

Epidemiologia della varicella nel mondo e in Italia

1



Giovanni Gabutti, Armando Stefanati

Introduzione

Il virus della varicella zoster (VZV) è ubiquitario, infetta esclusivamente l'uomo e non ha alcun serbatoio animale.^{1,2}

La varicella rappresenta la patologia che segue all'infezione primaria da VZV ed è una malattia infettiva molto diffusa che in epoca pre-vaccinale colpiva tipicamente l'età infantile. Nel corso dell'infezione primaria il virus si latenzia a livello dei gangli sensoriali, ove può permanere molto a lungo fino alla eventuale slatentizzazione che esita nella forma clinica conosciuta come herpes zoster (HZ).³

La varicella in epoca pre-vaccinale presentava un tipico andamento endemo-epidemico ed era sostenuta dalla trasmissione aerodiffusa del VZV. Il virus, altamente contagioso, può essere trasmesso per via aerea ma anche per contatto diretto, a partire dal liquido delle vescicole di soggetto affetto da varicella o HZ.⁴ Il periodo di incubazione della varicella oscilla tra 2 e 3 settimane ed il periodo di contagiosità è particolarmente lungo. Infatti la contagiosità inizia 1-2 giorni prima della comparsa del rash cutaneo e perdura fino a 4-5 giorni dopo lo stesso, e comunque fino alla evoluzione in croste dell'ultima gettata di vescicole. Il periodo di contagiosità può essere anche più prolungato in soggetti immuno-compromessi.⁵

Dal punto di vista clinico, sebbene spesso ritenuta una patologia assolutamente benigna, la varicella può correlare con complicanze anche severe, soprattutto nei neonati, negli adulti e nei soggetti immuno-compromessi. Inoltre, l'infezione primaria da VZV in gravidanza può esitare in forme clinicamente molto severe sia per la gestante che per il feto/neonato.⁶

La disponibilità e l'uso estensivo della vaccinazione hanno avuto un impatto rilevante sull'epidemiologia della varicella, direttamente correlato al tasso di copertura vaccinale raggiunto.⁷

Risulta pertanto importante valutare i dati più aggiornati dell'epidemiologia della varicella nel mondo ed in Italia, evidenziando, ove possibile, differenze tra epoca pre- e post-vaccinale.

Incidenza della varicella

Nel position paper pubblicato nel 2014 l'OMS sottolineava che il virus VZV era presente in tutto il mondo e, in assenza di un programma di vaccinazione contro la varicella, la maggior parte delle persone veniva infettata entro l'età giovane adulta. L'età di acquisizione della varicella presentava alcune variazioni geografiche con valori più elevati in molte regioni tropicali. La maggior parte dei dati disponibili derivavano da paesi ad alto reddito; in particolare nei paesi temperati ad alto reddito in epoca pre-vaccinale >90% delle infezioni si verificava prima dell'adolescenza e <5% degli adulti rimaneva suscettibile a VZV. Nelle zone tropicali l'acquisizione dell'infezione avveniva, per ragioni non ancora completamente comprese, in età più avanzata con conseguente maggiore suscettibilità tra i giovani adulti. La varicella mostrava una forte stagionalità nelle aree temperate e nella maggior parte delle aree tropicali, con picchi di incidenza durante l'inverno e la primavera o nei mesi/periodi più asciutti/freschi ai tropici. Sempre in epoca pre-vaccinale venivano registrati picchi epidemici con ciclicità di circa 2-5 anni.⁵

Più recentemente sono stati pubblicati dati focalizzati su specifiche aree del mondo.

In America Latina e nei Caraibi (Regione LAC) la valutazione dell'incidenza della varicella deriva da un sistema di sorveglianza passiva e pertanto è ampiamente sottostimata; inoltre in molti paesi della Regione LAC vengono notificati i ricoveri ed i decessi varicella-correlati mentre la varicella non è una malattia soggetta a notifica. Prima dell'introduzione della vaccinazione universale, il tasso di incidenza annuale riportato nella Regione LAC era variabile (ad es. 301-437/100.000 abitanti in Costa Rica, 233-381 casi/100.000 in Messico). L'incidenza seguiva un andamento ciclico, con picchi epidemici ogni pochi anni. Inoltre, un andamento stagionale con picchi di incidenza durante l'inverno e la primavera veniva registrato nei Paesi sia delle aree tropicali (Messico) che di quelle temperate (Uruguay, Argentina, Brasile). L'incidenza più elevata è stata segnalata in bambini di età <10 anni.

In molti Paesi è stato riportato un incremento dei tassi di incidenza che ha contribuito in molti casi alla scelta di introdurre la vaccinazione; con l'adozione di quest'ultima è stata registrata una drastica riduzione dell'incidenza dei casi di varicella. Ad esempio, in Costa Rica la vaccinazione con una schedula ad 1 dose per i bambini a 15 mesi di età è stata introdotta nel settembre 2007 e nel periodo 2008-2015 si è verificata una riduzione del 74% dei casi di varicella. In Uruguay, 6 anni dopo l'introduzione del programma vaccinale, l'incidenza delle visite ambulatoriali tra i bambini si è ridotta complessivamente dell'87%. Nel 2009, l'incidenza in Uruguay è scesa a 20/100.000. Dati sull'incidenza a San Paolo, Brasile, hanno mostrato un incremento dell'incidenza fino all'introduzione della vaccinazione nel 2013 a cui è seguito un significativo decremento negli anni successivi.⁸

Una recente revisione sistematica ha evidenziato che in Medio Oriente vi è una notevole variabilità dei dati di incidenza della varicella, correlata alle diverse definizioni di caso utilizzate o ai differenti sistemi di sorveglianza. In epoca pre-vaccinale l'incidenza annuale/100.000 abitanti oscillava tra 73,4 in Iraq a 759 in Arabia Saudita. Anche le differenze climatiche potrebbero aver contribuito a questa variabilità dei dati; in generale il picco di incidenza veniva segnalato in primavera e l'incidenza era più elevata in aprile e maggio in Iraq, a marzo in Arabia Saudita e tra marzo e maggio negli Emirati Arabi Uniti. Inoltre, negli Emirati Arabi Uniti ed in Arabia Saudita l'incidenza variava a seconda del genere (maggiore

negli uomini rispetto alle donne) mentre in Iraq e negli Emirati Arabi Uniti variava con l'età (maggiore nei soggetti di età <15 anni rispetto ai soggetti più anziani). Ad Abu Dhabi nel 2011 l'incidenza è stata pari a 486/100.000 abitanti; a seguito dell'introduzione della vaccinazione universale finanziata dal governo nel 2012, i tassi di incidenza sono diminuiti oscillando tra 147 e 168/100.000 abitanti a partire dal 2013. Nonostante la variabilità dei dati, in epoca pre-vaccinale è stato registrato un incremento dell'incidenza che è triplicata in Iraq tra il 2007 ed il 2011 ed è aumentata da 207 nel 1999 a 759/100.000 nel 2003 in Arabia Saudita. I dati sull'incidenza successivi all'introduzione della vaccinazione sono disponibili solo per l'Arabia Saudita dove l'immunizzazione è stata introdotta nel 2008; nel 2011 l'incidenza è risultata pari a 88,1/100.000 abitanti, sostanzialmente ridotta rispetto dal valore di 739,8/100.000 abitanti registrata nel 1994 prima della disponibilità del vaccino.⁹

Anche per la Regione Asia-Pacifico (Regione APAC) i dati di incidenza disponibili variano notevolmente tra le diverse nazioni in rapporto alle differenze dei sistemi di sorveglianza. Prima dell'introduzione della vaccinazione, l'incidenza annuale nella popolazione generale presentava il tasso più basso in India (74/100.000 nel 1973) e quello più alto a Singapore (798/100.000 nel 1999). In Australia il tasso annuale di incidenza pre-vaccinale stimato era pari a 1.329/100.000 abitanti; inoltre, un totale di sette casi di varicella congenita (1/107.000 gravidanze all'anno) e 44 casi di varicella neonatale (1/17.000 gravidanze all'anno) erano stati segnalati durante l'epoca pre-vaccinale. I tassi di incidenza della varicella neonatale nel 2008 e nel 2009 sono risultati inferiori di oltre l'85% rispetto a quelli dell'era pre-vaccinale (1995-1997). L'impatto della vaccinazione è stato evidenziato anche a Taiwan dove l'incidenza è diminuita da 2,9 a 3,8 volte rispetto al periodo pre-vaccinale. In termini di stagionalità, in generale nella Regione APAC l'incidenza della varicella è stata più alta nei mesi più freddi/invernali.¹⁰ Recentemente uno studio ha rilevato che il tasso di incidenza è diminuito dell'82,8% dopo la vaccinazione universale con singola dose a Taiwan ed un'altra ricerca ha dimostrato che il tasso di incidenza della varicella è diminuito del 67% dopo la vaccinazione universale (scheda con una dose) in Corea del Sud.^{11, 12}

In Giappone il numero di casi di varicella segnalati da ogni centro sentinella (in totale 3000 centri) è stato pari a 81,4 casi/anno dal 2000 al 2011. Tale numero è diminuito dopo il 2012 ed è ulteriormente diminuito nel 2015, dopo l'introduzione della vaccinazione di routine nell'ottobre 2014. Un'ulteriore diminuzione del 76,6% del numero medio di casi (19 casi/anno) è stato segnalato nel 2017 ed il decremento maggiore è stato identificato nella fascia di età da 1 a 4 anni. Nel 2017, il numero di casi di varicella per centro sentinella in questa fascia di età è stato pari a 6,6 casi/anno indicando un calo dell'88,2% rispetto al valore medio di 56,1 casi/anno del periodo 2000-2011. Nel dettaglio il decremento è stato pari all'87,9% nei bambini di età <1 anno ed al 41,0% in quelli di età compresa tra 5 e 9 anni. La distribuzione per età dei casi segnalati è stata coerente durante il periodo 2000-2011 e la percentuale di bambini di età <5 anni ha rappresentato in media il 77,4% di tutti i casi. La percentuale in questa fascia di età è scesa al 39,2% nel 2017; al contrario, la percentuale di bambini di età compresa tra 5 e 9 anni è aumentata dal 20,5% nel 2000-2011 al 51,6% nel 2017, anche se il numero complessivo dei casi era diminuito.¹³

Negli USA in epoca pre-vaccinale la varicella era endemica e praticamente tutte le persone avevano contratto l'infezione prima di raggiungere l'età adulta. Il numero annuale di casi approssimava una coorte di nascita, cioè circa 4 milioni ogni anno. La maggior parte dei

casi (circa il 90%) veniva registrata tra i bambini di età <15 anni. Negli anni '90, la più alta incidenza per età è stata registrata nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni; gli adulti di età >20 anni rappresentavano solo il 7% dei casi. L'incidenza della varicella è diminuita in modo significativo a partire dal 1995 con l'introduzione della vaccinazione. L'incidenza è diminuita in media del 97% rispetto agli anni dell'epoca pre-vaccinale; i casi sono diminuiti in tutte le fasce di età, compresi i bambini non idonei per la vaccinazione e gli adulti, indicando l'effetto indiretto della vaccinazione. La seconda dose di vaccino è stata introdotta nel programma nazionale nel 2007 ed un calo dell'85% dell'incidenza è stato rilevato confrontando i dati del periodo 2005-2006 con quelli degli anni 2013-2014; il decremento maggiore è stato evidenziato nei bambini dai 5 ai 14 anni.¹⁴

La valutazione dell'impatto epidemiologico della varicella è stata inserita in una pubblicazione del 2009 evidenziando che questa malattia infettiva era comune nei paesi europei coinvolgendo quasi l'intera coorte di nascita. Ad esempio, in Germania, prima della vaccinazione introdotta nel 1999, l'incidenza annuale risultava pari a circa 760.000 nuovi casi in una coorte di nascita di circa 800.000 ed in Francia l'incidenza era pari a 4.973 casi/100.000 nei neonati <1 anno di età ed a 12.124/100.000 nella fascia di età 1-4 anni.¹⁵

Più recentemente l'incidenza in Europa è stata analizzata dall'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) nel 2015. Nella maggior parte dei casi si è trattato di una stima retrospettiva e solo cinque studi si riferivano ad un follow-up prospettico della popolazione. In ogni caso i sistemi di sorveglianza della varicella in Europa sono risultati altamente eterogenei o mancanti in diversi paesi e questo ha comportato comunque una ampia sottostima della situazione epidemiologica reale. In epoca pre-vaccinale il numero annuale di casi di varicella era stimato vicino alla coorte di nascita di ciascun paese. La varicella interessava principalmente i gruppi di età più giovani; il 52-78% dei casi incidenti si verificava in bambini di età <6 anni e l'89-95,9% dei casi si verificava prima dell'adolescenza. L'incidenza annuale standardizzata risultava pari a 300-1.291/100.000 abitanti nell'Europa occidentale, 164-1.240 nell'Europa meridionale ed a 350 nell'est Europa. La varicella risultava essere un'infezione comune durante l'infanzia e l'incidenza annuale era pari a 1.580-12.124 casi/100.000 abitanti nei bambini di 1-4 anni di età ed a 4.400-18.600/100.000 abitanti nei bambini 0-4 anni, con differenze nelle diverse nazioni. I tassi di incidenza nella fascia di età 0-4 anni sono risultati da quattro a sei volte superiori a quelli della fascia di età 5-14 anni nei paesi dell'Europa occidentale e settentrionale e da due o tre volte nell'Europa meridionale e orientale. I dati del sistema di sorveglianza EUVAC.NET relativi al 2010 riportavano un totale di 592.681 casi di varicella da 18 paesi europei. Per il 72% dei casi in cui l'età era nota, il 3% aveva <1 anno, il 41% aveva 1-4 anni, il 38% era 5-9 anni, il 10% aveva 10-14 anni, il 3% aveva 15-19 anni e il 6% aveva >20 anni di età.¹

Una revisione sistematica ha valutato l'impatto della varicella nell'Europa centrale e dell'est. In Slovenia, l'incidenza complessiva della varicella è diminuita durante il periodo pre-vaccinale (dal 1979 al 2005; 815,2/100.000 abitanti nel periodo 1979-1998 e 458,9/100.000 nel 2005); il vaccino è stato introdotto nel 2006. In Polonia, dove il vaccino era disponibile nel mercato privato dal 1999, raccomandato dal 2002, e disponibile gratuitamente per i soggetti immuno-compromessi dal 2009, l'incidenza della varicella ha mostrato un aumento non lineare da 340,2/100.000 abitanti nel 2008 a 448,7/100.000 nel 2011; tale incremento è probabilmente attribuibile al miglioramento dei metodi di sorveglianza. Un andamento si-

mile è stato osservato in Romania, dove l'incidenza è triplicata tra il 1986 e il 2004 (passando da 110 a 316/100.000); anche in questo caso l'aumento dell'incidenza può essere attribuito ad una migliore efficienza dei metodi di sorveglianza della malattia. Analogamente al resto dell'Europa, l'incidenza è generalmente risultata più alta nei bambini più piccoli (<9 anni di età). In Lettonia, ad esempio, nel 2017 si sono verificati in totale 1.564 casi di varicella, di cui 1.462 nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni; di questi, 837 casi riguardavano bambini di età compresa tra 1 e 6 anni. Per quanto concerne la stagionalità, il picco di incidenza annuale è stato registrato durante i mesi invernali (da ottobre a gennaio) e primaverili (marzo e aprile). In alcune nazioni, come Bulgaria e Slovacchia, dove la vaccinazione contro la varicella non era né obbligatoria né finanziata con fondi pubblici e la copertura era bassa, si sono evidenziate ampie variazioni nei picchi annuali di incidenza. In Lituania, che ha introdotto la vaccinazione universale contro la varicella nel 2008, l'incidenza annuale è oscillata tra 331,7 casi/100.000 nel 2010 e 760,8 casi/100.000 nel 2014, con un'incidenza media annua di 482,2 casi/100.000 nel periodo 2007-2016.¹⁶ Nel 2018 alcuni Paesi europei avevano già implementato la vaccinazione estensiva e l'impatto della stessa è stato rapidamente evidente. Ad esempio, in Germania è stato registrato un calo dell'incidenza pari al 50% ed un decremento dei casi di varicella è stato evidenziato sia in Grecia che in Spagna.¹⁷

In Italia la varicella è soggetta a notifica obbligatoria e tutti i casi segnalati vengono registrati dal Ministero della Salute e dall'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT). Nel 2008 sono stati analizzati i dati ISTAT sui casi di varicella relativi al periodo 1991-2004, determinando l'andamento dell'incidenza per 100.000 abitanti sulla base della popolazione inclusa nei censimenti nazionali. La varicella si è confermata una malattia che colpiva ogni anno una larga parte della popolazione. Il tasso annuale complessivo standardizzato variava da 164,4 a 244,2/100.000 abitanti negli anni 1991-2004. Analizzando i dati suddivisi in tre periodi (1991-1995, 1996-2000 e 2001-2004), è emerso chiaramente che la varicella colpiva principalmente i bambini (0-14 anni). Inoltre, in questa fascia di età, l'incidenza era aumentata significativamente, da 996/100.000 abitanti nel 1991-1995 a 1.164 nel 2001-2004 mentre nelle altre fasce d'età la stessa è diminuita. Il confronto tra i soggetti di età compresa tra 0 e 14 anni con quelli ≥ 15 anni di età ha evidenziato un incremento significativo della percentuale dei casi nella classe di età più giovane (81,4% nel 1991-1995, 85,2% nel 1996-2000 e 88,4% nel 2001-2004). L'analisi per area geografica ha evidenziato che, nonostante l'andamento dell'incidenza fosse simile per le tre aree (nord, centro, sud e isole), vi era un chiaro gradiente nord-sud, con l'incidenza più alta costantemente riscontrata nel nord Italia, seguito da centro e poi sud Italia. Nel periodo 2000-2005 erano anche disponibili i dati del sistema di sorveglianza pediatrico (SPES) e sono stati riportati 92.288 casi di varicella con incidenza annuale che variava da 4.053/100.000 bambini (0-14 anni) (2005) a 6.655/100.000 bambini (2004). In generale, c'era un trend di incidenza decrescente da nord a sud Italia.¹⁸ È stato evidenziato quanto i sistemi di sorveglianza attiva e passiva sono importanti per la valutazione dell'epidemiologia di una malattia infettiva. Il sistema nazionale di notifica adottato in Italia, essendo obbligatorio, è utile a descrivere l'epidemiologia di una specifica malattia infettiva e permette la valutazione degli andamenti temporali storici ma è certamente affetto da sottotifica e sottodiagnosi, come già confermato da altri studi.¹⁹ Una successiva analisi relativa al periodo 2001-2010 ha rilevato un numero medio annuo di casi pari a 88.778 con una incidenza annuale media pari a 150,7 casi/100.000 abitanti. Il tasso di incidenza annuale è rimasto stabile tra il 2001 e il 2003, ha raggiunto il picco

nel 2004, con un'incidenza di 215,6/100 000 abitanti e dal 2006 è costantemente diminuito (102,6/100.000 abitanti nel 2010). Il più alto tasso di incidenza è stato registrato nella fascia di età 0–14 anni (948,6 casi/100.000 abitanti), che rappresentavano l'88,8% del totale dei casi. I tassi di incidenza erano pari a 41,8, 19,4 e 1,2/100.000 abitanti rispettivamente nella fascia di età 15-24, 25-64 e ≥65anni.²⁰ È importante evidenziare che nel periodo considerato da questo studio era già possibile valutare l'impatto della vaccinazione universale per varicella che era stata adottata da tre regioni Sicilia (nel 2003), Veneto (nel 2005) e Puglia (nel 2006). I tassi di copertura vaccinali erano aumentati da 40,4% nel 2003 a 81,5% nel 2010 in Sicilia, da 68,1% nel 2006 a 79,4% nel 2010 in Veneto e da 43,8% nel 2006 a 75,6% nel 2010 in Puglia. In Sicilia, l'incidenza della varicella era diminuita da 105,7 nel 2003 a 9,2/100.000 abitanti nel 2010; analogamente, in Veneto, l'incidenza era diminuita da 225,5 nel 2007 a 55,7/100.000 abitanti nel 2010, mentre in Puglia l'incidenza era diminuita da 121,7 nel 2006 a 13,1/100.000 abitanti nel 2010.²⁰ Tutti gli studi che hanno valutato l'impatto della patologia nella stessa popolazione prima e dopo l'adozione del programma di immunizzazione hanno mostrato riduzioni significative dell'incidenza.^{17, 21-24}

Come noto la vaccinazione per varicella in Italia è stata inserita nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, tuttora vigente.²⁵ Come riportato anche nel Calendario per la Vita (edizione 2019)²⁶ la vaccinazione prevede una schedula a due dosi per i nuovi nati ed interventi di recupero per i soggetti suscettibili. Il Decreto legge 7 giugno 2017, n.73, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017, n.119 ha previsto l'obbligatorietà per la vaccinazione varicella per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e per i minori stranieri non accompagnati (insieme a morbillo, rosolia e parotite ed al vaccino esavalente DTaP-HBV-Hib-Polio).²⁷ Anche in conseguenza all'obbligo, le coperture vaccinali sono incrementate e la copertura vaccinale a 24 mesi di età nella coorte di nascita 2018 misurata nel 2020 è risultata pari a 89,36% (40,56% quella relativa alla coorte 2013 a 5-6 anni di età). È pertanto prevedibile un ulteriore decremento dei tassi di incidenza nella popolazione italiana.²⁸

Incidenza di complicanze, ospedalizzazioni e decessi varicella-correlati

La varicella, nonostante sia spesso considerata una malattia infettiva benigna a decorso auto-limitante, può correlare con complicanze e sequele anche gravi.²⁹ Le persone che possono avere un caso di varicella grave e possono essere ad alto rischio di complicanze includono neonati, adolescenti, adulti, donne incinte e soggetti con deficit del sistema immunitario (correlato a HIV/AIDS, patologie tumorali, trapianti, chemioterapia, farmaci immunosoppressori o uso a lungo termine di steroidi). Le complicanze gravi della varicella includono infezioni batteriche della pelle e dei tessuti molli nei bambini (comprese le infezioni da streptococco di gruppo A), polmonite, encefalite, atassia cerebellare, emorragie, sepsi, disidratazione. Alcune persone con complicanze gravi possono essere ricoverate in ospedale. La varicella può anche causare la morte. L'adozione della vaccinazione ha ridotto significativamente i decessi, che oggi sono molto rari. Tuttavia, alcuni decessi per varicella continuano a verificarsi in bambini e adulti sani e non vaccinati. In passato, molti degli adulti sani che morivano di varicella contraevano la malattia da bambini non vaccinati.^{5, 30, 31}

In epoca pre-vaccinale, in Brasile il 6% dei bambini con varicella ha avuto complicanze, tra cui infezioni batteriche cutanee (5%), polmonite (0,5%), sepsi (0,3%) e otite/sinusite (0,3%). I bambini <12 mesi di età avevano un rischio maggiore di complicanze (14,3%) rispetto a quelli di altre età (5,7%).

In uno studio condotto in ambito ospedaliero, il 60% dei ricoverati con varicella aveva complicanze correlate, più comunemente rappresentate da infezione batterica cutanea (47%), respiratoria (4%), renale (3%) e complicanze del sistema nervoso centrale (2%). In Argentina il 99% dei ricoverati di età compresa tra 1 e 12 anni aveva almeno una complicanza, più comunemente infezione della pelle o dei tessuti molli, polmonite, sepsi, cerebellite e convulsioni febbrili in confronto al 28% dei pazienti ambulatoriali della stessa età.

Nella Regione LAC i dati di mortalità varicella-correlata in epoca pre-vaccinale sono molto limitati. Nel periodo 1996-2001 il tasso di mortalità annuo medio per varicella in Brasile variava da 0,88 casi/100.000 neonati <1 anno di età a 0,02 casi/100.000 soggetti di età compresa tra 15 e 19 anni, corrispondenti ad un totale di 2.334 decessi varicella-correlati. Uno studio sulla mortalità correlata alla varicella nei bambini <7 anni di età frequentanti gli asili nido a San Paolo, Brasile, ha riportato 12 morti nel periodo 1996-1999 (0,24/100.000); nello stesso periodo e nella stessa area il tasso di mortalità nei bambini di tutte le età era stato pari a 0,105/100.000. Nei bambini ricoverati per varicella in Brasile nel periodo 2004-2005 il tasso di letalità è stato del 2%; cause di morte includevano encefalite associata a polmonite, varicella emorragica associata a setticemia e immunosoppressione. Decessi varicella-correlati sono stati segnalati in tutte le fasce di età in Argentina.⁸

In Medio Oriente, i dati sulle complicanze associate alla varicella disponibili in Arabia Saudita, Turchia ed Emirati Arabi Uniti includevano in epoca pre-vaccinale infezioni batteriche, infezioni della pelle e dei tessuti molli, seguite da complicanze neurologiche e respiratorie. In Arabia Saudita, l'incidenza delle complicanze è risultata pari a 1,5% prima dell'introduzione della vaccinazione estensiva; le complicanze più comunemente riportate sono state infezioni della pelle e dei tessuti molli (0,5%), polmonite (0,42%), batteriemia (0,16%), encefalite e cerebellite (0,11%) e miosite e fascite necrotizzante (0,11%). In Turchia nel corso di un'epidemia nessuno dei bambini vaccinati ha avuto complicanze associate alla varicella mentre tra i non vaccinati il 20,3% presentava infezioni cutanee secondarie, il 18,6% aveva vomito, l'11,8% diarrea, il 6,7% vertigini e il 5% polmonite.

Negli Emirati Arabi nel periodo 2000-2004, le complicanze associate alla varicella più frequenti in un gruppo di 187 bambini ricoverati sono state infezioni batteriche (che hanno coinvolto il 50,3% dei casi; il 25,1% dei pazienti ha avuto un'infezione batterica secondaria della pelle o dei tessuti molli e il 24,1% ha avuto infezioni respiratorie compresa polmonite), febbre e atassia cerebellare (12,3%). In un altro gruppo di 102 pazienti ricoverati sono stati segnalati aumento dell'alanina aminotransferasi (51,9%), trombocitopenia (42,1%), polmonite da varicella (28,4%), leucocitosi (26,4%) e infezioni cutanee (25,4%).

Per quanto riguarda la mortalità varicella-correlata in Medio-Oriente, nel periodo 2001-2003 (era pre-vaccinale) in Arabia Saudita sono stati registrati due decessi in una coorte di 3.802 pazienti (0,05%) (un adulto per polmonite e un bambino per shock settico da streptococco gruppo A beta-emolitico). Uno studio su 102 ricoverati negli Emirati Arabi Uniti da marzo 2005 a febbraio 2008 (era pre-vaccinale) ha riportato cinque decessi (4,9%) per grave polmonite da varicella.⁹

Nella Regione APAC (Asia-Pacifico) la maggior parte di dati sulle complicanze varicella-correlate deriva da studi su pazienti ospedalizzati ed indica come più comuni le complicanze infettive (incluse infezioni cutanee e batteriche) seguite da quelle respiratorie (incluse polmonite e tosse). La frequenza delle complicanze nelle popolazioni in studio variava considerevolmente nelle diverse nazioni. Uno studio a Taiwan ha confrontato le complicanze in epoca pre- e post-vaccinale nei bambini ricoverati evidenziando che la proporzione di pazienti con complicanze neurologiche era significativamente ridotta mentre quella di casi con polmonite era aumentata nell'epoca post- rispetto all'era pre-vaccinale. Infine uno studio di follow-up di 10 anni in bambini con varicella o zoster in cinque ospedali in Australia ha suggerito la predominanza di malattie gravi nei bambini non vaccinati rispetto ai bambini vaccinati (21% contro 9%). In Australia sono state osservate riduzioni graduali dell'incidenza annuale dei ricoveri per varicella per 100.000 abitanti passando dall'epoca pre- all'epoca post-vaccinale (da 6,1 a 5,3/100.000) e poi di nuovo dall'era post-vaccinale all'era seguente l'adozione della vaccinazione estensiva (UVV) (da 5,3 a 2,9/100.000). Il tasso di ospedalizzazione maggiore è stato osservato nei bambini <1 anno (57,1/100.000, 44,5/100.000 e 21,7/100.000 rispettivamente nell'era pre-, post-vaccinale e post-UVV). Alcuni studi a Taiwan hanno riportato tassi di ospedalizzazione per 100 casi di varicella più alti nei bambini <1 anno di età e negli adulti di età compresa tra 35 e 39 o 40-44 anni. Diversi studi a Taiwan hanno riportato tassi di ospedalizzazione per 100 casi in base all'età. Due studi hanno riportato i tassi più alti nei bambini di età <1 anno e negli adulti di età compresa tra 35 e 39 o 40-44 anni. In Australia, la durata media della degenza ospedaliera è aumentata con l'età passando da 2,5 giorni per i pazienti 0-4 anni di età a 9,3 giorni per i pazienti anziani (≥80 anni). Inoltre, uno studio di follow-up di 10 anni dopo una dose di vaccino ha suggerito che i bambini vaccinati avevano meno probabilità di ospedalizzazione per varicella grave. Per quanto concerne i tassi di letalità, la casistica è abbastanza limitata: 0,4% (anni 1998-1999) e 1,1% (anni 1999-2002) in Australia, 6% (anni 2010-2012) in India. La letalità in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva pediatrica in Nuova Zelanda è stata pari a 15% (anni 2001-2011); la maggior parte dei decessi ha interessato pazienti immuno-compromessi. A Taiwan il tasso di letalità in pazienti ricoverati è diminuito successivamente all'introduzione della vaccinazione (1,3% in epoca post- vs. 2,2% in epoca pre-vaccinale).¹⁰

Negli USA la varicella era molto comune ed all'inizio degli anni '90 su registrava una media di 4 milioni di casi, 10.500-13.000 ospedalizzazioni e 100-150 decessi ogni anno. Il vaccino contro la varicella è diventato disponibile negli Stati Uniti nel 1995 e più di 3,5 milioni di casi di varicella, 9.000 ricoveri e 100 decessi vengono prevenuti ogni anno dalla vaccinazione. In dettaglio, dall'introduzione del programma di vaccinazione contro la varicella negli Stati Uniti, la morbosità (casi e ricoveri) e la mortalità sono diminuiti di oltre il 90%. L'incidenza, sulla base dei dati nazionali di sorveglianza passiva pubblicati nel 2016, è diminuita dell'85% tra il 2005-2006 (prima della raccomandazione della schedula a 2 dosi) e il 2013-2014, con i decrementi maggiori segnalati nei bambini di 5-9 anni (89,3%) e 10-14 anni (84,8%). I focolai di varicella sono diminuiti in termini di dimensioni (cioè numero di casi) e durata ed i ricoveri sono diminuiti del 93% nel 2012 rispetto al periodo pre-vaccinale; durante il periodo in cui è stata adottata la schedula a 2 dosi (2006-2012) i ricoveri sono diminuiti del 38%. Nel periodo 2012-2016 i decessi per varicella sono diminuiti complessivamente del 94% rispetto al periodo 1990-1994. I decessi per varicella nei bambini e nei