
STIMA DELL'EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-VARICELLA IN BAMBINI <14 ANNI IN UN'AREA CON UN'ALTA COPERTURA VACCINALE DAL 2004 AL 2022: UN'ANALISI CON IL DATABASE PEDIANET

*Elisa Barbieri, Carlo Giaquinto – Dipartimento di Salute donna e bambino, Università di Padova
Patrizia Furlan, Silvia Cocchio, Vincenzo Baldo – Dipartimento di Scienze cardio-toraco-vascolari e Sanità pubblica, Università di Padova
Luigi Cantarutti, Antonio Scamarcia – Società Servizi telematici*

DOMANDA

Qual è l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La varicella è una malattia infettiva causata dal virus varicella-zoster. Sebbene generalmente benigna nei bambini, può causare complicazioni gravi come polmonite, infezioni della pelle e dei tessuti molli, complicazioni neurologiche e epatite. L'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella nell'infanzia ha ridotto in modo significativo l'incidenza della malattia, le complicazioni, i ricoveri ospedalieri e i decessi nei bambini e nella popolazione generale [1].

In Italia, dopo una fase sperimentale in otto regioni a partire dal 2013, il programma di vaccinazione universale contro la varicella è stato ufficialmente lanciato nel 2017. Questo programma prevedeva la somministrazione di due dosi di vaccino ai bambini, la prima a 12-15 mesi di età e la seconda a 5-6 anni [2].

È importante valutare l'efficacia del vaccino contro la varicella nei bambini utilizzando dati non provenienti da studi clinici, poiché le condizioni ideali dei trial clinici non sempre riflettono la realtà. Inoltre, i trial clinici spesso escludono soggetti con condizioni mediche sottostanti, donne in gravidanza e bambini con comorbidità, che potrebbero essere a maggior rischio di malattia grave [3].

Questo studio è finanziato in parte attraverso un programma di ricerca di Merck Sharp & Dohme LLC e' stato pubblicato nella rivista *Vaccine* a Dicembre 2024 [4]. Elisa Barbieri dichiara che la sua posizione è finanziata nell'ambito del progetto "INF-ACT - One Health Basic and Translational Research Actions Addressing Unmet Needs on Emerging Infectious Diseases", ID MUR PE_00000007, nel quadro del

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), Missione 4, Componente 2 – CUP C93C22005170007.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Questo studio di coorte di popolazione retrospettivo ha utilizzato il database Pedianet, un database nazionale che contiene dati anonimi a livello di paziente di oltre 500.000 bambini seguiti da 193 pediatri di famiglia in Italia dal 2004 al 2022. Lo studio ha incluso 36.498 bambini residenti nella regione Veneto con dati completi su età, sesso e stato vaccinale.

L'esposizione di interesse considerata è stata la vaccinazione contro la varicella, recuperata dal registro delle vaccinazioni regionale. L'outcome primario considerato è stato l'insorgenza di casi di varicella, identificati tramite codici ICD-9-CM (052.0–052.9) o testo libero nelle note cliniche (varicella), validati manualmente.

Le analisi descrittive sono state riassunte attraverso tabelle e rappresentazioni grafiche delle medie, mediane e deviazioni standard per le variabili continue, e distribuzioni di frequenza per le variabili categoriali.

Ogni soggetto è stato seguito a partire dal 15° giorno del mese di nascita fino alla fine dell'assistenza, alla prima diagnosi di varicella o fino al 30 aprile 2022, a seconda di quale evento si verificasse per primo.

I tassi di incidenza degli episodi di varicella sono stati calcolati in base alla fascia d'età (<12 mesi, 12-15 mesi, 16 mesi-4 anni, 5-6 anni, 7-13 anni) e allo stato vaccinale (non vaccinati, vaccinati con una dose, vaccinati con due dosi), dividendo il numero di episodi di varicella durante il periodo di follow-up per il totale del tempo-persona. Il tempo-persona nei bambini vaccinati è stato troncato a destra 41 giorni dopo la data della prima o della seconda dose di vaccino contro la varicella. Questo intervallo di 42 giorni ha fornito ai soggetti vaccinati un tempo sufficiente per sviluppare l'immunità al vaccino.

Non era noto il momento di insorgenza delle comorbidità rispetto alla vaccinazione, quindi è stata considerata solo la prematurità.

La probabilità di contrarre la varicella durante il periodo di studio, aggiustata per sesso, stato vaccinale, fascia d'età, prematurità e indice di deprivazione dell'area (un indicatore dello stato socioeconomico), sia complessiva che stratificata per fascia d'età, è stata stimata mediante regressione di Cox. Sono stati inoltre stimati gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

L'indicatore dello stato socio-economico calcolato a livello di sezione di censimento e ricavato dal Censimento Italiano del 2011, è una misura socioeconomica che varia da 1 (minima deprivazione) a 5 (massima deprivazione). È stato calcolato sulla base di cinque parametri: basso livello di istruzione, disoccupazione, affitto dell'abitazione, sovraffollamento domestico e famiglie monogenitoriali. Lo stato socioeconomico è

un fattore importante da considerare, poiché per specifici vaccini (in particolare per morbillo, parotite e rosolia) è stato osservato che il tasso di copertura era più basso tra le fasce di popolazione più abbienti [5].

Per calcolare e confrontare l'incidenza della varicella in base allo stato vaccinale, è stata utilizzata l'analisi della sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier e i test log-rank. L'efficacia del vaccino è stata quindi valutata per una e due dosi di vaccino ed è stata definita come $1 - (\text{probabilità cumulata di contrarre la varicella}) \times 100$, con il relativo intervallo di confidenza.

Tabella 1

Descrizione della popolazione, tassi di incidenza e Hazard Ratio aggiustati (aHR) con intervalli di confidenza relativi al 95% dei bambini con varicella per variabile di interesse - Peditanet Veneto, 2004-2022

	Soggetti		Follow-up (anni-persona)		N di casi di varicella	Incidenza x 1,000 anni-persona	Regressione di Cox	
	N	%*	Totale	Media			HR (IC 95%)	Valore P
Totale	36,498	100	233,508	6.4	1,006	4.31		--
Sesso								
Maschi	18,734	51.3	119,980	6.4	538	4.48	1.09 (0.97; 1.24)	0.153
Femmine	17,764	48.7	113,528	6.4	468	4.12	ref	
Prematurità								
Sì	1,474	4	7,275	4.9	25	3.44	0.84 (0.57; 1.25)	0.396
No	35,024	96	226,233	6.5	981	4.34	ref	
Classe di età								
<1 anno	36,498	100	34,943	1	191	5.47	0.76 (0.56; 1.04)	0.088
12-15mesi	33,307	91.3	10,822	0.3	91	8.41	2.18 (1.50; 3.18)	<0.001
16mesi-4anni	32,050	87.8	94,785	3	468	4.94	2.11 (1.61; 2.76)	<0.001
5-6anni	20,445	56	35,754	1.7	179	5.01	3.44 (2.56; 4.63)	<0.001
7-13anni	15,445	42.3	57,205	3.7	77	1.35	ref	
Stato vaccinale alla fine del follow-up								
0 dosi	36,498	100	69,231	1.9	658	9.5	ref	
1 dose	29,466	80.7	103,223	3.5	313	3.03	0.17 (0.14; 0.19)	<0.001
2 dosi	15,517	42.5	61,055	3.9	35	0.57	0.05 (0.04; 0.08)	<0.001
Indice di deprivazione socio-economica								
1 -Deprivazione bassa	7,456	20.4	47,565	6.4	233	4.9	ref	
2	7,509	20.6	49,445	6.6	252	5.1	1.03 (0.87; 1.24)	0.708
3	6,888	18.9	44,757	6.5	179	4	0.81 (0.67; 0.99)	0.039
4	6,093	16.7	39,143	6.4	153	3.91	0.81 (0.66; 1.00)	0.05
5 - Deprivazione alta	5,573	15.3	34,212	6.1	142	4.15	0.9 (0.73; 1.11)	0.324
NA	2,979	8.2	18,387	6.2	47	2.56		

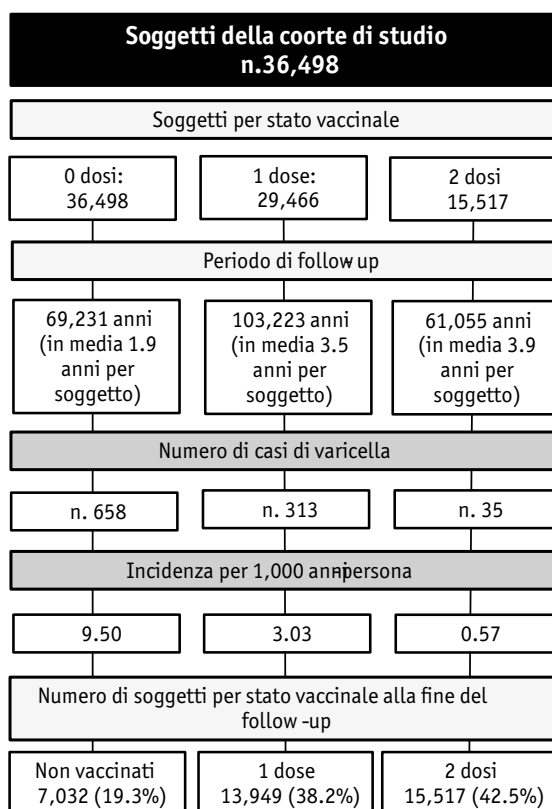
*Per lo stato vaccinale al termine del follow-up, i soggetti sono stati contattati più volte se appartenenti a categorie diverse.

Punti di forza dello studio includono l'ampia coorte di popolazione, l'uso di un database di assistenza primaria che cattura informazioni dettagliate sui pazienti e la validità dei dati sulle vaccinazioni dal registro regionale. Tuttavia, lo studio retrospettivo presenta alcune limitazioni, come la possibile mancanza di dati su fattori di confondimento non misurati e l'affidamento sulla valutazione clinica dei pediatri invece che su conferme di laboratorio.

La **Tabella 1** descrive le caratteristiche della popolazione in studio, composta da 36,498 bambini seguiti dal 2004 al 2022. Il 2.8% dei soggetti ha avuto almeno un caso di varicella. Alla fine del periodo di osservazione (follow-up), il 42.5% dei bambini aveva ricevuto due dosi di vaccino, il 38.2% una dose e il 19.3% non era vaccinato.

Su 36,498 bambini, 1,006 hanno avuto la varicella, di cui 935 non vaccinati, 36 vaccinati con una dose e 35 vaccinati con due dosi (**Figura 1**).

Figura 1
Diagramma di flusso dei casi di varicella per stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022



Tra i non vaccinati, il tasso di incidenza è in aumento fino a 6 anni di età, da 5.5 casi di varicella per 1000 anni-persona nei bambini <12 mesi a 19.5 casi x 1000 anni-persona in quelli di età compresa tra 5 e 6 anni (**Tabella 2**). Tra i bambini vaccinati con una dose, il tasso di incidenza anche se notevolmente ridotto rispetto ai coetanei non vaccinati, è in aumento fino ai 6 anni di età, da 1.1 casi di varicella nei bambini di età compresa tra 12 e 15 mesi a 5.4 casi di varicella x 1000 anni-persona in quelli di età compresa tra 5 e 6 anni (Tabella 2).

Tabella 2

Tassi di incidenza di varicella per 1.000 persone-anno, stratificati per fascia di età e stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022

Classe di età	Total		0 dosi		1 dose			2 dosi		
	N di soggetti	N di casi	Follow-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona	N di casi	Follow-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona	N di casi	Fol-low-up (anni-persona)	Incidenza x1,000 anni-persona
<1 anno	36,498	191	34,943	5.5						
12-15mesi	33,307	87	7,033	12.4	4	3,789	1.1			
16mesi-4anni	32,050	249	12,553	19.8	219	82,232	2.7			
5-6anni	20,445	86	4,408	19.5	85	15,804	5.4	8	15,542	0.5
7-13anni	15,445	45	10,294	4.4	5	1,398	3.6	27	45,513	0.6
Totale	364,98	658	69,231	9.5	313	103,223	3.0	35	61,055	0.6

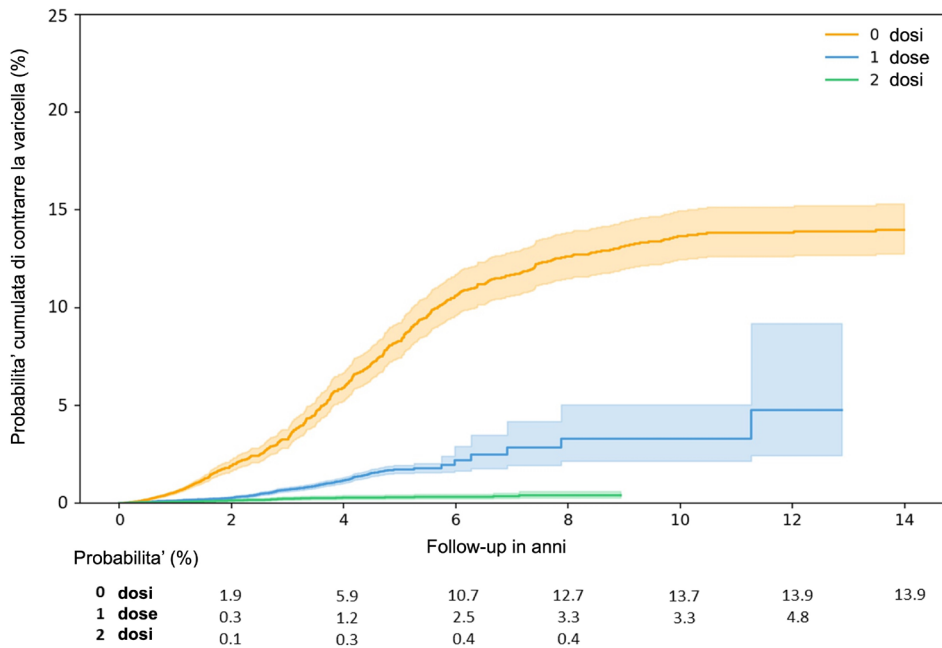
Per quanto riguarda la fascia di età, i bambini più piccoli hanno un rischio maggiore di contrarre la varicella rispetto ai bambini di età >7 anni, in base al loro stato vaccinale. Nella popolazione complessiva, l'efficacia vaccinale è stimata essere dell'83.4% in quelli vaccinati con una dose (aHR [CI95%]: 0.17 [0.14-0.19], $p < 0.001$) e del 94.5% in quelli con due dosi (aHR [CI95%]: 0,05 [0.04-0.08], $p < 0.001$) (Tabella 1). Infatti, in 15,517 soggetti che hanno ricevuto due dosi, sono stati documentati solo 35 casi di varicella (Figura 1 e Tabella 1). Se si considera l'efficacia vaccinale stratificata per fascia di età, il valore è in diminuzione con l'aumentare dell'età passando dal 91% al 49% in coloro che hanno ricevuto una dose. Si è stimato che la vaccinazione con una dose prevenga efficacemente gli episodi di varicella rispetto ai coetanei non vaccinati, tranne che nella fascia di età 7-13 anni (**Tabella 3**). L'efficacia di due dosi è stimata essere del 98% e dell'89% per i bambini di età compresa tra 5 e 6 anni e tra 7 e 13 anni, rispettivamente, dimostrando efficacia nella prevenzione degli episodi di varicella rispetto ai coetanei non vaccinati (Tabella 3).

Tabella 3
Rischio aggiustato di contrarre la varicella per classi di età e numero di dosi di vaccino - Pedianet Veneto, 2004-2022

	12-15 mesi			16 mesi – 4 anni			5-6 anni			7-13 anni		
	aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p		aHR (95%CI)	p	
Sesso (M vs F)	0.89 (0.59;1.34)	0.563		1.02 (0.85;1.23)	0.796		1.14 (0.85;1.53)	0.386		1.21 (0.77;1.89)	0.407	
Prematurita' (yes vs no)	0.57 (0.14;2.33)	0.438		0.97 (0.56;1.69)	0.922		0.68 (0.22;2.15)	0.516	--			
Stato vaccinale												
0 dosi	ref			ref			ref			ref		
1 dose	0.09 (0.03;0.25)	<0.001		0.13 (0.11;0.16)	<0.001		0.22 (0.16;0.30)	<0.001		0.61 (0.24;1.54)	0.293	
2 dosi	--			--			0.02 (0.01;0.05)	<0.001		0.11 (0.07;0.18)	<0.001	
Indice di deprivazione socio-economica												
1 - Deprivazione bassa	ref			ref			ref			ref		
2	1.06 (0.57;1.97)	0.851		0.88 (0.68;1.15)	0.361		1.02 (0.67;1.54)	0.935		1.74 (0.88;3.41)	0.109	
3	1.00 (0.53;1.91)	0.991		0.77 (0.58;1.02)	0.068		0.82 (0.53;1.29)	0.397		1.31 (0.63;2.72)	0.474	
4	0.77 (0.38;1.59)	0.485		0.74 (0.55;1.00)	0.050		0.82 (0.51;1.32)	0.421		1.16 (0.53;2.53)	0.718	
5 - Deprivazione alta	1.38 (0.73;2.61)	0.320		0.89 (0.66;1.21)	0.462		0.73 (0.43;1.24)	0.248		1.10 (0.47;2.58)	0.823	

Dopo due anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella si è rivelata essere di 1,9% per i bambini non vaccinati, di 0,3% per quelli vaccinati con una dose e di 0,1% per quelli completamente vaccinati (**Figura 2**). Dopo sei anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella è aumentata al 10,7% per i soggetti non vaccinati, al 2,5% per quelli vaccinati con una dose e allo 0,4% per quelli vaccinati con due dosi, con una differenza significativa tra i diversi gruppi (test log-rank di Kaplan-Meier, p-value <0,001) (Figura 2). In particolare, nei soggetti vaccinati con due dosi, la probabilità cumulativa di contrarre la varicella rimane stabile nel tempo, passando dallo 0,1% dopo due anni allo 0,4% dopo otto anni di follow-up.

Figura 2
Probabilità cumulata di contrarre la varicella stratificata per stato vaccinale - Pedianet Veneto, 2004-2022



RISPOSTA ALLA DOMANDA

I risultati dello studio indicano che il vaccino contro la varicella è efficace nel prevenire la malattia nei bambini. L'efficacia di una dose di vaccino varia dal 91% nei bambini di 5-6 anni al 49% nei bambini di 7-13 anni. L'efficacia di due dosi è del 98% nei bambini di 5-6 anni e dell'89% nei bambini di 7-13 anni. Dopo sei anni di follow-up, la probabilità di contrarre la varicella è del 10,7% nei non vaccinati, del 2,5% nei vaccinati con una dose e dello 0,4% nei vaccinati con due dosi. Questi risultati supportano l'importanza della vaccinazione universale contro la varicella nell'infanzia per ridurre l'incidenza della malattia e le sue complicazioni.

Riferimenti bibliografici

- [1] Ahern S, Walsh KA, Paone S, et al. Clinical efficacy and effectiveness of alternative varicella vaccination strategies: An overview of reviews. *Rev Med Virol.* 2023;33(1):e2407. doi:10.1002/rmv.2407
- [2] Ministro della Salute. Le novità del decreto legge sui vaccini. 2017. Istituto superiore di Sanità: <https://www.epicentro.iss.it/>.
- [3] Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 2018;33(34):e213. Published 2018 Jun 26. doi:10.3346/jkms.2018.33.e213
- [4] Barbieri E, Cocchio S, Furlan P, et al. A population database analysis to estimate the varicella vaccine effectiveness in children < 14 years in a high vaccination coverage area from 2004 to 2022. *Vaccine.* 2024;42(26):126387. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126387
- [5] Batzella E, Cantarutti A, Caranci N, Giaquinto C, Barbiellini Amidei C, Canova C. The Association Between Pediatric COVID-19 Vaccination and Socioeconomic Position: Nested Case-Control Study From the Pedianet Veneto Cohort. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e44234. Published 2023 Feb 1. doi:10.2196/44234