicella-zoster.

□ La cospicua immigrazione di soggetti provenienti da paesi con clima caldo, in cui l'infezione si verifica di norma in età più avanzata, in paesi a clima temperato ha creato una fascia di popolazione adulta a rischio di varicella grave. Tale gruppo di soggetti rappresenta inoltre una potenziale fonte di infezione per la popolazione generale².

□ Lo spostamento verso l'età adulta dell'infezione rende possibili casi di malattia anche in persone appartenenti allo staff sanitario, le quali, durante il periodo di incubazione, possono contagiare i pazienti assistiti. Proprio per evitare tale possibilità di contagio le autorità sanitarie britanniche hanno disposto che ogni operatore sanitario non immune sia escluso dal lavoro dal 10° al 21° giorno seguente l'esposizione al virus^{11,13}.

□ Nell'ultimo decennio sono state descritte con maggiore frequenza infezioni invasive da streptococco β-emolitico di gruppo A, la cui porta di entrata è costituita dalle lesioni cutanee tipiche della malattia. Nell'ambito di queste patologie la fascite necrotizzante e la sindrome dello shock tossico risultano particolarmente temibili per l'elevata mortalità e la gravità degli esiti^{14,16}.

Il vaccino

Il vaccino anti-varicella, costituito da virus vivi attenuati, fu allestito più di 20 anni fa in Giappone e denominato Oka, dal nome del bambino dal quale fu prelevato il materiale utilizzato per la preparazione^{2,17}. Ancora oggi la produzione di tale vaccino risulta costosa e pone alcune difficoltà tecniche, riguardanti la preparazione e la standardizzazione del preparato, dovute al fatto che il virus si riproduce con difficoltà in laboratorio¹.

La somministrazione del vaccino avviene per via sottocutanea, e la sieroconversione dopo una singola dose, in una

popolazione di bambini sani, è valutata intorno al 95%^{2,18,19}. La risposta è meno valida sia negli adulti che nei soggetti immunodepressi, nei quali è necessario somministrare una seconda dose di vaccino a distanza di 4-8 settimane^{2,5}.

La comparsa di effetti collaterali a seguito di vaccinazione è rara a tutte le età. Le manifestazioni cliniche sono di modesta entità e costituite principalmente da dolorabilità e rossore nella sede di inoculo (20-25% dei casi), febbre (15%), lieve rash varicelliforme nella sede di iniezione nel 7-8% dei vaccinati².

Gli studi di follow-up indicano una buona persistenza della risposta anticorpale dopo 5-10 anni dalla vaccinazione.

L'incidenza globale di varicella nella popolazione vaccinata esposta al contagio è stimata intorno al 2-3% per anno^{17,19,20}. Rispetto alla malattia naturale il decorso della malattia nei soggetti vaccinati risulta più lieve con comparsa di modesta febbre, minor entità dell'esantema e minor durata della malattia^{21,22}.

È possibile che in tempi relativamente brevi sia disponibile un vaccino di concezione più moderna (sub-unità che inducano una stabile risposta sierica e cellulare) rispetto ad un vaccino con virus vivo, sia pure attenuato, che rimane latente nei gangli spinali tutta la vita.

Italia e "America"

Il vaccino anti-varicella non è commercializzato in Italia, ma è ottenibile in condizioni particolari. Nel nostro Paese le categorie nelle quali è indicata la vaccinazione sono individuate dalla Circolare ministeriale n.8 del 10-3-'92 che la rende disponibile per:

- pazienti con insufficienza renale cronica;
- pazienti con malattie linfoproliferative;
- candidati a trapianti (renale, epatico, midollare).

Viene raccomandato di non somministrare il vaccino alle donne in stato di gravidanza, ai soggetti leucopenici con GB<1200/mm³ e a coloro che hanno ricevuto immunoglobuline iperimmuni specifiche nei tre mesi precedenti. Nei pazienti leucemici la vaccinazione è raccomandata, ma solo dopo un periodo di remissione di almeno sei mesi. In quelli che effettuano chemioterapia è richiesta la sospensione del trattamento nella settimana che precede e in quella che segue la vaccinazione¹.

Il vaccino è stato di recente commercializzato negli USA e l'American Academy of Pediatrics ne raccomanda l'uso universale nei primi anni di vita per i

soggetti suscettibili di malattia, considerate non solo le possibili complicanze e la mortalità correlata, ma soprattutto l'elevato costo di gestione della malattia.

Le raccomandazioni dell'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) sono riassunte nella *Tabella I*.

Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics contrastano con le direttive applicate in molti Paesi europei, Italia compresa, in quanto affermano che il vaccino non deve essere somministrato a pazienti immunodepressi.

Le controindicazioni alla vaccinazione, secondo l'ACIP², sono riportate nella *Tabella II*.

E allora, vaccinazione di massa?

Come per qualunque altra vaccinazione anche per quella anti-varicella la decisione di effettuare una vaccinazione di massa non può prescindere dalla va-

RACCOMANDAZIONI ALLA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA SECONDO L'ACIP
<ul style="list-style-type: none"> □ Singola dose per tutti i bambini < 18 mesi (combinare con MMR) □ Singola dose per tutti i bambini 18 mesi-12anni, anamnesi negativi □ Offerta di vaccino (2 dosi) ai soggetti > 13 anni suscettibili □ Singola dose ai soggetti suscettibili di contatti a rischio □ Donne in età fertile NON gravide □ Soggetti che vivono in comunità □ Viaggiatori

Tabella I

CONTROINDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA SECONDO L'ACIP
<ul style="list-style-type: none"> □ immunodeficit primitivo o secondario □ discrasie ematiche □ leucemie □ linfomi □ neoplasie in genere □ infezione sintomatica da HIV □ terapia steroidea ad alte dosi (prednisone > 2 mg/kg/die) □ gravidanza e allattamento □ allergia alla neomicina □ somministrazione di qualsiasi tipo di immunoglobuline nei 5 mesi precedenti

Tabella II

lutazione di alcune problematiche:

1. Rilevanza del problema in termini di salute pubblica;
2. Efficacia e innocuità del vaccino;
3. Rapporto costo/beneficio;
4. Priorità.

Rilevanza del problema in termini di salute pubblica

Negli USA si verificano annualmente circa 4 milioni di casi di varicella², con una spesa valutata in circa 500 milioni di dollari, la maggior parte dei quali legati alle ricadute sociali della malattia (spese per il medico, assenza dal lavoro dei genitori)^{8,19}.

La mortalità è valutata in 1:40.000 casi (100 casi/anno)², escludendo i soggetti con immunodeficit, e il tasso di ospedalizzazione è stimato in 1-2:1000 casi.

Le complicanze più frequentemente osservate, oltre alle sovrainfezioni batteriche cutanee che sono le più comuni in assoluto²², sono la polmonite (1:400 adulti con varicella)²³, la sindrome di Reye (1:10.000)⁸ e l'encefalite (1:10.000). Le infezioni invasive da streptococco β -emolitico di gruppo A, quali la fascite necrotizzante e la toxic shock syndrome (SST), risultano, nell'ultimo decennio, in sensibile aumento²⁴ e la loro attuale incidenza è stimata in 1:10.000 casi di varicella²⁵. È stato osservato che il 50% delle infezioni streptococciche invasive si verifica in bambini in corso di varicella²⁶. La rilevanza di tali infezioni è stata segnalata in molti studi (Figura 1).

In un recente lavoro americano sono stati presi in esame retrospettivamente tutti i bambini ospedalizzati per varicella nel decennio 1981-1990. Nel periodo di osservazione i casi riportati sono stati 103, con una degenza ospedaliera media di 4,5 giorni e 1 caso di morte²⁷ (infezioni tessuti molli 31; infezione cutanea 21; encefalite 15; sindrome di Reye 6; polmonite, otite, sepsi 21; disidratazione 10).

Suddividendo il periodo di studio in 2 quinquenni 1981-'85 e 1986-'90, nel secondo gli Autori non hanno osservato nessun caso di sindrome di Reye, verosimilmente per il minor uso di ASA nel corso della malattia, mentre hanno riportato un netto aumento dei casi di fascite e cellulite (24 casi rispetto a 7) (Tabella III).

Questi dati hanno ricevuto ulteriori conferme anche in altri studi. Uno studio multicentrico californiano riporta, in bambini con età media di 3 anni, nel periodo gennaio-aprile '94, 24 casi di malattia invasiva da streptococco β -emolitico di gruppo A in corso di varicella, di cui 4 mortali¹⁶.

Nella città di Seattle in un periodo di 18 mesi, tra dicembre '93 e maggio '95, sono stati osservati 14 casi di fascite necrotizzante come complicanza della varicella in bambini di età compresa tra 6 mesi e 10 anni. I casi di fascite sono stati osservati principalmente nel tardo inverno-inizio primavera, periodo in cui abitualmente si verificano le epidemie di varicella¹⁵.

La ripresa delle infezioni invasive da streptococco β -emolitico di gruppo A segnalata negli anni più recenti è da riferire, almeno in parte, alla maggiore diffusione di alcuni sierotipi quali l'M1 e M3, che producono le esotossine piogeniche A e B che agiscono come superantigeni^{15,27}. Le lesioni cutanee e mucose della malattia rappresentano verosimilmente la porta di entrata del germe¹⁶.

La fascite necrotizzante è difficilmente diagnosticata in fase precoce, poiché viene spesso confusa con una cellulite¹⁵. Ciò che deve mettere in allarme sono la persistenza o la ripresa di febbre elevata al 3°-4° giorno dell'esantema, la comparsa di eritema ed edema localizzato e la presenza di un dolore sproporzionato all'obiettività clinica.

In una fase successiva compaiono aspetto settico, difficoltà nei movimenti

INCIDENZA DELLE COMPLICANZE DA VARICELLA IN DUE QUINQUENNI SUCCESSIVI		
PERIODO	'81-'85	'86-'90
Encefalite	8	7
S. di Reye	6	0
Cellulite, fascite	7	24
Polmonite	4	6
Altro	10	12

Tabella III

del corpo, tachicardia e ipotensione^{15,28}.

Il trattamento deve essere iniziato precocemente e si avvale dell'impiego di antibiotici (la clindamicina e la penicillina G sono i farmaci di scelta), di un curettage chirurgico delle lesioni e di adeguate misure anti-shock. Recentemente si è fatto ricorso anche alla terapia iperbarica che favorirebbe la guarigione migliorando l'ossigenazione dei tessuti compromessi¹⁵.

Il caso di Marco

Marco è un ragazzo di 13 anni che, in quarta giornata di comparsa dell'esantema, presenta un brusco rialzo termico associato a un eritema dolente al tronco.

Il medico curante pensa a una piodermite e consiglia amoxicillina + acido clavulanico. Il giorno successivo Marco appare sofferente, ha febbre oltre i 40° C, l'emitorace destro è tumefatto, intensamente dolente, e si repertano aree di iniziale necrosi nella zona eritematosa. Il ragazzo viene ricoverato e trattato con ceftriaxone. Nonostante la terapia, il quadro peggiora rapidamente; sono presenti ampie aree di necrosi, febbre molto elevata, stato settico, tachicardia, polipnea e ipotonia.

Viene instaurato un trattamento con clindamicina, associato a drenaggio chirurgico delle aree necrotiche e a un adeguato supporto circolatorio. La coltura del materiale prelevato dalle lesioni cutanee risulta positiva per streptococco β -emolitico di gruppo A.

Le condizioni del ragazzo migliorano rapidamente con scomparsa della febbre in 72 ore.

Successivamente è necessario effettuare un trapianto di cute, per permettere un'adeguata guarigione della lesione (Figure 2 a, b, c).



Figura 1. Bambino con stato settico ed esantema tossico da SBA in corso di varicella. La febbre era ripresa al 4° giorno dalla comparsa dell'esantema varicellioso. Guarigione in terapia con penicillina G e clindamicina per via sistemica.



Figura 2a. Estesa area di necrosi dei tessuti molli in seguito a infezione da streptococco β -emolitico di gruppo A in corso di varicella. La guarigione è avvenuta dopo drenaggio chirurgico e terapia con penicillina G e clindamicina. È stato necessario un trapianto di cute.



Figura 2b. Desquamazione a lunghe falde della cute della mano nello stesso bambino.

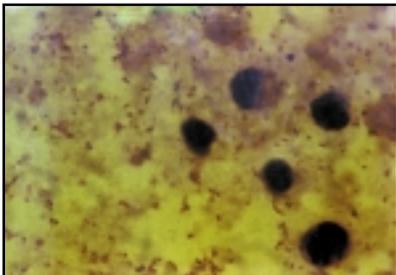


Figura 2c. Streptococchi e leucociti nello striscio di materiale necrotico al microscopio ottico nello stesso caso (colorazione di May-Grunwald-Giemsa).

Efficacia e innocuità del vaccino

Durata della copertura vaccinale

L'efficacia e l'innocuità del vaccino costituiscono un problema ancora dibattuto. Studi di follow-up hanno evidenziato la persistenza di un elevato tasso di copertura vaccinale a distanza di 5-10 anni dall'immunizzazione primaria^{18,29} e osservazioni effettuate in Giappone, dove il vaccino è disponibile da più di 20 anni, risultano rassicuranti in tal senso. Il mantenimento di un alto tasso di copertura vaccinale è senza dubbio influenzato dall'esistenza di booster naturali che verrebbero a mancare nel caso

venisse effettuata una vaccinazione di massa²⁰. In tal caso, in conseguenza del declino nel tempo della protezione vaccinale, la malattia potrebbe spostarsi verso l'età adulta e assumere quindi una maggiore gravità³⁰. A tale riguardo risulta peraltro rassicurante l'esempio della vaccinazione antimorbillosa, il cui impiego universale non ha portato a un aumento dei casi di malattia tra gli adulti^{8,31}.

Rischio di zoster "tardivo"

Il virus vaccिनico, come quello selvaggio, persiste nei gangli spinali e può slatentizzarsi provocando un aumento dei casi di herpes zoster⁵. Pur essendo stati descritti casi di zoster post-vaccinico, le osservazioni compiute in pazienti leucemici vaccinati fanno rilevare che l'incidenza di herpes zoster è nettamente inferiore a quella osservata dopo infezione da virus selvaggio (3% vs 15%)²⁹. Anche le manifestazioni cliniche dello zoster "post-vaccinico" sono più lievi di quelle che seguono la malattia naturale. Tutti i casi di zoster però, indipendentemente dalla gravità clinica, rappresentano una possibile fonte di contagio.

Contagiosità dei vaccinati

Esiste la possibilità di diffusione della malattia da parte dei soggetti vaccinati? In letteratura non è riportato nessun caso clinico di varicella conseguente a contatto con soggetti sani vaccinati^{2,4,29} mentre sono descritti casi intrafamiliari di malattia in seguito a contatto con pazienti leucemici sottoposti a vaccinazione². Nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni sub-cliniche oppure di malattie di lieve entità. Ciò indica che il virus vaccिनico resta attenuato anche quando viene trasmesso ad altri ospiti suscettibili^{2,5,29}.

Da quanto detto, emerge che la vaccinazione dei soggetti conviventi con un paziente immunodepresso non espone quest'ultimo a nessun rischio, anzi gli fornisce una protezione indiretta. Secondo l'American Academy of Pediatrics questa sarebbe, allo stato attuale delle conoscenze, la strategia migliore per proteggere un paziente con deficit immunitario. La scelta di comportamento delle autorità sanitarie americane, che sconsigliano la vaccinazione nei leucemici, è motivata dal fatto che ancora oggi non sappiamo se nei soggetti che non hanno un'adeguata risposta immune la protezione duri per tutta la vita o invece si abbia uno spostamento della malattia nell'età adulta.

Non responders

Come per ogni vaccinazione anche per quella anti-varicella potrebbero esistere dei soggetti non responders. Uno studio effettuato su un gruppo di bambini e adolescenti sani sottoposti a vaccinazione ha dimostrato che anche in presenza di risposta vaccinale insufficiente il decorso della malattia è comunque lieve^{10,17,22}.

Interventi alternativi alla vaccinazione

Le problematiche ancora esistenti riguardo alla vaccinazione hanno indotto a riconsiderare anche interventi alternativi basati sull'impiego di VZIG e/o di aciclovir.

La somministrazione di VZIG entro 96 ore dall'esposizione può prevenire o modificare il decorso della malattia⁷. La loro efficacia è comunque incompleta⁹, il loro costo troppo elevato per poter pensare a un impiego su larga scala. Come indicato dall'American Academy of Pediatrics, il loro uso è da riservare soltanto a situazioni selezionate (contatti familiari, contatti stretti avvenuti in ambiente chiuso, casi ospedalieri, neonati)⁷.

L'efficacia dell'aciclovir nell'infezione da VVZ è stato oggetto di molti studi. La terapia con aciclovir ha determinato una riduzione della severità della malattia nei soggetti trattati (minor numero di lesioni cutanee, febbre più bassa e di minor durata) ma non ha modificato in maniera significativa l'incidenza dalle complicanze³².

La profilassi post-esposizione con aciclovir ha fatto rilevare in molti studi una diminuzione dei casi di varicella clinicamente evidente nei soggetti trattati rispetto ai controlli^{33,34}. Tale situazione presenta peraltro dei risvolti negativi per la difficoltà di stabilire se un bambino esposto al contagio e trattato in via profilattica ha avuto un'infezione subclinica diventando immune oppure non ha contratto alcuna infezione restando suscettibile di malattia in età più avanzata^{6,34}. Nella valutazione dell'utilità di un trattamento con aciclovir si deve considerare anche una possibile interferenza negativa con la risposta immune per effetto dell'azione inibente del farmaco sulla replicazione virale³⁴. Sappiamo infatti che è necessaria un'elevata replicazione virale per stimolare un'adeguata risposta immune.

L'uso del farmaco è inoltre sconsigliato in gravidanza poiché ancora non

si conoscono gli effetti sul prodotto del concepimento.

In aggiunta a queste problematiche anche l'elevato costo del farmaco ne rende improponibile l'uso al di fuori di condizioni ben codificate.

Rapporto costo/beneficio (USA)

Una valutazione del rapporto costo/beneficio, effettuata da Autori americani, indica un possibile risparmio del 66% sui costi della malattia¹⁰. Questa analisi si presta tuttavia ad alcune critiche poiché non tiene conto di alcuni elementi:

- risparmio legato alla protezione vaccinale nelle categorie a rischio (gravidanza, paziente con immunodeficit);
- costi dovuti alle complicanze streptococciche invasive in corso di malattia;
- possibile spostamento della malattia in età adulta per il decadere della protezione vaccinale. La varicella dell'adulto è sempre più grave e pertanto comporta una maggiore spesa sanitaria.

L'analisi del rapporto costo/beneficio effettuata negli USA si adatta poco alla situazione del nostro Paese, in quanto i costi per le ricadute sociali della malattia non sono nella nostra realtà così importanti come negli USA.

Allo stato attuale delle conoscenze alcune categorie ad alto rischio per le quali la vaccinazione va raccomandata sembrano comunque individuabili:

- adulti suscettibili;
- donne in età fertile, prima di una eventuale gravidanza;
- personale sanitario non immune.

Rimane dibattuto il comportamento da tenere nei pazienti con immunodeficit che sono a rischio di malattia grave con alto tasso di mortalità, ma la vaccinazione dei familiari e/o la vaccinazione dei pazienti leucemici dopo remissione di almeno 6 mesi sembrano comunque raccomandabili.

Priorità e considerazioni conclusive

□ È molto probabile che la vaccinazione anti-varicella di massa apporterebbe un reale vantaggio in termini costo/benefici in relazione ai problemi connessi con la malattia (risparmio di complicazioni gravi e di costi sociali).

□ C'è probabilmente la possibilità di migliorare l'efficacia del vaccino sia in termini di percentuale di protezione che di durata della stessa.

□ La vaccinazione è accettabile per il singolo soggetto se non comporta un aumento di iniezioni e pertanto dovrebbe essere associata (ad esempio con MMR).

□ La disponibilità di vaccini di seconda generazione a subunità permetterà un diverso approccio al problema.

□ Come per altre "nuove" vaccinazioni la priorità della vaccinazione stessa rispetto a quella di altri interventi socio-sanitari rimane da definire.

□ Come regola generale di pensiero si deve evitare che i fatti (la vaccinazione di massa) precedano il pensiero (la certezza di non sottrarre denaro pubblico a interventi socio-sanitari più importanti e urgenti).

Bibliografia

1. Assael BM: *Dizionario di vaccinazione*. CIS Editore, Milano 1996.
2. Committee on Infectious Diseases: Recommendation for the Use of Live Attenuated Varicella Vaccine. *Pediatrics* 95, 791-796, 1995.
3. Zafer E, Munewer B, Guler K, Betul S, Shi-Geharu U: Oka strain live varicella vaccine in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 15, 169-170, 1996.
4. Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M et al: Lack of transmission of the live attenuated Varicella Vaccine Virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 87, 166-170, 1991.
5. Plotkin SA: Vaccines for Varicella-Zoster Virus and Cytomegalovirus: Recent Progress. *Science* 265, 1373-1385 1994.
6. Suga S, Yoshikawa T, Osaki T, Asano Y: Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child* 69, 639-643, 1993.
7. American Academy of Pediatrics: Report of the Committee on Infectious Diseases. *Red book*. Elk Grove Village, Illinois 1994.
8. Preblud SR: Varicella: Complications and Costs. *Pediatrics* 78 (suppl), 728-735, 1986.
9. Seidman DS, Stevenson DK, Arvin AM: Varicella vaccine in pregnancy. *BMJ* 313, 701-2, 1996.
10. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343, 1547-1550, 1994.
11. Jones EM, Reeves DS: Controlling chickenpox in hospitals. *BMJ* 314, 4-5, 1997.
12. Oshiro AC, Begue RE, Steele R: Varicella disease and Transmission in Pediatric House Officers. *Pediatr Infect Dis J* 15, 461-462, 1996.
13. Grossman M: Varicella vaccine and health care workers. *Pediatr Infect Dis J* 15, 395-6, 1996.
14. Peterson CL, Vugia DJ, Meyers HB, Chao SM, Vogt J et al: Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 15, 151-6, 1996.
15. Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JT, Rubens CE, Clarke WR: Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatr Infect Dis J* 14, 588-94, 1995.

16. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Arrieta A et al: Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 15, 146-50 1996.

17. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand CS, Isganitis K et al: Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 11, 19-23, 1992.

18. Withe CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H et al: Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents: results from clinical trials 1987 to 1989. *Pediatrics* 87, 604-610, 1991.

19. Clements DA, Armstrong CA, Ursano AM, Moggio MM, Walter EB et al: Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 14, 874-9, 1995.

20. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yzaki T et al: Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94, 524-26, 1994.

21. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE: Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 91, 17-22, 1993.

22. Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, Reisinger KS, Blatter MM et al: Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 92, 833-837, 1993.

23. Controversy about chickenpox. *Lancet* 340, 639-640, 1992.

24. Peterson CM, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EJ et al: Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 129, 529-36, 1996.

25. Burke GA, Chambers TL: Musculoskeletal side-effects of varicella. *Lancet* 349, 1997.

26. Doctor A, Harper MG, Fleisher GR: Group A beta hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence and recent association with varicella. *Pediatrics* 96, 428-33, 1996.

27. Jackson MA, Burry VF, Olson LC: Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 11, 441-5, 1992.

28. Bradley JS, Schlivert PM, Sample TG: Streptococcal toxic shock like syndrome as a complication of varicella. *Pediatr Infect Dis J* 10, 77-8, 1991.

29. Gershon AA: Varicella vaccine: its past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 14, 742-4, 1995.

30. Ross LF, Lantos J: Immunization against chickenpox. *BMJ* 310, 2-3 1995.

31. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G: Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 124, 869-74, 1994.

32. Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, Heusser RC, Englund JA et al: Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 116, 633-9, 1990.

33. Huang YA, Lin TY, Chiu CH: Acyclovir prophylaxis of varicella after household exposure. *Pediatr Infect Dis J* 14, 152-4, 1995.

34. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T et al: Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatr* 92, 219-222, 1993.

