



PAOLO BONANNI

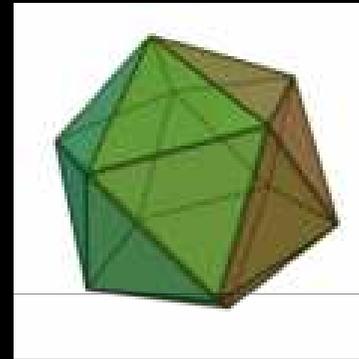
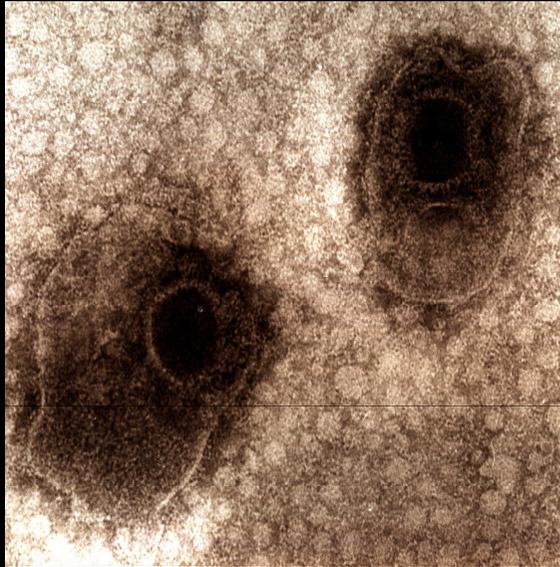
**Dipartimento di Scienze
della Salute
Università di Firenze**



VARICELLA

- Agente eziologico: Virus Varicella zoster (Vzv) (infezione primaria)
- Il virus rimane latente nei gangli nervosi
- Zoster: infezione ricorrente da stesso virus
- La varicella è annoverata fra le malattie esantematiche più contagiose dell'infanzia, che nella maggioranza dei casi colpiscono i bambini tra i 5 e i 10 anni.
- **L'uomo è l'unico serbatoio noto di questo virus:** la malattia si trasmette quindi soltanto da uomo a uomo.

IL VIRUS DELLA VARICELLA ZOSTER

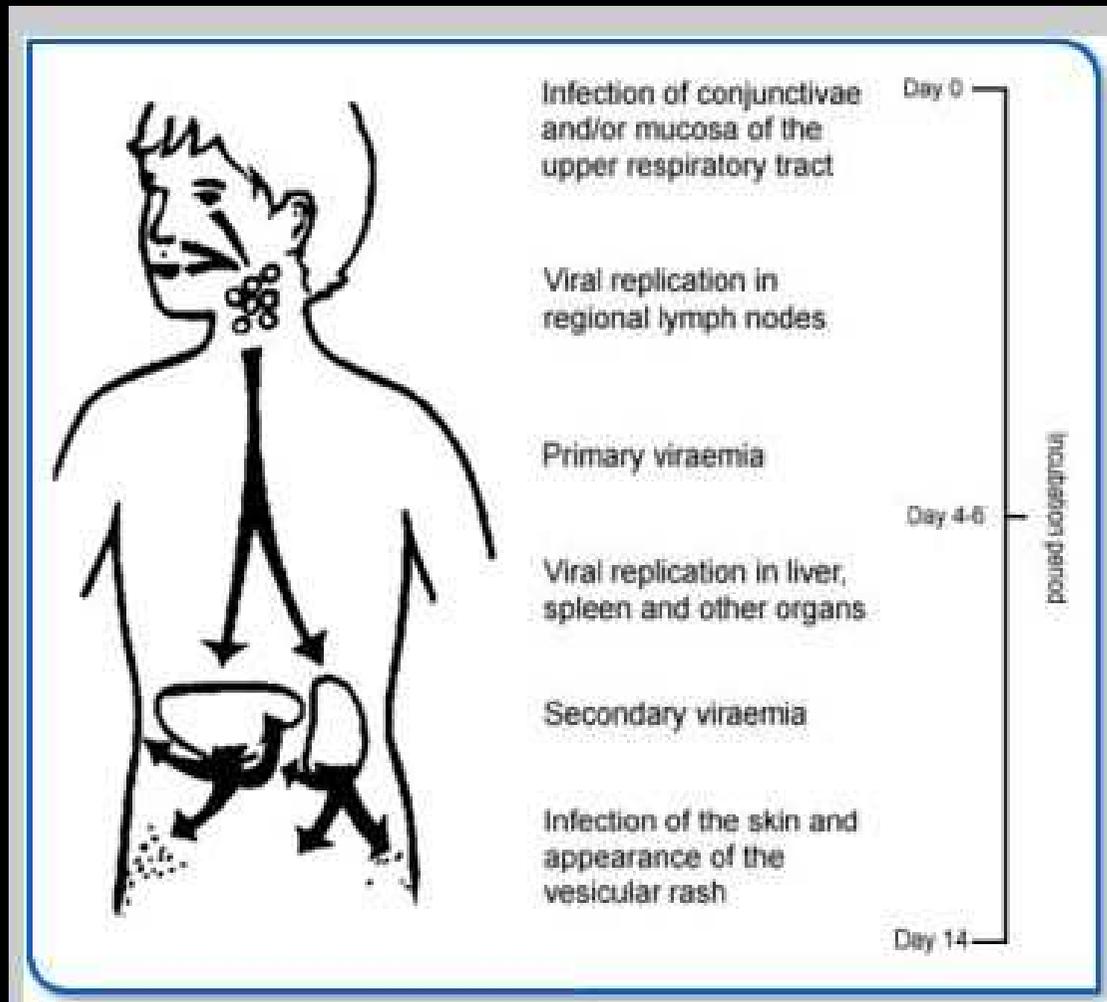


Il virus della varicella zoster (VZV) appartiene alla famiglia degli *Herpesviridae* (DNA), sottofamiglia *Alphaherpesvirinae*.

Modalità di trasmissione

- La trasmissione avviene per
 - VIA AEREA mediante le goccioline respiratorie diffuse nell'aria quando una persona affetta tossisce o starnutisce
 - CONTATTO DIRETTO con lesione da varicella o zoster.
- La contagiosità inizia da 1 o 2 giorni prima della comparsa dell'eruzione cutanea e può durare fino alla comparsa delle croste.
- Durante la gravidanza, il virus può essere trasmesso all'embrione o al feto attraverso la placenta.

VARICELLA



VARICELLA: DECORSO CLINICO

Generalmente, in bambini sani, la malattia ha decorso benigno.

Una maggior severità del quadro clinico e l'incidenza di complicanze si verificano nei seguenti soggetti:

- & **Adulti suscettibili**
- & **Soggetti immunodepressi (bambini affetti da linfoma o leucemia, con infezione da HIV)**
- & **Neonati da madri con rash comparso nel periodo compreso tra 5 giorni prima e 2 giorni dopo il parto**

ASPETTI CLINICI

- Eruzione cutanea maculo-papulosa, con evoluzione in vescicole, pustole e croste
- Febbre, generalmente di lieve entità
- Malessere generale

Esistono numerose varietà cliniche:

- Forma abortiva
- Varicella bollosa
- Varicella emorragica

VARICELLA

- **Agente infettante** **Virus Varicella zoster**

- **Serbatoio** **Uomo**
- **Fonte di contagio** **Soggetto in fase infettiva (da 1-2 gg prima a 4-5 gg dopo l'esantema). Periodo più ampio se soggetto immunocompromesso**
- **Modalità di trasmissione** **Aerea o contatto diretto con le lesioni**
- **Tempo di incubazione** **14 - 16 giorni [range 10-21gg]**
- **Picco epidemico** **Inverno e primavera**

COMPLICANZE DELLA VARICELLA

Bambini sani

- Superinfezione batterica (sepsi, polmonite, osteomielite) (1/3000 casi)
- Sovrainfezione batterica delle lesioni cutanee (*S. aureus* or *S. pyogenes*) (2,6/10000 casi)
- Aumentato rischio di forme invasive da Streptococco gruppo A (GAS) (5,2/100000)
- Atassia cerebellare (1/4000 casi)
- Encefalite (1/100000 casi)

Adulti

- Polmonite da varicella primaria (1/400 casi)
- Complicanze associate alla gravidanza
- Complicanze nei bambini (frequenza maggiore)

Pazienti immunocompromessi

- Polmonite da varicella primaria
- Coagulazione endovascolare disseminata
- Complicanze nei bambini (frequenza maggiore)

Gravidanza

Possibili e gravi complicanze per madre e prodotto del concepimento:

- ✓10-20% delle gravide suscettibili infettate sviluppa polmonite (letalità fino al 40%)
- ✓L'infezione nel 3° trimestre può causare una forma clinica più severa nella gestante

Varicella congenita

- E' conseguenza di una primo-infezione in gravidanza
- Ad ogni momento della gravidanza può verificarsi morte in utero, zoster neonatale o infantile.
- Il periodo di massimo rischio si estende fino alla 20^a settimana di gestazione
- Può comportare, ipoplasia degli arti con cicatrici cutanee, basso peso alla nascita, malformazioni oculari e danni neurologici
- Il rischio stimato è 2-3%

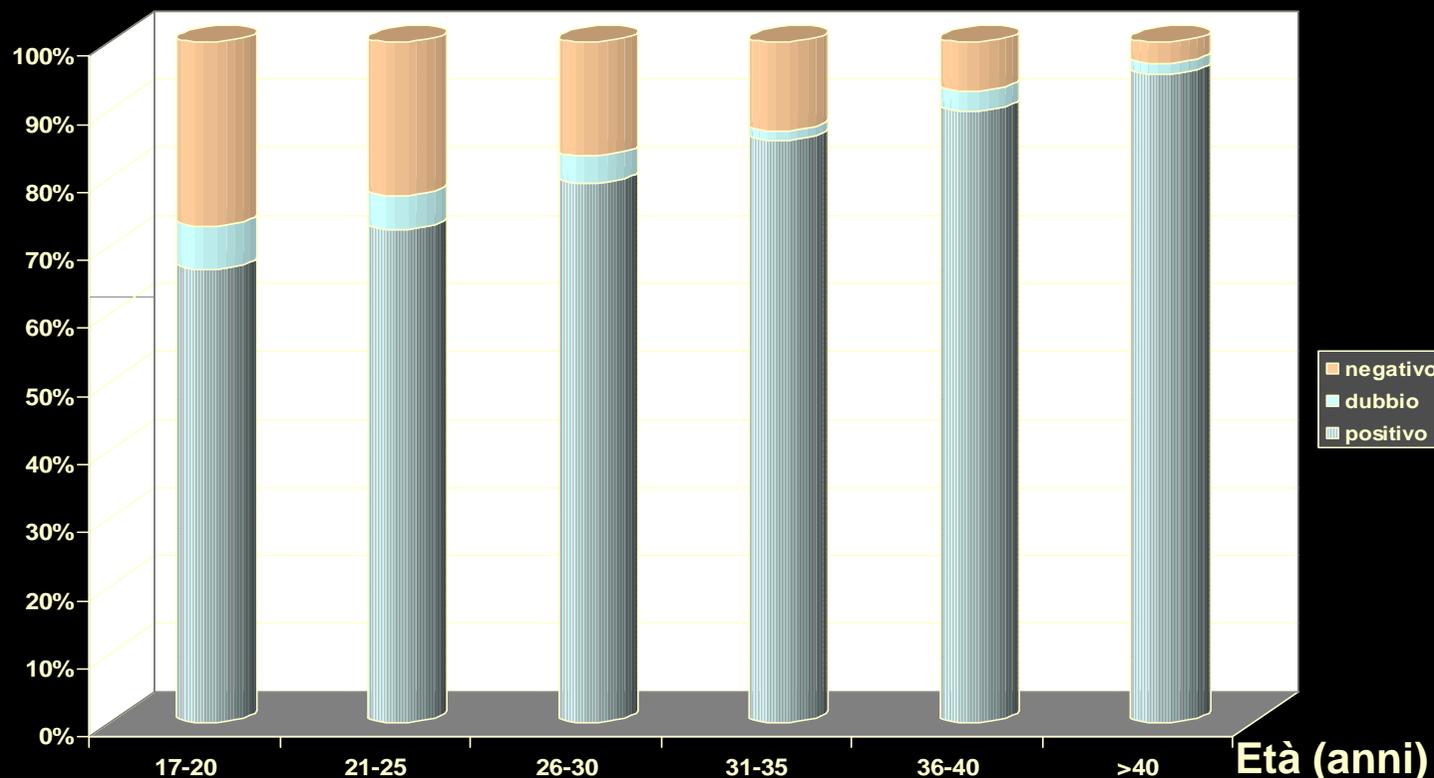
Varicella perinatale

Quando la malattia materna si sviluppa tra il 5° giorno prima e le 48 ore successive al parto, la varicella ha una evoluzione grave (letalità fino al 30%)

Sieroprevalenza della varicella nelle donne in età fertile

Indagine condotta tra gennaio 2001 e dicembre 2002

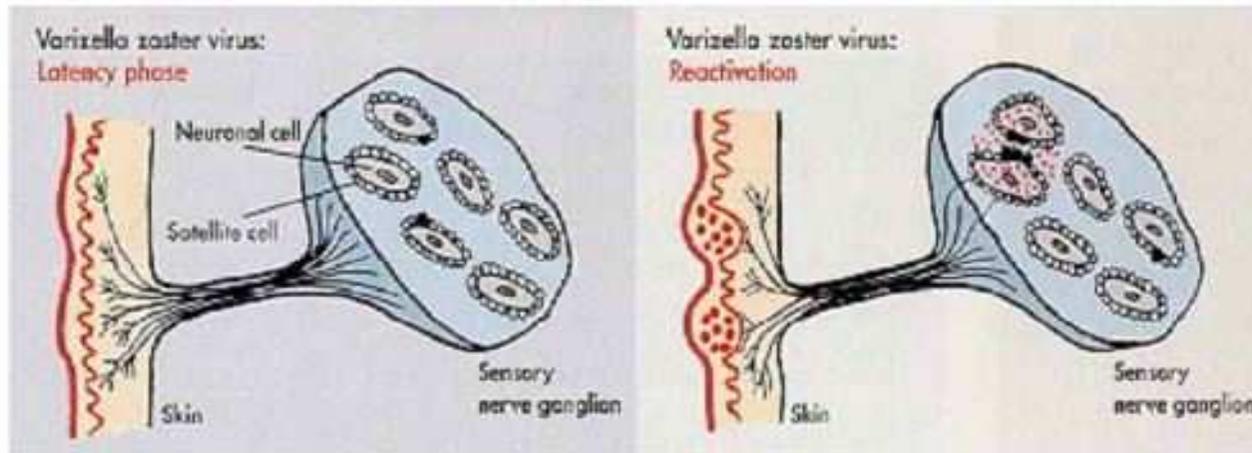
728 donne toscane di età compresa tra 17 e 42 anni



Complessivamente ~ 20% donne in età fertile sono suscettibili alla varicella

LATENZA DEL VIRUS DELLA VARICELLA

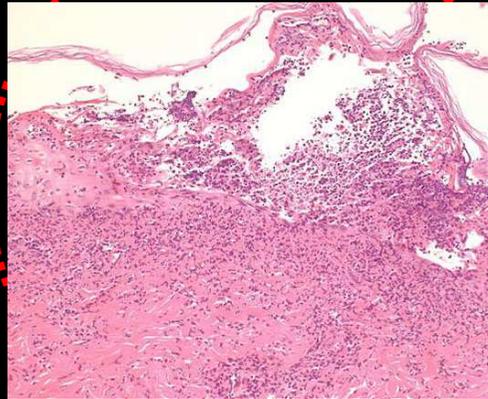
Reactivation of the Varicella zoster virus:



- Dopo il superamento dell'infezione primaria il virus, rimane latente nei gangli dei nervi sensoriali.
- La sua riattivazione determina il quadro clinico dell'HERPES ZOSTER.

**L' Herpes Zoster (HZ) è una dermatite
vescicolosa acuta.**

Vescicola erpetica da VZV



FATTORI ASSOCIATI ALL'EPIDEMIOLOGIA DELL'HERPES ZOSTER

- **Età**
- **Depressione della CMI (Immunità Cellulo Mediata)**
- **Esposizione intrauterina**
- **Varicella acquisita in giovane età (<18 mesi)**

- **Genere**
- **Stagionalità**
- **Razza**
- **Stress psicologico**
- **Sostanze chimiche immunotossiche**
- **Trauma meccanico**
- **Predisposizione genetica**

**Incidenza annuale:
4 per 1000, 26%
complicanze**

**Trasmissibilità limitata, ma
possibile (contatto con
liquido vescicolare)**

Varietà cliniche di Herpes Zoster in base alla morfologia delle lesioni

- Possono esserci casi di HZ acuto con dolore ma senza eruzione cutanea (*zoster sine herpette*).
- HZ bolloso
- HZ emorragico
- HZ necrotico
- Guarigione in 2-4 settimane
- Recidive nello 1-5% dei pazienti (nel 50% di questi pazienti nella stessa sede)
- Complicanze nel 20% dei pazienti



HIV Web Study (www.HIVwebstudy.org)

Supported by HRSA



Varicella Diagnosi di laboratorio

- Isolamento virale da campioni biologici
 - Identificazione rapida del virus mediante PCR
 - Aumento significativo di anticorpi IgG anti-varicella mediante test sierologico immunoenzimatico
-

TERAPIA DELLA VARICELLA

- Generalmente, la terapia è solo sintomatica. Per il prurito possono essere utilizzati **antistaminici**, mentre per la febbre il **paracetamolo**. I bambini con varicella non devono essere trattati con salicilati (aspirina), perché questo aumenta il rischio di sindrome di Reye.
- Nei casi più a rischio di complicanze (adolescenti, persone con malattie respiratorie croniche o in trattamento con steroidi) e nei casi secondari familiari si può ricorrere a farmaci antivirali come l'Acyclovir.
- La terapia antivirale non è raccomandata nei bambini con varicella altrimenti sani, visto che, somministrata per via orale entro 24 ore dall'inizio dell'esantema, determina solamente una modesta riduzione dei sintomi. Nei pazienti immunodepressi è raccomandata la terapia antivirale per via venosa.

Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica (Circolare n° 4 del 13 marzo 1998)

VARICELLA ICD-IX 052 (classe II)

Provvedimenti nei confronti del malato

Isolamento domiciliare per almeno 5 giorni dalla comparsa della prima gittata di vescicole, con restrizione dei contatti con altri soggetti suscettibili, in particolar modo donne in stato di gravidanza e neonati.

In caso di ricovero ospedaliero, isolamento stretto, in considerazione della possibilità di trasmissione dell'infezione a soggetti suscettibili immunodepressi.

Provvedimenti nei confronti di conviventi e di contatti

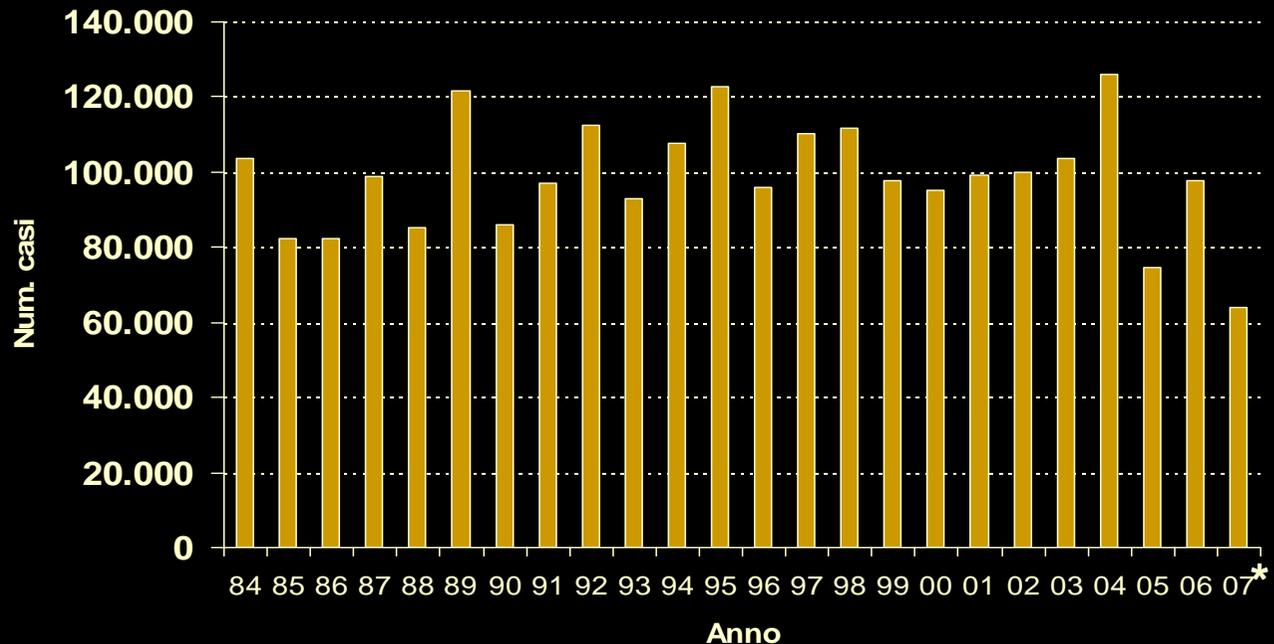
Nessuna restrizione per la frequenza scolastica o di altre collettività.

In caso di ricovero ospedaliero dei contatti, per altre cause, è indicata la separazione per un periodo di 10-21 giorni, prolungato a 28 giorni in caso di somministrazione di immunoglobuline specifiche, dall'ultimo contatto con un caso di varicella.

Vaccinazione dei soggetti ad alto rischio di complicanze da infezione con virus V-Z secondo le indicazioni della Circolare n° 8 del 10 marzo 1992.

MORBOSITÀ DELLA VARICELLA IN ITALIA (1993-2002)

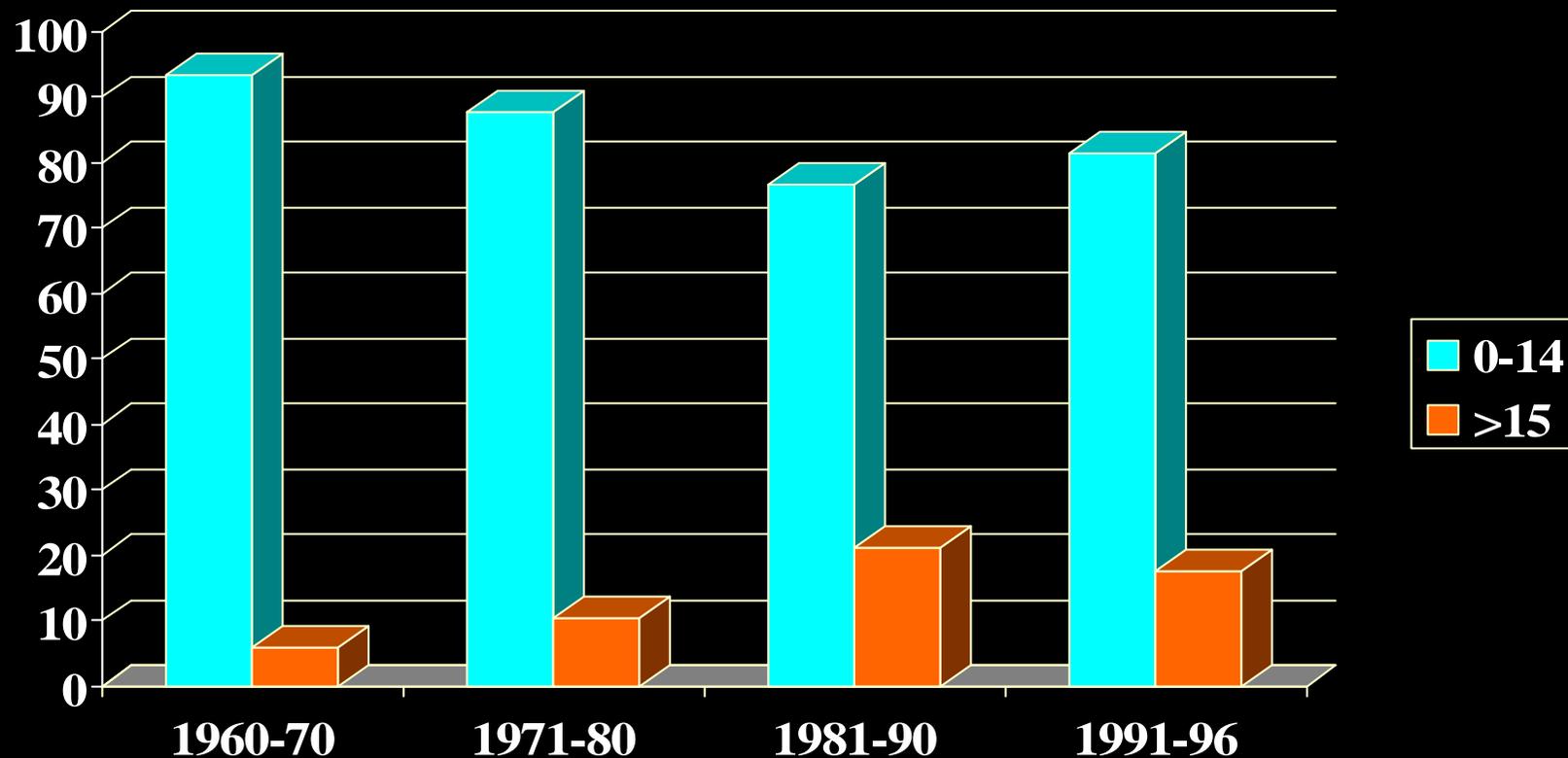
Allo stato attuale, per la mancanza di estesi interventi di prevenzione vaccinale, la varicella e la popolazione sono in uno stato di equilibrio in cui ogni anno si verificano tanti casi quanti sono i nuovi nati (Greco, 2002).



* I dati del 2007 sono provvisori

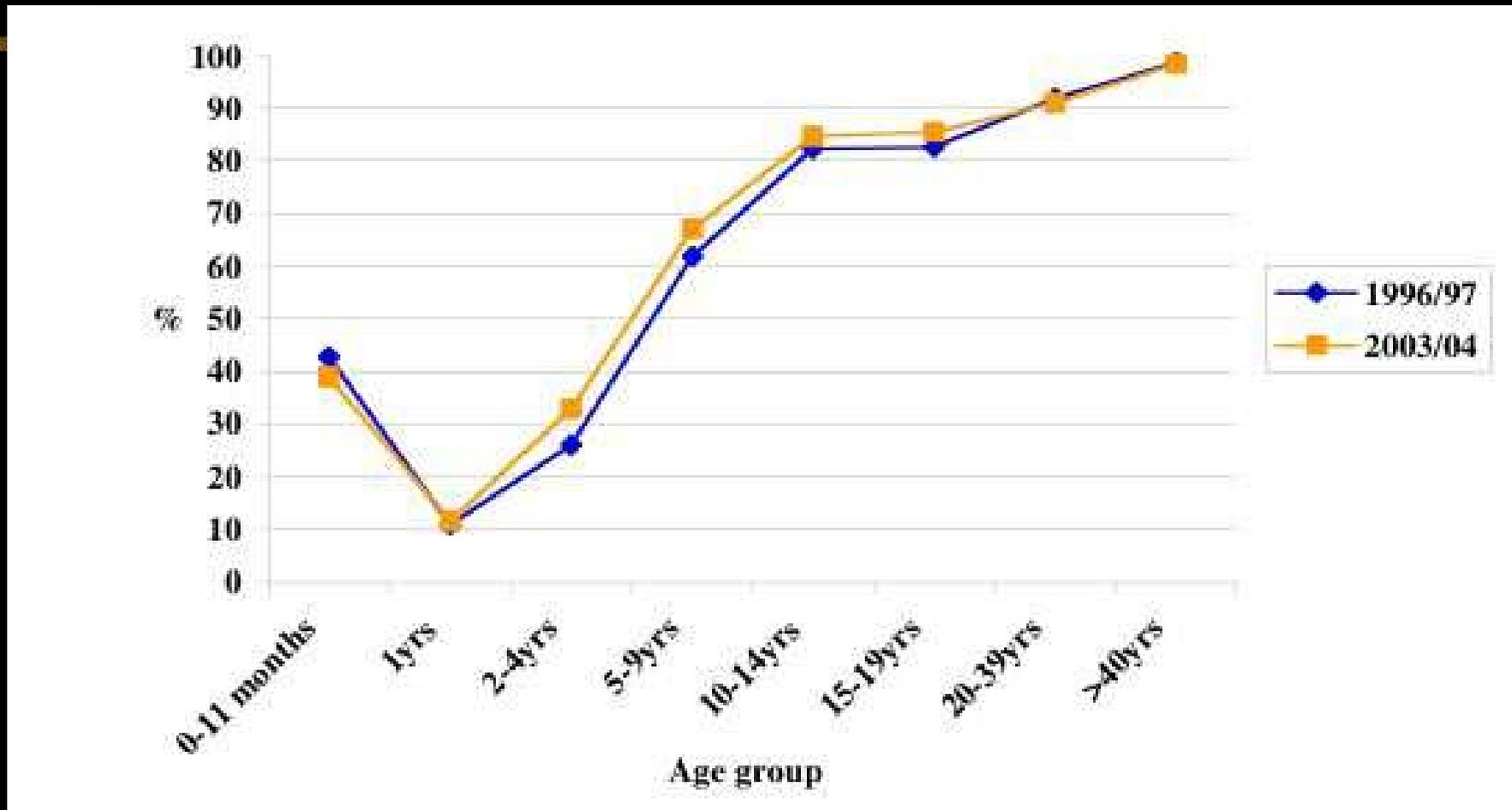
- Malattia esantematica più diffusa oggi in Italia
- Malattia ad endemicità stabile (circa 100.000 casi di malattia/anno)
- Tasso di sottotifica medio elevato (circa 1/5) → stima di 500.000 casi/anno
- Interessate tutte le classi d'età, con maggior frequenza 0-14 anni (85% dei casi)

PERCENTUALE DEI CASI DI VARICELLA NOTIFICATI IN DIVERSE CLASSI DI ETÀ (1961-1996) (DATI ISTAT)



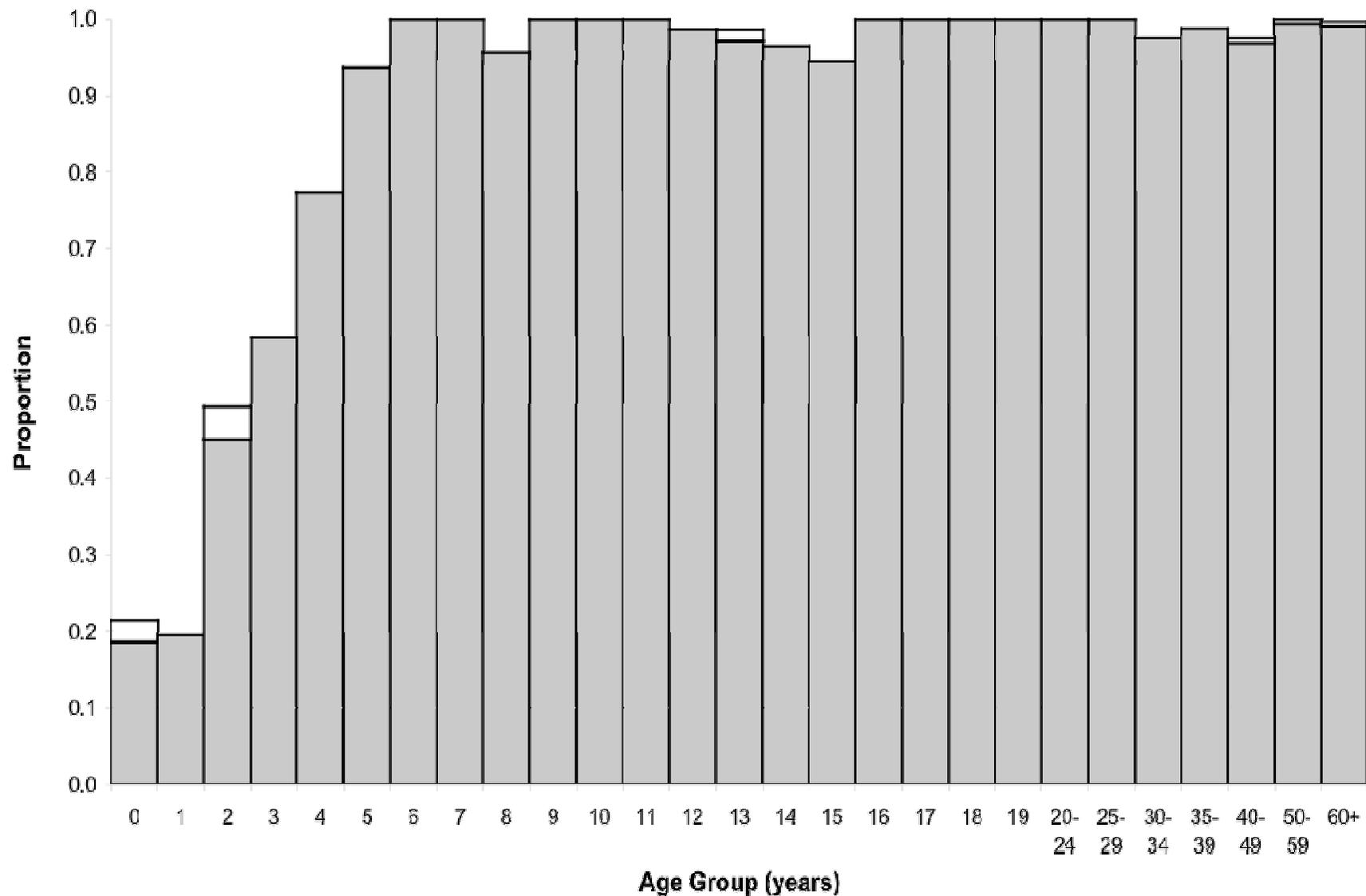
La percentuale di casi di VZV notificati in soggetti > 15 anni è risultata pari al 6%, 10.5%, 21.1% e 17.7% rispettivamente nei 4 periodi considerati

Sieroprevalenza della varicella in Italia: 1996/97 e 2003/04 a confronto

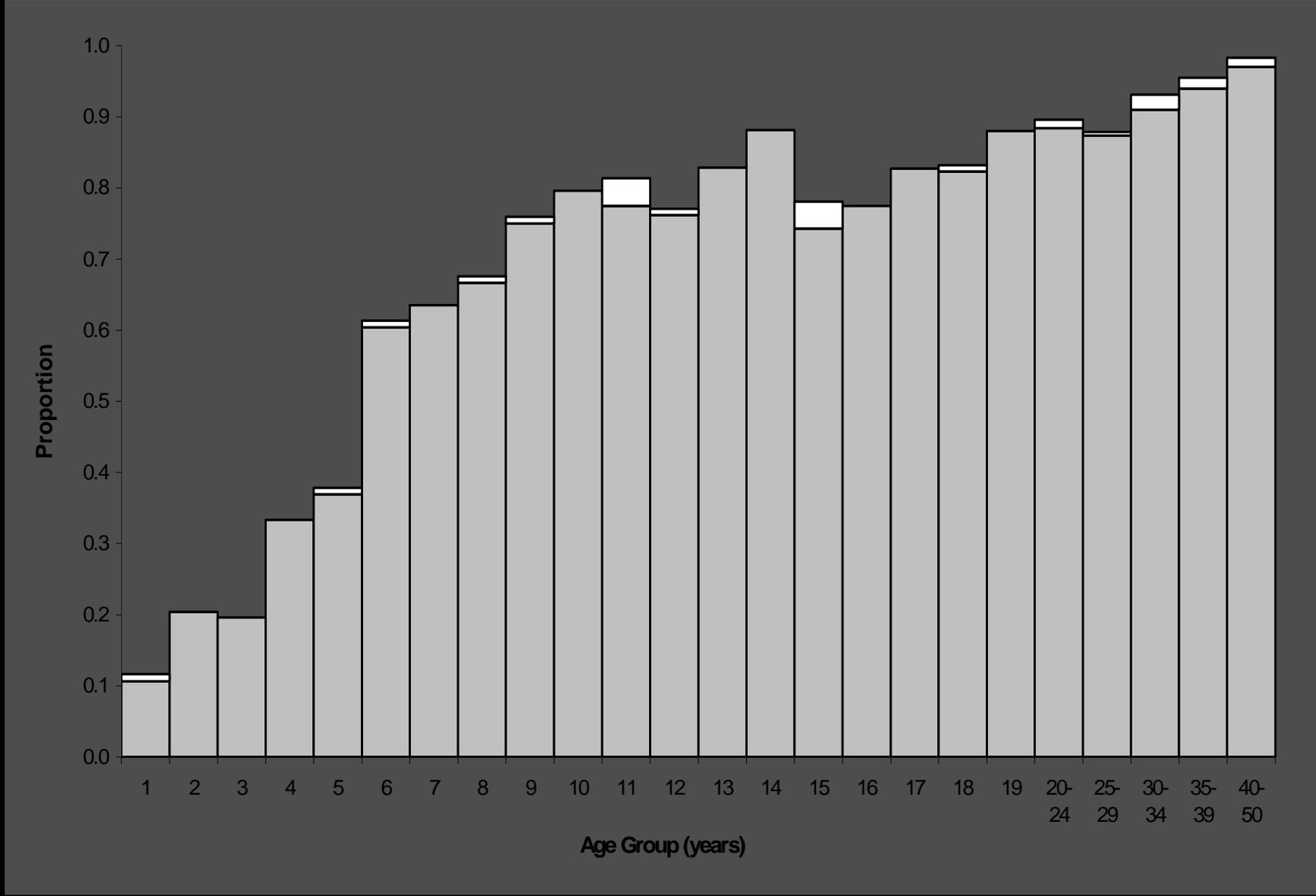


~ 10% della popolazione di età compreso tra 20 e 40 anni è suscettibile alla varicella; senza differenze tra maschi e femmine

Age-specific VZV standardised sero-prevalence of the 11 ESEN2 countries, 1995-2003 - Netherlands



Age-specific VZV standardised sero-prevalence of the 11 ESEN2 countries, 1995-2003 - Italy



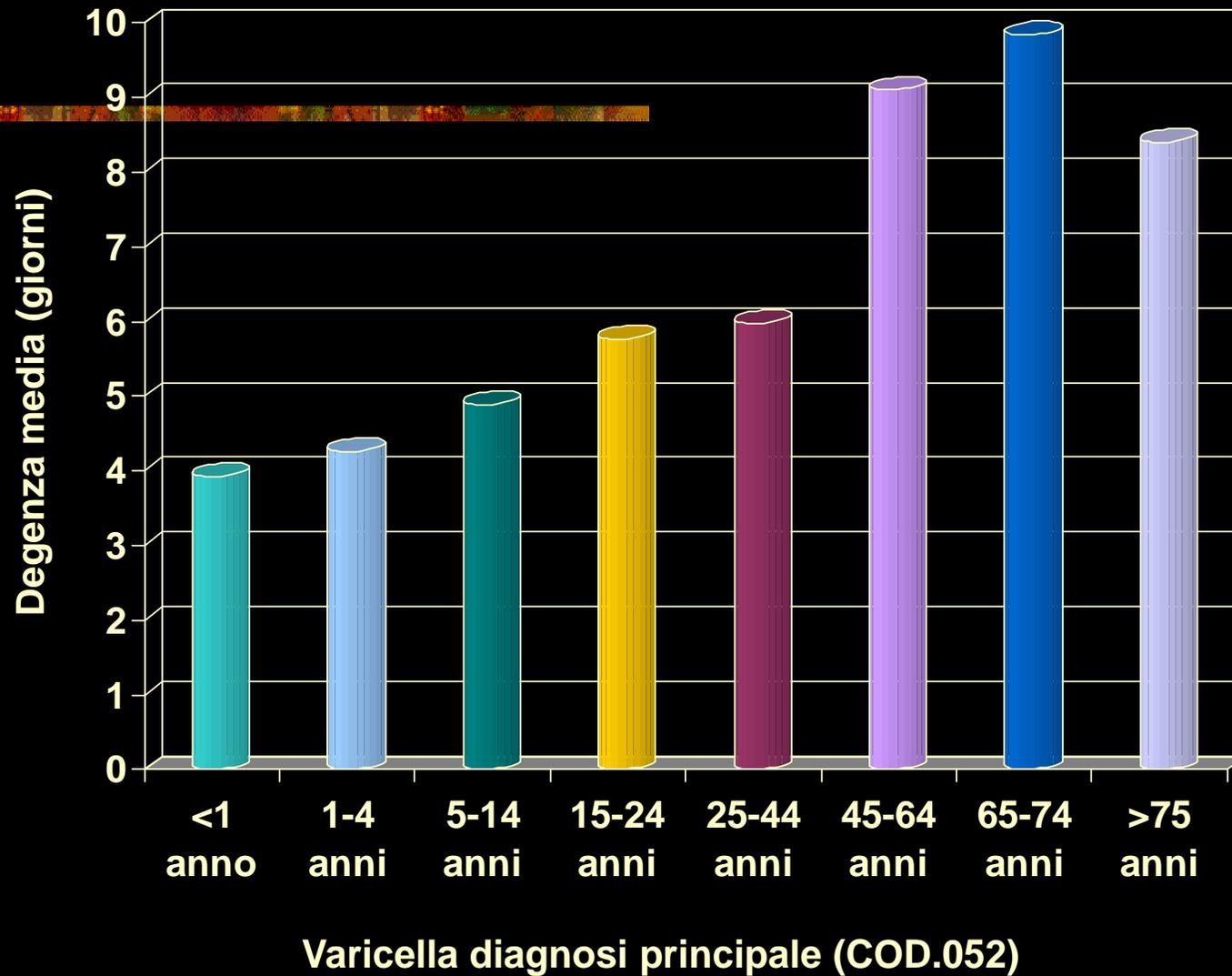
Ospedalizzazione per varicella in Italia

- Mediamente circa **1500** ricoveri per varicella l'anno (2000-2004)
- Numero di ricoveri per varicella nel 2004: 1648
- Degenza media **5,31** giorni

Di questi:

- **1035 per varicella non complicata**
- 613 per varicella complicata:
 - **141 per encefalite** (~ nel 2003 di 136 encefaliti l'80% tra 0-5 anni)
 - 55 per polmonite emorragica
 - 293 per altre complicazioni specificate
 - 124 per complicazioni non specificate

Degenza media per VARICELLA (Italia 2003)



Mortalità per varicella

Mortalità in Italia 1985-2002 (ISTAT)

- Numero di morti annuo variabile da 1 a 12
- 7 morti nel 2000
- 6 morti nel 2002



Epidemiologia dell'Herpes Zoster in Italia

Frequenza in soggetti >15 anni:

- 200.000 casi di Zoster/anno
- 42.000 casi di nevralgia post-herpetica/anno
- 45,8% in soggetti >65 anni
- 44,2% in soggetti in età lavorativa
- 5.000 ricoveri/anno
- degenza media di 8,3 giorni

I vaccini contro il virus della varicella

Vaccino

- Dal 1995 è disponibile un vaccino a virus vivo e attenuato (ceppo OKA)
- efficacia 95% (65-100)
- durata immunità > 7 anni (1% vaccinati contrae la malattia in forma lieve)
- routine: somministrazione a 12-18 mesi a tutti i recettivi
- raccomandato per tutti i recettivi a 12-13 aa. (ACIP)

Vaccini monovalenti anti-varicella

- Disponibili in commercio 2 vaccini monovalenti anti-varicella
 - **Varilrix (GlaxoSmithKline)**
 - **Varivax (Sanofi Pasteur MSD)**
- I vaccini contengono virus vivo attenuato derivato dal ceppo OKA
- Attuale schedula in Italia:
 - 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane

Profilassi post-esposizione

- Realizzabile entro 3-5 giorni dall'esposizione
- Riservata a soggetti a rischio aumentato di complicanze

Immunoprofilassi passiva

- Indicata in:
 - immunodepressi
 - gravide recettive
 - neonati di madri che hanno contratto la malattia da 7 giorni prima a 48h dopo il parto
- Entro 96h da esposizione

Effetti indesiderati

LOCALI dolorabilità, rossore, tumefazione locale (~ 20%)

GENERALI rash (3-4%) generalmente maculare, non vescicolare (generalmente 4-5 lesioni), febbre (entro 40 giorni) non attribuibile con certezza a vaccino

ZOSTER POST-VACCINALE raro, più frequente nei bambini, espressione clinica lieve, non complicanze, rischio 4-5 volte < rispetto a zoster da virus selvaggio

Eventi avversi vaccino vs varicella

	vaccino	varicella
Polmonite	1 per milione	260 per milione
Atassia	1 per milione	250 per milione
Encefalite	1 per milione	17 per milione
Zoster	1.2 per milione	1100 per milione

Nel mondo sono state distribuite decine di milioni di dosi

Controindicazioni

- Generali: comuni a tutte le vaccinazioni
- Specifiche:
 - gravidanza e allattamento
 - allergia a componenti del vaccino (neomicina e gelatina)
 - gravi reazioni allergiche a precedenti dosi
 - recente somministrazione di emoderivati

Precauzioni

- Cautela nei contatti familiari di immunocompromessi

I vaccini quadrivalenti MPR-V: nuovi strumenti per la prevenzione vaccinale

Tra il 2006 e il 2008 è stata autorizzata da parte dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) l'immissione in commercio in Italia di 2 vaccini tetravalenti **MPR-V**:

- Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline)
- ProQuad (Sanofi Pasteur MSD)

Benefici derivanti dall'impiego di vaccini combinati

- Praticità grazie a un numero inferiore di iniezioni¹
- Minori preoccupazioni in merito al fatto di causare dolore e ansia nei soggetti¹
- Tempo ridotto di assistenza medica/infermieristica richiesto per l'iniezione¹
- Minore spreco del vaccino¹
- Tempi più rapidi di avvicendamento dei soggetti vaccinati¹
- Logistica semplificata (es. inventari ridotti)¹
- Costi ridotti della vaccinazione²

Caratteristiche generali

- **Confezioni formate da polvere + solvente da ricostituire al momento della somministrazione**
- **Vaccinazione primaria e secondaria**
- **> 12 mesi (< 12 mesi in determinati casi)**
- **Altamente immunogenico dopo la somministrazione di una dose**
- **Dimostra un buon profilo di immunogenicità, in caso di impiego come seconda dose**
- **Ben tollerato**
- **Può essere conservato in frigorifero (2–8° C) per 18 mesi al massimo**
- **Una volta ricostituito:**
 - ✓ **utilizzare immediatamente oppure conservare in frigorifero a 2–8° C**
 - ✓ **eliminare il vaccino dopo 24 ore**
- **Conservare il vaccino nella confezione originale per proteggerlo dalla luce**

Posologia e Somministrazione

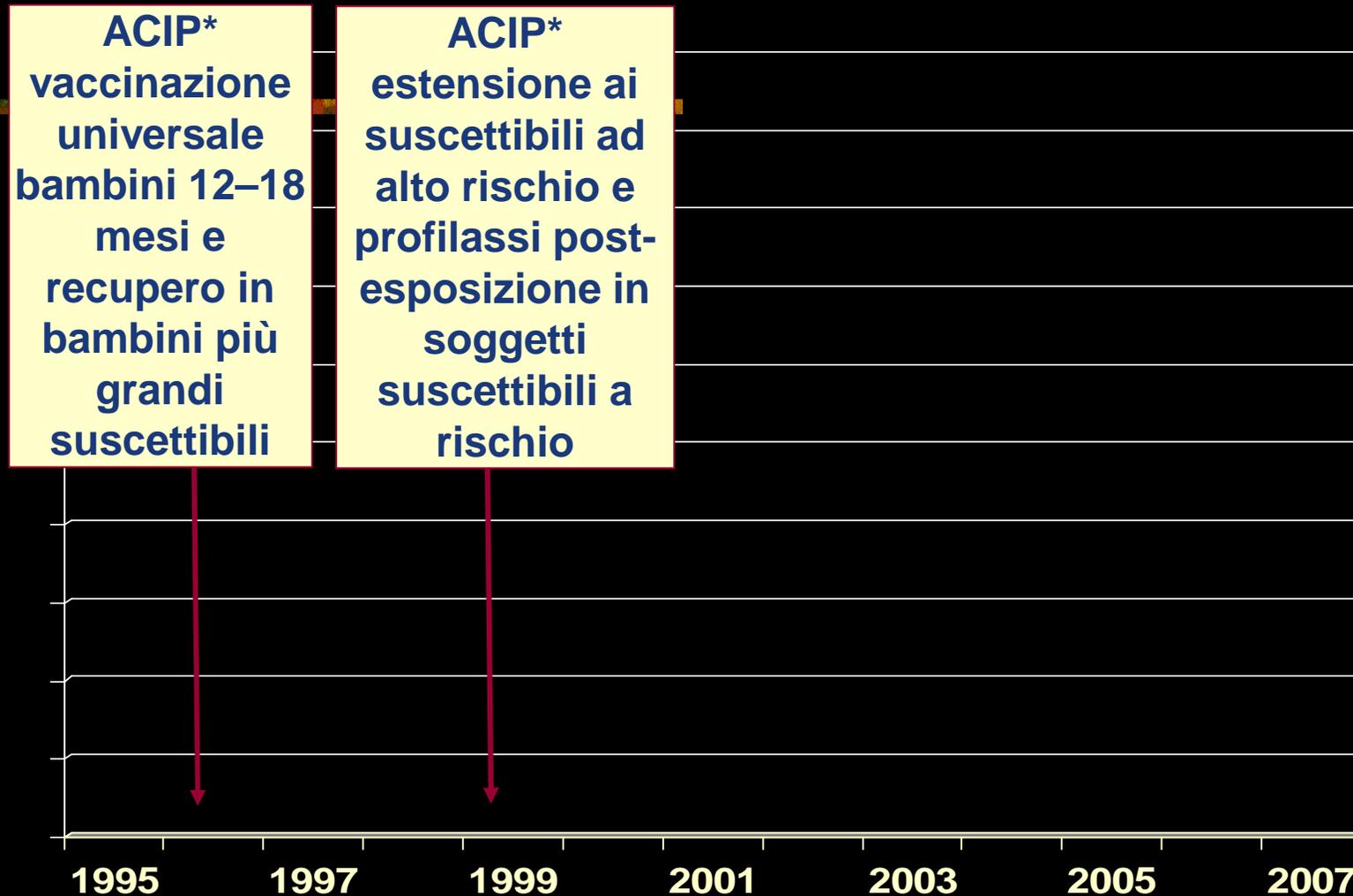
- **Neonati e bambini di età compresa tra gli 11 mesi e i 12 anni devono ricevere due dosi.**
- **Il vaccino deve essere iniettato per via sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nella parte anterolaterale superiore della coscia.**

Controindicazioni

- **Rinviare la vaccinazione nei soggetti affetti da grave malattia febbrile in fase acuta**
- **Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi eccipiente o a neomicina**
- **Ipersensibilità acquisita in seguito all'impiego di precedenti vaccini MMR e/o antivaricella**
- **La gravidanza deve essere evitata per 3 mesi dopo la vaccinazione**
- **Immunodeficienze primarie o secondarie**

La vaccinazione contro il virus della
varicella:
l'esperienza degli USA

Vaccinazione universale negli USA



*Advisory Committee on Immunization Practices

ACIP, MMWR, 1996;45 (RR11)

ACIP, MMWR, 1999;48 (RR6)

(<http://www.cdc.gov/mmwr/recreppy.html>)



MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports

June 22, 2007 / Vol. 56 / No. RR-4

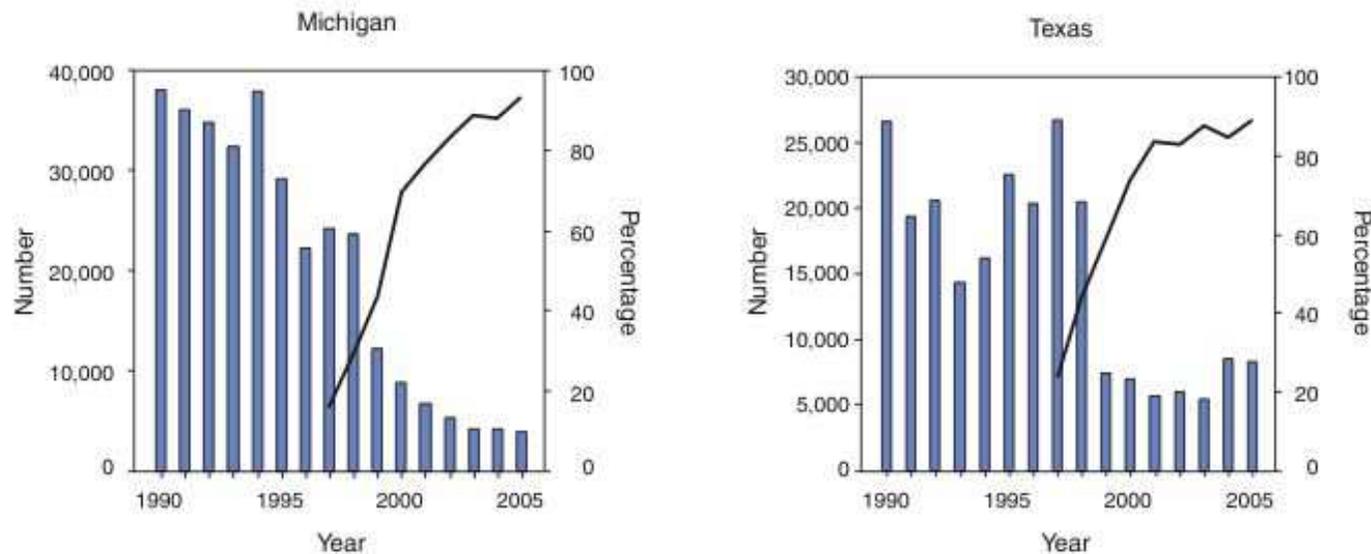
Prevention of Varicella

Recommendations of the Advisory Committee
on Immunization Practices (ACIP)

Copertura vaccinale
bambini 19-35 mesi
(2004):
82-88%

Riduzione incidenza
varicella (2004):
53-88%

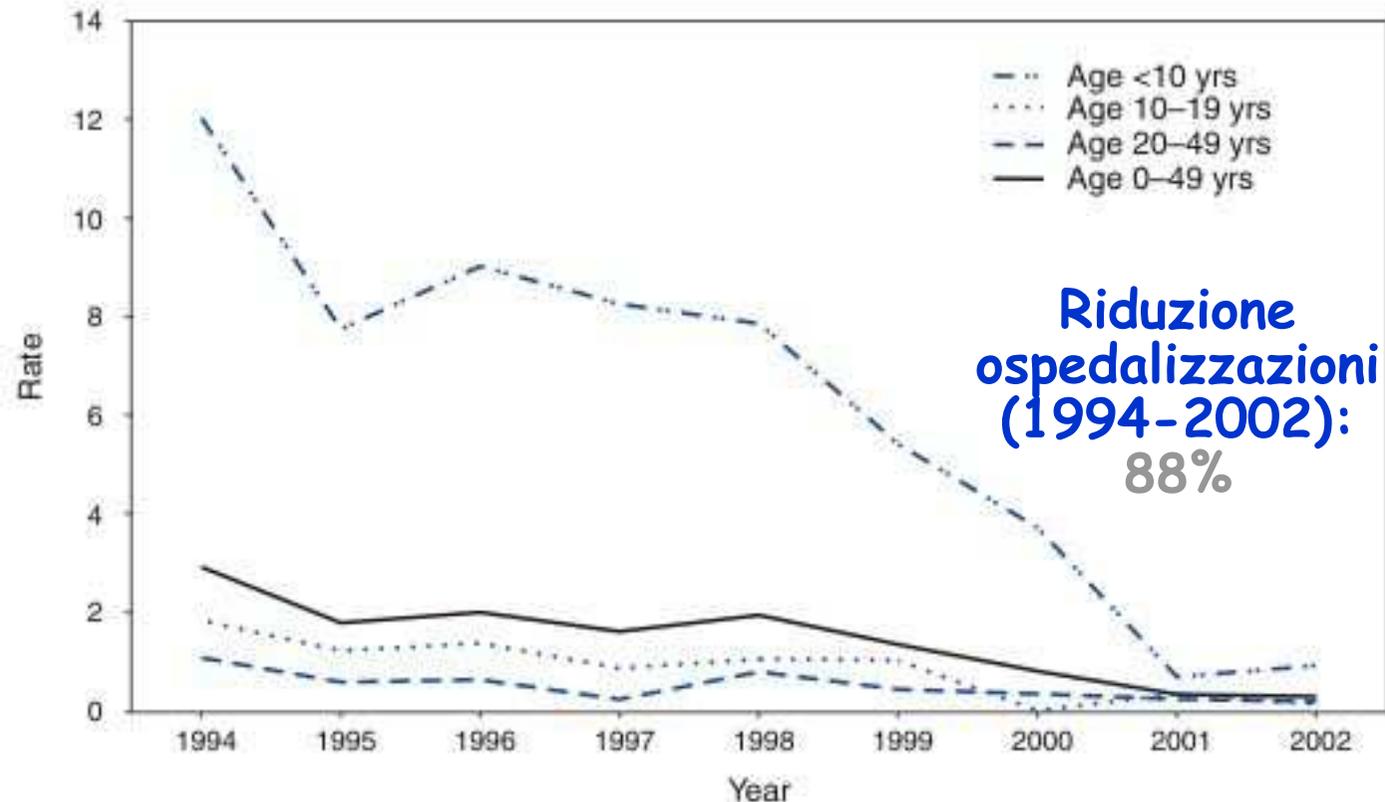
FIGURE 1. Number of reported cases of varicella disease among persons of all age groups* and estimated annual vaccination coverage among children aged 19–35 months,† by year and state — Michigan and Texas, 1990–2005



* Source: National Notifiable Disease Surveillance System.

† Source: National Immunization Survey.

FIGURE 2. Varicella-related* hospitalization rates† among persons aged <50 years, by year and age group — United States, 1994–2002



Source: Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797–802.

* Varicella was the primary diagnosis code.

† Per 100,000 population.

Vaccinazione universale USA: conclusione

- La vaccinazione universale dei bambini con una dose di vaccino anti-varicella iniziata sin dal 1996, ha portato ad una riduzione drastica dell'incidenza della varicella, nonché una notevole riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità correlate per tutte le fasce di età.
- L'osservazione di casi di varicella "breakthrough", anche in comunità ad elevata copertura vaccinale, con un spostamento relativo dell'età della malattia, ha condotto l'ACIP a raccomandare di routine una seconda dose del vaccino a 4-6 anni

Modifica della schedula pediatrica

- Epidemie di varicella in popolazioni con elevate coperture vaccinali per una dose
- Infezioni *breakthrough*:
 - comparsa di 10-20 lesioni esantematiche
 - si manifestano >42 gg dalla vaccinazione
 - soggetti contagiosi
 - da considerarsi fallimenti vaccinali

Vaccinazione universale negli USA



*Advisory Committee on Immunization Practices

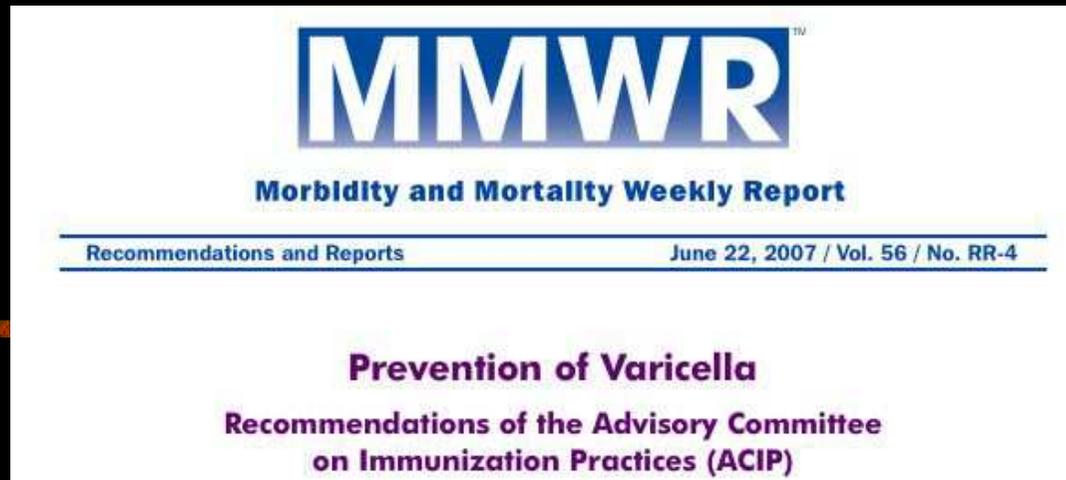
ACIP, MMWR, 1996;45 (RR11)

ACIP, MMWR, 1999;48 (RR6)

ACIP, MMWR 2007;56 (RR4)

(<http://www.cdc.gov/mmwr/recreppy.html>)

Modifica della schedula pediatrica



Nel giugno 2007 i CDC hanno raccomandato l'introduzione di una schedula vaccinale in 2 dosi anche al di sotto dei 13 anni.

- **I dose a 12-15 mesi**
- Le due dosi dovrebbero essere distanziate tra loro di almeno 3 mesi, ma la seconda dose può essere somministrata tra i 4 e 6 anni di vita, in analogia a quanto viene raccomandato per la vaccinazione morbillo-parotite-rosolia (MPR).
- **L'uso di un vaccino combinato, come il vaccino MPR-V, è da preferire rispetto alla somministrazione separata di vaccini con componenti equivalenti.**

Razionali per l'adozione della vaccinazione anti-varicella in Italia

Politica vaccinale in Italia

In Italia, il vaccino anti-varicella è disponibile fin dal 1994. Tuttavia, la vaccinazione era inizialmente raccomandata solo per i gruppi a rischio e per gli adolescenti suscettibili allo scopo di prevenire lo spostamento dell'infezione in età più adulta e, quindi, i casi più severi.

In anni più recenti, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS, la vaccinazione universale anti-varicella è stata raccomandata anche per tutte le Regioni Italiane che hanno una copertura vaccinale MPR elevata (85-90%).

Linee guida per la prevenzione

Piano Sanitario Nazionale 2003-2005

La recente disponibilità di efficaci vaccini contro la varicella [...] consente l'avvio di iniziative mirate di prevenzione vaccinale orientate alla riduzione dell'incidenza di queste importanti patologie.

Piano Nazionale Vaccini 2005-2007

Promuovere la vaccinazione anti-varicella dei soggetti ad alto rischio di complicanze e degli adolescenti suscettibili.

Soggetti a rischio a cui proporre la vaccinazione:

- conviventi di soggetti immunodepressi
- suscettibili affetti da patologie ad alto rischio
- operatori sanitari
- donne in età fertile
- personale delle scuole

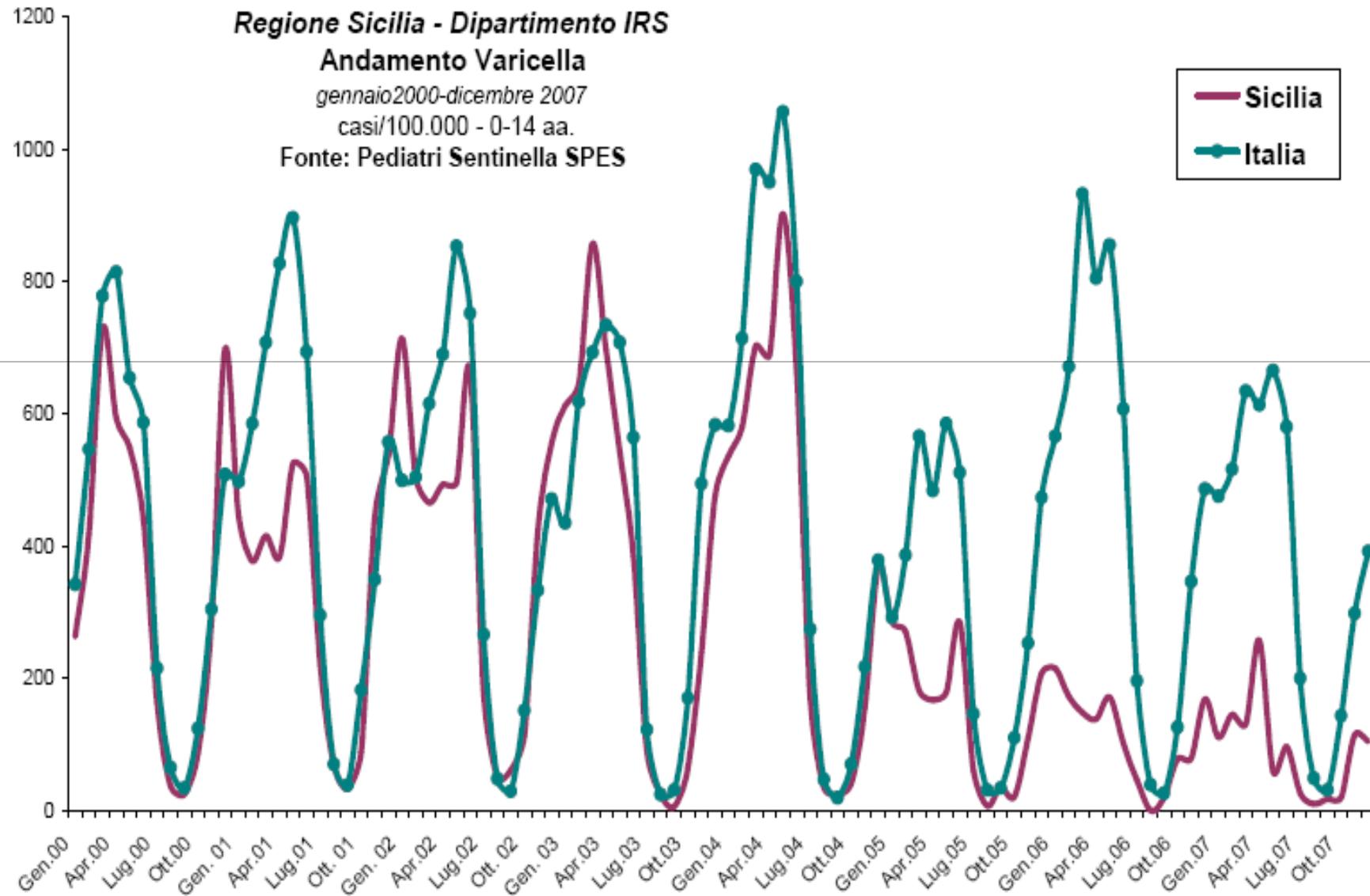
Calendario Nazionale Vaccini 2005-2007

Vaccino	Età												
	nascita	3° mese ¹	4° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	24° mese	36° mese	5-6 anni	11-12 anni	14-15 anni
DTP		DTaP		DTaP		DTaP					DTaP	Tdap	
IPV		IPV		IPV		IPV					IPV		
Epatite B	HB ²	HB		HB		HB							
Hib		Hib		Hib		Hib							
MPR							MPR1 ⁴					MPR2 ⁵	
PCV						PCV ³							
Men C					Men C ⁶								
Varicella							Varicella ⁷					Varicella ⁸	

Note

1. Per terzo mese di vita si intende il periodo che intercorre dal compimento del 61° giorno di vita fino al 90° giorno di vita, ovvero dal compimento della 8a settimana di vita fino alla 12a settimana di vita
2. Nei nati da madre HBsAg positiva si somministrano contemporaneamente, entro 12-24 ore dalla nascita ed in siti separati, la prima dose di vaccino (HB) e una dose di immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG).
3. Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato, tra cui i prematuri; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali
4. E' possibile la co-somministrazione al 13° mese della prima dose del vaccino MPR e della terza dose dei vaccini DTaP, IPV, HB e Hib
5. MPR2: seconda dose ovvero dose di recupero
6. Vaccino meningococcico C coniugato: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato tra cui i prematuri; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali
7. **Varicella: limitatamente alle Regioni con programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture superiori all'80%**
8. **Varicella: programmi di ricerca attiva e vaccinazione degli adolescenti con anamnesi negativa per varicella**

Italia vs Sicilia: dati SPES 2000 - 2007



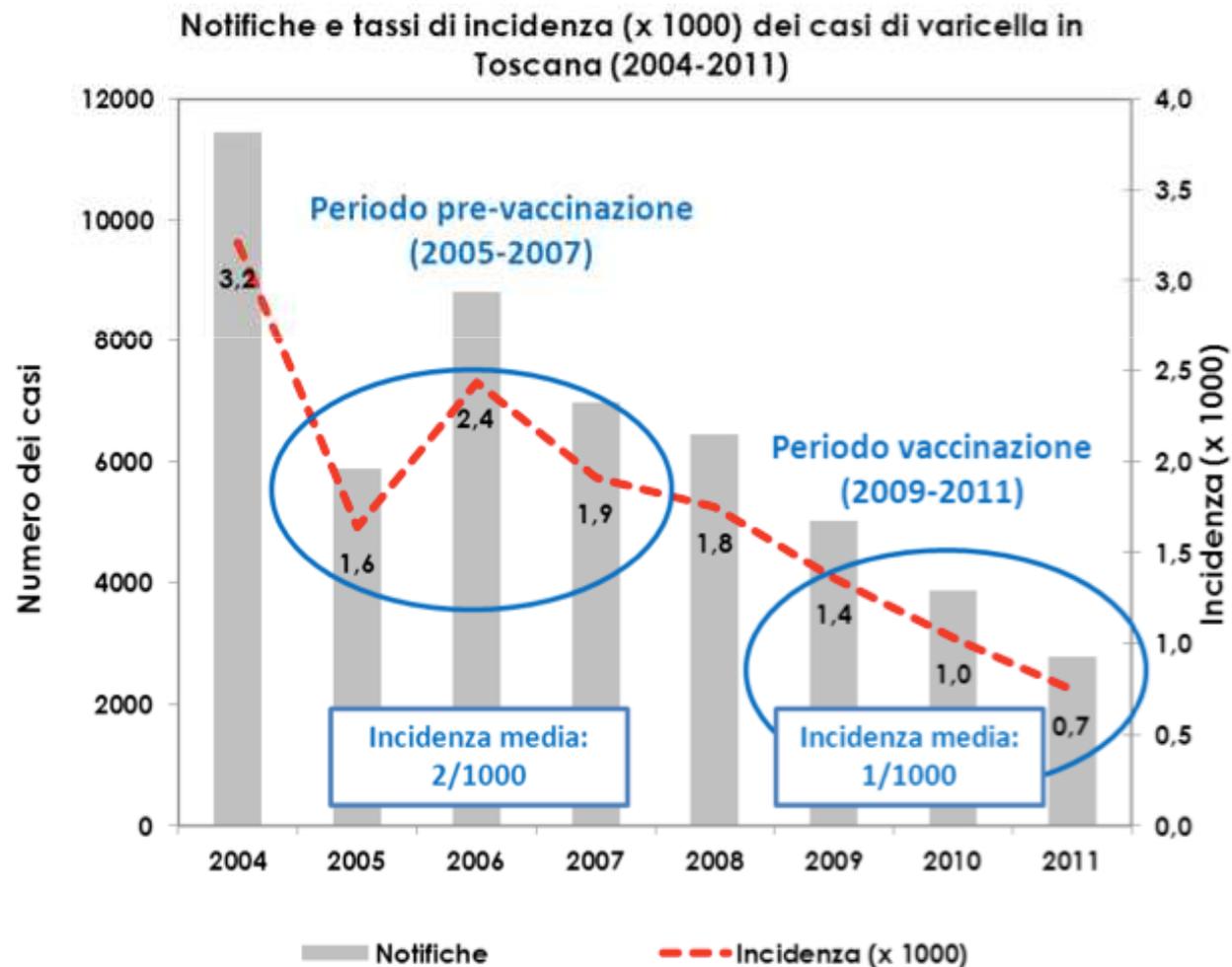
Calendario Regionale dell'età evolutiva Regione Toscana

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	12° anno	12-14 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ⁷		dTpa ⁸
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV		
Epatite B	Ep B ¹	EpB	EpB		EpB					
Hib		Hib	Hib		Hib					
MPRV						MPRV		MPRV		
PCV		PCV	PCV		PCV					
Men C						Men C ³				Men C ⁹
Varicella										Varicella ⁶
Papilloma virus									HPV ⁵	
Influenza							Influenza ²			
Epatite A							Epatite A ⁴			

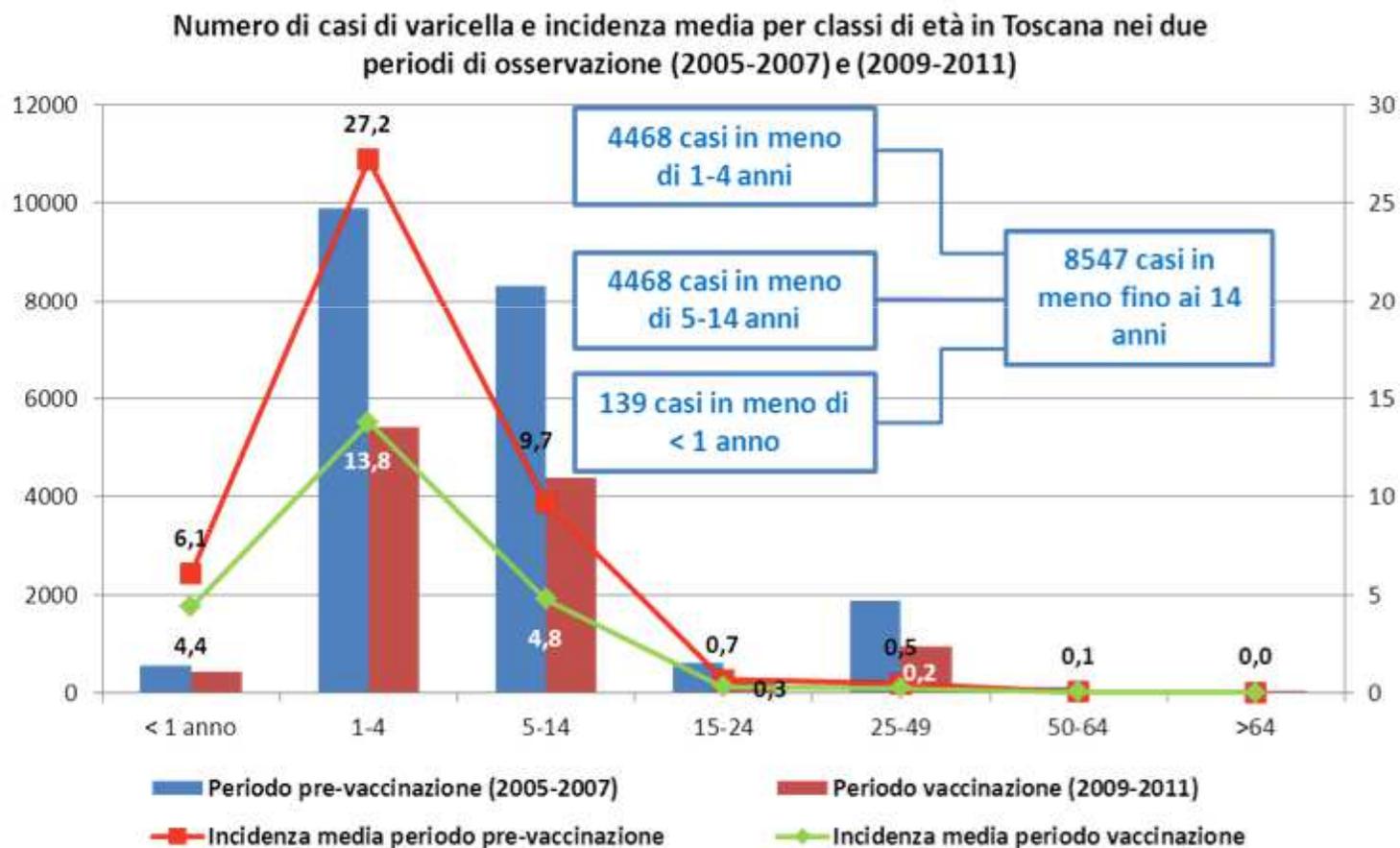
Note:

6) Soggetti anamnesticamente negativi. Somministrazione di due dosi a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

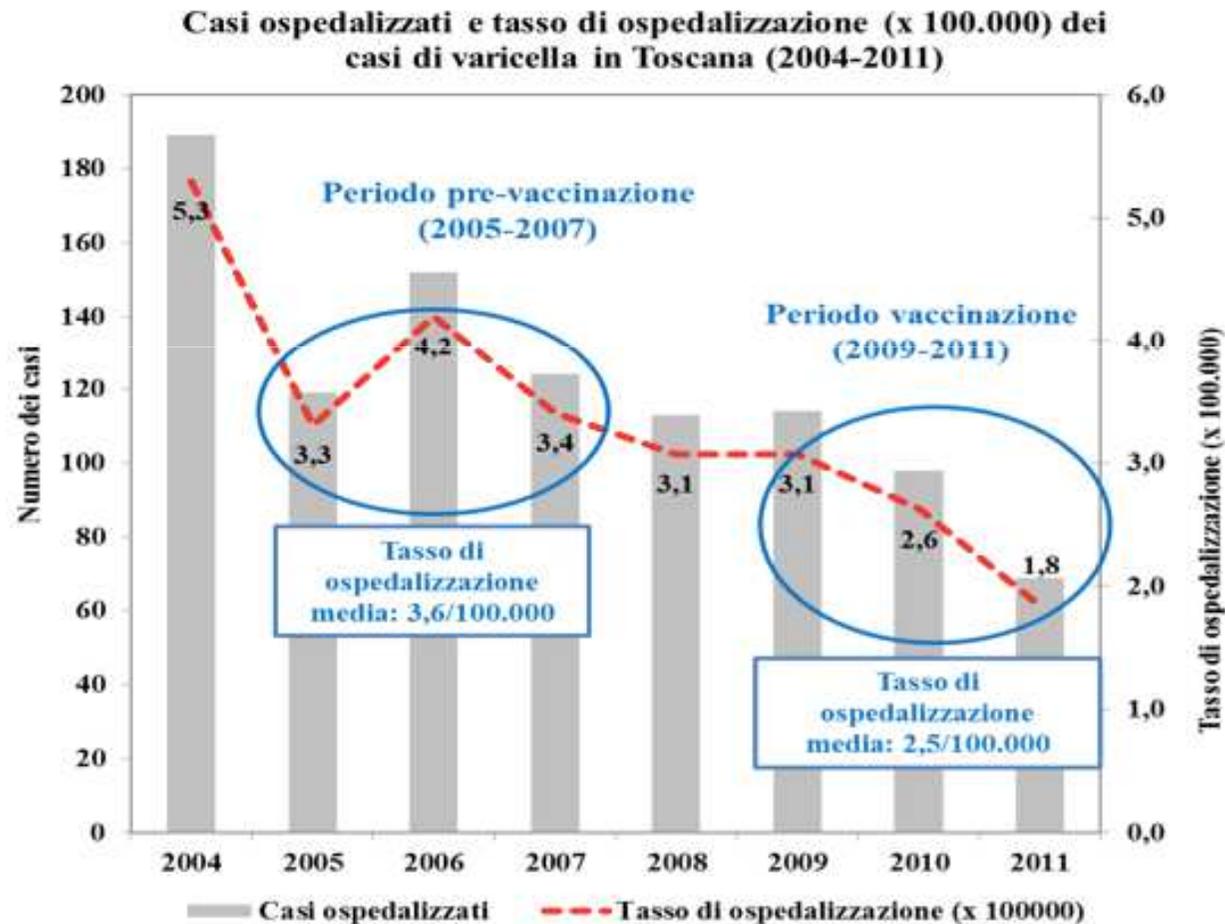
Impatto della vaccinazione anti-varicella in Toscana 2009-2011 - notifiche



Impatto della vaccinazione anti-varicella in Toscana 2009-2011 – casi evitati

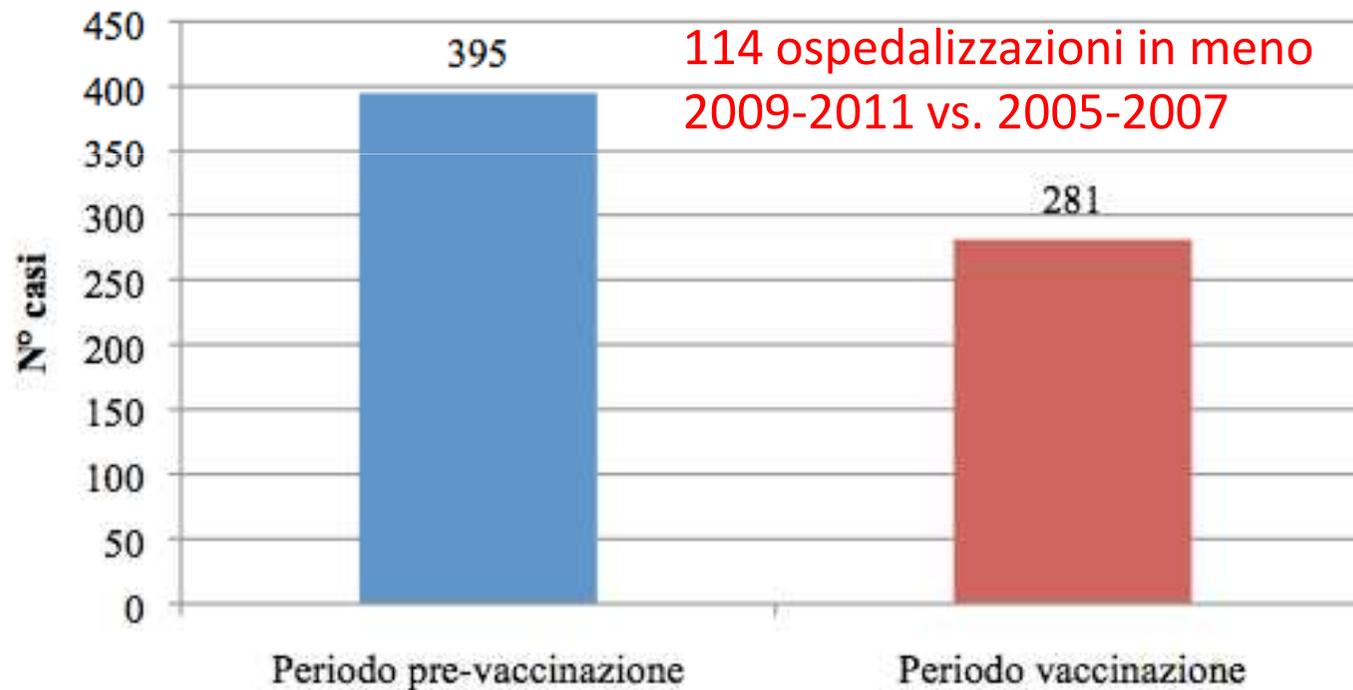


Impatto della vaccinazione anti-varicella in Toscana 2009-2011 - ospedalizzazioni



Impatto della vaccinazione anti-varicella in Toscana 2009-2011 – ospedalizzazioni evitate

Ospedalizzazioni per varicella



Varicella malattia eliminabile?

Sì:

- uomo unica sorgente/serbatoio
- esiste vaccino sicuro
- facile diagnosi
- no fasi latenti (portatore)
- immunità permanente

Conclusioni

- La varicella è un'infezione molto contagiosa
- A livello individuale, il vaccino è efficace e sicuro
- Perché sia efficace a livello di popolazione bisogna avere coperture vaccinali elevate nei bambini (12-15 mesi) (85-90% - Utilizzare l'esperienza della campagna MPR)
- Se le coperture sono basse si rischiano effetti paradossi (spostamenti in avanti dell'età media di infezione)

Benefici derivanti dall'impiego del vaccino

MPR-V

I vaccini MPRV

- ✓ permettono di controllare e debellare 4 malattie con un unico vaccino
- ✓ hanno un buon profilo di immunogenicità
- ✓ hanno un profilo accettabile di tollerabilità
- ✓ permettono di favorire le strategie di vaccinazione universale
- ✓ permettono di ottenere tassi elevati di copertura
- ✓ permettono di facilitare l'introduzione della seconda dose di vaccinazione contro la varicella
- ✓ permettono di contribuire alla convenienza economica della seconda dose di vaccinazione contro la varicella (es. Germania)

... sono un nuovo ottimo strumento per incrementare le coperture vaccinali e ridurre il *disease burden* della varicella