

# Varicella: efficacia dell'Aciclovir nel trattamento e nella prevenzione

Ilaria Fontana, Cinzia Cucchi, Costantino Panza  
Pediatrici di famiglia, Reggio Emilia

## Abstract

### *Chickenpox: the effectiveness of Acyclovir in treatment and prevention*

*In clinical practice Acyclovir is widely used for chickenpox therapy. To verify the correctness of such approach a review of literature was undergone. A Cochrane systematic review doesn't support its use in healthy children while the American Academy of Pediatrics recommends its use in children with health problems. At the moment data analysis and guidelines do not recommend Acyclovir, not even for post exposure prophylaxis of a healthy child.*

Quaderni acp 2011; 18(6): 263-266

**Keywords** Chickenpox. Acyclovir. Post exposure prophylaxis

Nella pratica clinica l'Aciclovir è ampiamente utilizzato nella terapia della varicella. Abbiamo analizzato la letteratura per valutare se questo atteggiamento prescrittivo è corretto. La revisione sistematica Cochrane non supporta l'utilità di Aciclovir nel bambino sano, mentre il documento dell'"American Academy of Pediatrics" fornisce le raccomandazioni per l'utilizzo nei bambini con problemi di salute. Infine, l'analisi dei dati e le linee-guida disponibili non consigliano l'utilizzo di Aciclovir anche in caso di profilassi post-esposizione nel bambino sano.

**Parole chiave** Varicella. Aciclovir. Profilassi post-esposizione

## Scenario clinico

"Dottore, perché non ha prescritto per Ugo la medicina per la varicella?". Entra in ambulatorio una mamma arrabbiatissima. "Il mio bambino è tutto pieno di pustole e il medico del Pronto Soccorso mi ha detto che si doveva dare l'Aciclovir".

"Ma quando è andata al Pronto Soccorso?" rispondo tra lo sorpreso e l'imbarazzato. Ricordo di aver visitato Ugo il primo giorno di malattia, ma di aver deciso di non prescrivere Aciclovir perché è un bambino sano.

"Il giorno dopo essere venuta da lei perché continuava a peggiorare! Poi il medico mi ha prescritto l'Aciclovir anche per il piccolino di due anni. In questo modo, lui dice, si previene il rischio di una complicazione. Perché lei non me l'ha detto?".

Il dubbio di non aver gestito in modo corretto la situazione mi ha fatto decidere di controllare le prove a supporto dell'utilizzo di Aciclovir in questa malattia infettiva e nella profilassi dei fratellini.

## Background

La varicella è una malattia infettiva assai diffusa nella popolazione infantile e solitamente ha un decorso autolimitante

nel bambino sano. Possono essere tuttavia possibili complicanze prevalentemente a carico di cute, sistema nervoso centrale e apparato respiratorio.

Decorre in forma grave nel neonato e nel paziente immunodepresso, dove si ha la più alta incidenza di complicanze; può essere più severa negli adolescenti e negli adulti. Il trattamento si avvale del paracetamolo per il controllo della febbre e di medicinali sintomatici per il prurito. L'utilizzo dell'Aciclovir per via endovenosa è raccomandato in pazienti immunodepressi. Tuttavia l'Aciclovir per via orale è largamente prescritto nella popolazione infantile secondo i dati dello studio ARNO in misura ampiamente superiore rispetto ai casi denunciati [1].

## Aciclovir come terapia

### La domanda strutturata

In corso di varicella in età pediatrica, l'utilizzo dell'Aciclovir in un bambino sano conduce a un miglior esito? Formuliamo la domanda strutturata in questo modo: in un bambino con varicella [POPOLAZIONE], la terapia con Aciclovir [INTERVENTO] è efficace nel ridurre i sintomi, prevenire le complicanze e abbreviarne la durata? [OUTCOME].

## La ricerca

Iniziamo la ricerca da PubMed utilizzando i termini MeSH "Chickenpox" e "Acyclovir" associandoli all'operatore booleano AND e inserendo come limiti: All Child: 0-18 years, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Practice Guideline, Systematic Review. La stringa di ricerca risulta: "Chickenpox" [Mesh] AND "Acyclovir" [Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review [ptyp]) AND systematic[sb] AND ("infant" [MeSH Terms] OR "child" [MeSH Terms] OR "adolescent" [MeSH Terms])). Ottengo dodici articoli. Seleziono tre articoli rilevanti per il mio quesito: una metanalisi Cochrane [2], uno scenario clinico dalla rubrica "Archimedes" dell'Archives of Disease in Childhood [3] e le raccomandazioni del Committee on Infectious Diseases dell'Accademia Americana di Pediatria (AAP) [4].

## Risultati

La metanalisi Cochrane di Klassen [2] seleziona 3 RCT che confrontano la somministrazione di Aciclovir con placebo in una popolazione totale di 978 pazienti sani, da 0 a 18 anni, in corso di varicella [5-6-7]. Gli Autori considerano come esito primario il numero di giorni senza nuove lesioni e come esiti secondari il numero massimo di lesioni, il tempo di scomparsa della febbre e del prurito. Sono state inoltre riportate le complicanze in corso di varicella e gli effetti collaterali correlati all'uso di Aciclovir. La tabella 1 riassume i risultati.

Gli studi sono stati valutati con la scala di Jadad, strumento validato per la valutazione della qualità metodologica di un RCT, e due hanno ricevuto un punteggio di 3, mentre uno ha ricevuto punteggio 4 (box 1) [8]. L'outcome primario, il numero di giorni senza nuove lesioni, non è risultato significativo (-0,8 giorni, IC 95%: 1,6 - 0,02). Non è significativo anche il tempo senza prurito, valutato in

Per corrispondenza:  
Ilaria Fontana  
e-mail: fontana.ilaria@libero.it

TABELLA 1: USO DI ACICLOVIR IN CORSO DI VARICELLA

Studio	N. bambini studiati	Tipo dello studio	Categoria della prova	Punteggio di Jadad	Esiti misurati	Risultati (tempo in giorni)
Balfour et al. J Paediatr 1990;116:633	105 età media 8,05 aa	RCT doppio cieco con placebo	1b	4	Durata febbre Durata prurito N. vescicole Guarigione cute	Tempo senza nuove lesioni: 0 Numero massimo di lesioni: -164 Tempo senza febbre: -1 Tempo senza prurito: 0 Nessuna differenza nella percentuale di complicanze
Dunkle et al. N Engl J Med 1991;325:1539	805 età media 5,18 aa	RCT doppio cieco con placebo	1b	3	N. massimo di vescicole Numero con > 500 lesioni Lesioni cutanee a 28 gg	Tempo senza nuove lesioni: -1,22 (-1,47,-0,97) Numero massimo di lesioni: -53 Tempo senza febbre: -1,09 Tempo senza prurito: -0,82 Nessuna differenza nella percentuale di complicanze
Balfour et al. J Paediatr 1992;120:627	68 età media 14,8 aa	RCT doppio cieco con placebo	1b	3	N. massimo di vescicole Tempo comparsa del numero massimo di lesioni cutanee Durata prurito Lesioni cutanee a 28 gg	Tempo senza nuove lesioni: -1,13 (-1,59, 2) Numero massimo di lesioni: -24 Tempo senza febbre: -1,31

Studi randomizzati controllati presi in esame dalla metanalisi Cochrane 2005, Issue 4. Art. No.: CD002980

soli 2 studi (-0,46 giorni, IC 95%: -1,3 - 0,3) anche se, di nuovo, eliminando Balfour 1990, i risultati migliorano. Solo se iniziata entro 24 ore, la terapia con Aciclovir mostra benefici terapeutici nel diminuire giorni di febbre (-1 gg) e riduce il numero massimo di lesioni, una media di -76 lesioni, nel gruppo dei bambini trattati rispetto al placebo. Non ci sono differenze nei giorni di scuola persi nel gruppo dei trattati rispetto al placebo così come nelle complicanze associate a varicella e negli effetti avversi associati alla terapia, anche se gli Autori segnalano un numero insufficiente di soggetti esaminati.

Gli Autori della revisione Cochrane concludono che l'importanza del trattamento con Aciclovir nel bambino sano rimane incerta. È necessario sottolineare che gli studi contenuti nella metanalisi scelgono esiti primari di scarso impatto sulla salute; in più, non indicano gli intervalli di confidenza delle diverse significatività, non danno la possibilità di calcolare il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) in quanto vengono indicate le percentuali e non il numero di casi; inoltre, si trascura di considerare la possibilità di una maggiore suscettibilità verso

#### BOX 1: CALCOLO DEL PUNTEGGIO JADAD

- Lo studio è descritto come randomizzato (questo include parole come randomly, random, and randomization)? Score 0/1.
- Il metodo usato per generare la sequenza di randomizzazione è descritto e appropriato (tavola di numeri casuali computer-generated)? Score 0/1.
- Lo studio descritto è in doppio cieco? Score 0/1.
- Il metodo del doppio cieco è descritto e appropriato (placebo non identificabile rispetto al trattamento ecc.)? Score 0/1.
- Vi è la descrizione dei persi al follow-up? Score 0/1.
- Sottrarre un punto se il metodo usato per generare la randomizzazione è descritto e inappropriato (pazienti attribuiti alternativamente, o secondo la data di nascita ecc.). Score 0/-1.
- Sottrarre un punto se lo studio è descritto come doppio cieco ma il metodo è inappropriato (per esempio confronto tra compresse e iniezioni). Score 0/-1.

Da: Quaderni acp 2007;14:107-10

una reinfezione o riattivazione del virus (Herpes zoster) dei bambini trattati rispetto ai controlli, evento possibile e non ancora considerato in uno studio di popolazione di adeguata durata [9].

L'articolo di Harris [3] parte dal caso clinico e imposta la ricerca in letteratura attraverso Medline e Cochrane Library. Gli Autori selezionano gli stessi tre RCT inclusi nella revisione Cochrane e raggiungono conclusioni sovrapponibili: nei

bambini sani l'Aciclovir riduce di un giorno il periodo febbrile e il tempo di comparsa di nuove lesioni, ma non ha effetto sulle complicanze (grado A di raccomandazione). Il miglioramento clinico avviene solamente se la terapia è iniziata nelle prime 24 ore dall'esordio del rash, quindi si ha una breve finestra temporale di intervento (grado B).

L'uso dell'Aciclovir non dovrebbe essere raccomandato in bambini immunocom-

petenti per questa malattia infettiva che ha la caratteristica di autolimitarsi (grado A). Per una indicazione della valutazione GRADE vedi *box 2* [10]. Leggiamo, infine, le raccomandazioni dell'AAP pubblicate nel 1993 [4], sostanzialmente immutate anche nelle più recenti edizioni del *Red Book*. Esse fanno riferimento agli stessi 3 RTC valutati nei lavori precedentemente esaminati [5-6-7].

In sintesi, le raccomandazioni sono:

- 1) la terapia orale con Aciclovir non è raccomandata di routine nei bambini sani nella malattia non complicata. Questo per l'effetto terapeutico marginale, il costo della terapia, la difficoltà a iniziartela nelle prime 24 ore, ma anche per i possibili pericoli presenti nel trattare negli USA 4 milioni di bambini ogni anno (anche se al momento non sono comparse resistenze al farmaco).
- 2) La terapia dovrebbe essere considerata in pazienti a rischio di varicella severa o sue complicazioni:
  - soggetti sani di età uguale o superiore a 13 anni, non in stato di gravidanza;
  - bambini di età superiore ai 12 mesi, con malattia cronica cutanea o polmonare o in terapia continuativa con salicilati;
  - bambini che ricevono cicli di corticosteroidi brevi, intermittenti o per aerosol, anche se è improbabile che siano significativamente immunocompromessi.
- 3) Va invece ricordato che in caso di uso di alte dosi di cortisonici, come per tutti i bimbi immunocompromessi, è raccomandato l'uso del farmaco per via venosa.

### Commento

A questo punto della ricerca ci siamo resi conto che in letteratura si trovano solo 3 RCT sull'uso dell'Aciclovir come terapia della varicella nel bambino sano: sono di vecchia data (1990-1992), con indicazione inadeguata di dati statistici, un numero modesto di pazienti, assenza di follow-up per la valutazione dell'immunità e supportati finanziariamente da ditte farmaceutiche. Come indicato dalla revisione Cochrane occorrono nuovi studi che valutino il problema dei costi: non ci sono al momento prove di riduzione dei

### BOX 2: SCHEMA DI CLASSIFICAZIONE GRADE

#### Categoria di prova:

- Ia Basata su RCT o metanalisi
- Ib Basata almeno su un RCT
- Ila Basata almeno su uno studio controllato non randomizzato
- Ilb Basata almeno su un altro tipo di studio quasi-sperimentale
- III Basata su studi descrittivi non sperimentali, come studi comparativi, studi caso-controllo, studi di correlazione
- IV Basata sull'opinione degli esperti

#### Forza della raccomandazione:

- A Basata direttamente sulla categoria I di evidenza
- B Basata direttamente sulla categoria II di evidenza o raccomandazione estrapolata dalla categoria I di evidenza
- C Basata direttamente sulla categoria III di evidenza o raccomandazione estrapolata dalla categoria I o II di evidenza
- D Basata direttamente sulla categoria IV di evidenza o raccomandazione estrapolata dalla categoria I, II o III di evidenza

Da: BMJ 1999;318:593

giorni di scuola persi e, non essendoci una riduzione delle complicanze, nemmeno nei costi di ospedalizzazione. Inoltre sarebbero necessari studi su bambini immunocompetenti, ma a rischio di malattia più severa (per es. con malattia respiratoria cronica o esposti a contagio intrafamiliare).

### Profilassi della varicella: è corretto l'uso di Aciclovir?

Dobbiamo ora affrontare il secondo quesito: quale comportamento adottare verso il fratellino, molto probabilmente contagiato dalla varicella di Ugo. Abbiamo ricercato, quindi, articoli che valutassero la validità di azioni di profilassi con Aciclovir in soggetti pediatrici sani esposti al contagio del virus della varicella.

### Aciclovir come profilassi La domanda strutturata

In un **bambino esposto a un possibile contagio con il virus della varicella [POPOLAZIONE] la somministrazione di Aciclovir [INTERVENTO] è efficace nel prevenire l'insorgenza di malattia o nel controllo della stessa? [OUTCOME]**

### La ricerca

La ricerca è stata eseguita utilizzando il sottodescrittore (subheading) "*prevention and control*" del termine MeSH

"*Chickenpox*" e il termine MeSH "*Acyclovir*" associandoli al termine booleano AND con i limiti: "*All Child: 0-18 years*". La stringa di ricerca risulta pertanto: "*Chickenpox/prevention and control*" [Mesh] AND "*Acyclovir*" [Mesh] AND ("*infant*" [MeSH Terms] OR "*child*" [MeSH Terms] OR "*adolescent*" [MeSH Terms]). Tra gli ottanta articoli trovati, due sono review di società scientifiche e quattro rispondono al nostro quesito [11-16].

### Risultati

Dalla lettura degli articoli si rileva che i bambini profilassati con Aciclovir avevano in generale meno sintomi (rash e febbre) con una sieroconversione variabile da 91% a 63%, valori inferiori rispetto ai controlli e anche rispetto al decorso naturale della malattia. Un riassunto dei principali risultati è riportato in *tabella 2*. Tuttavia un solo studio valutava la persistenza dell'immunità a distanza di 4 anni in solo 13 dei 61 bambini inizialmente presi in esame [15]. Secondo le indicazioni dell'AAP e dell'UK Advisory Group on Chickenpox la profilassi con Aciclovir non è raccomandata in soggetti sani, poiché manca un protocollo standardizzato ed è dimostrata una possibile diminuzione della risposta immune al virus con il rischio di posticipare la malattia in età adulta [4-11].

TABELLA 2: STUDI CLINICI SULLA PROFILASSI CON ACICLOVIR DOPO ESPOSIZIONE A VARICELLA

Studio	Soggetti reclutati	Inizio profilassi	Soggetti senza immunità umorale dopo profilassi	Tipo di studio
Asano et al. - 1993	25	7-9 gg dal contatto	4 (16%)	Studio controllato non randomizzato
Lin et al. - 1997	27	9-11 gg dal contatto	10 (37%)	Studio controllato non randomizzato
Yosikawa et al. - 1998	61	7-9 gg dal contatto	17 (38%)	Studio osservazionale prospettico
Kumagai et al. - 1999	13	7-14 gg dal contatto	1 (9%)	Studio osservazionale prospettico

Vi è pertanto la necessità di monitorare i titoli anticorpali. Può avere uno spazio in pazienti immunocompromessi, soprattutto se non è possibile somministrare la profilassi di prima scelta con VZIG come indicato dalla Australasian Society for Infectious Diseases [12].

### Conclusioni

La letteratura non supporta l'utilizzo dell'Aciclovir nel bambino sano nella cura della varicella in quanto non porta benefici reali, a fronte di costi certi senza una riduzione del rischio di complicanze. La profilassi farmacologica con Aciclovir nel bambino sano può favorire una mancata sierconversione e rendere il bambino stesso suscettibile di ammalarsi in epoca più adulta.

### Ugo e il suo fratellino

In base alla medicina basata sulle prove, il comportamento corretto da tenere è quello di non prescrivere Aciclovir a Ugo

e nemmeno al fratellino. Vorrei dirlo alla mamma arrabbiata ma, purtroppo, mi ha ricusato! ♦

### Bibliografia

- [1] Clavenna A, Bonati M, Rossi E, et al. Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie. *Ricerca & Pratica* 2004;20:224-44.
- [2] Klassen TP, Hartling L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002980.
- [3] Harris D, Redhead J. Should Acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? *Arch Dis Child* 2005;90:648-50.
- [4] Committee on Infectious Diseases. The Use of Oral Acyclovir in Otherwise Healthy Children With Varicella. *Pediatrics* 1993;91:674-6.
- [5] Balfour HH Jr, Kelly JM, Suarez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Paediatr* 1990;116:633.
- [6] Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of Acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1539.
- [7] Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Paediatr* 1992;120:627.

[8] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

[9] Duvic M, Grossman D. More on Acyclovir for chickenpox. *N Engl J Med* 1994;331:59.

[10] Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.

[11] 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, Suppl. 1:31-8.

[12] Kesson AM, Grimwood K, Burgess MA, et al. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Paediatr Child Health* 1996;32:211-7.

[13] Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral Acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-22.

[14] Lin TY, Huang YC, Ning HC, et al. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1162-5.

[15] Yoshikawa T, Suga S, Kozawa T, et al. Persistence of protective immunity after postexposure prophylaxis of varicella with oral Acyclovir in the family setting. *Arch Dis Child* 1998;78:61-3.

[16] Kumagai T, Kamada M, Igarashi C, et al. Varicella-zoster virus-specific cellular immunity in subjects given Acyclovir after household chickenpox exposure. *J Infect Dis* 1999;180:834-7.

## L'infezione TBC al "Gemelli": l'opinione dell'ACP

La legislazione italiana tutela giustamente la salute del lavoratore dal rischio di infezione contratta in servizio. Controlli periodici sono indirizzati ai lavoratori che operano in ambienti considerati "a rischio" dalla legge perché sedi di possibili infezioni.

Sono considerati a rischio, riguardo alla tubercolosi:

- i reparti di malattie infettive;
- i pronto soccorsi;
- i reparti di geriatria;
- le unità di lungodegenza.

Solo quando, in questi controlli sui lavoratori, si evidenzia un sospetto di infe-

zione, o addirittura una malattia tubercolare, scattano i controlli sui contatti, pazienti inclusi.

Non vi è, invece, nella legge attuale alcun controllo preventivo sul personale che assiste pazienti critici che possono essere esposti a un eventuale contagio. È evidente il "buco" legislativo.

Il caso dell'infermiera del Policlinico "Gemelli" di Roma che si è ammalata di tubercolosi, contagiando un numero ancora non certo di neonati deve essere, secondo l'ACP, l'occasione per aprire un dibattito sulla opportunità di affiancare alle vigenti norme di tutela del lavoratore, anche quelle per la tutela preventiva delle persone più fragili ricoverate; e in particolare per

- i neonati, specie se degenti in terapie intensive;
- i pazienti oncologici;
- le persone immuno-depresse;
- i detenuti e chi vi lavora a stretto contatto.

I pazienti fragili e le categorie a rischio hanno il diritto di essere assistiti da lavoratori sicuramente immuni dalle principali malattie infettive.

Il personale a contatto con i pazienti più fragili dovrebbe perciò essere controllato periodicamente per le malattie infettive di cui non esiste vaccino o il cui vaccino è scarsamente efficace come nel caso della TBC.