

# Prednosti i nedostaci cijepljenja protiv vodenih kozica i herpes-zostera

**Sofiya ANDREYKANICH<sup>1)</sup>, dr. med.,  
liječnik na pripravničkom stažu  
Mirta RODE<sup>2)</sup>, student  
Dorotea OROŠI<sup>2)</sup>, student  
Iva ŠKRABIĆ<sup>2)</sup>, student  
Dalibor VUKELIĆ<sup>1, 2)</sup>, doc. dr. sc., dr. med.,  
specijalist infektologije**

<sup>1)</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

<sup>2)</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## Ključne riječi

*varicella-zoster virus  
vodene kozice  
herpes-zoster  
cijepljenje  
liječenje  
rizične skupine*

## Key words

*varicella-zoster virus  
varicella  
herpes-zoster  
vaccination  
treatment  
risk groups*

**Primljeno:** 2016-04-08

**Received:** 2016-04-08

**Prihvaćeno:** 2016-06-10

**Accepted:** 2016-06-10

## Uvod

Vodne kozice ili varicela virusna su zarazna osipna bolest koju uzrokuje varicella-zoster virus (VZV) [1]. Najčešće se viđa u dječjoj dobi, a može se spriječiti cijepljenjem. Cijepljenje je važno i u prevenciji bolesti odraslih osoba kod kojih se češće očekuje teža klinička slika. U zemljama s umjerenom klimom u kojima se ne provodi obavezno cijepljenje protiv VK, oko 90 % primarnih infekcija zahvaća djecu prije puberteta, a samo 5 % odraslih je seronegativno [2]. U zemljama s tropskom klimom kao što su Tajland, Singapur, Indija, a u kojima također nema obaveznog cijepljenja protiv VK, do infekcije dolazi u kasnijoj životnoj dobi, a posto-

Pregledni rad

Vodne kozice (VK) su česta akutna zarazna bolest s načelno dobrom prognozom. Bolest može biti teška i životno ugrožavajuća. Može se spriječiti cijepljenjem koje se u nekim zemljama (SAD, Australija) u okviru univerzalnog imunizacijskog programa provodi desetljećima. Obavezno cijepljenje djece protiv VK u Europi nije uobičajeno. Herpes-zoster (HZ) nastaje nakon reaktivacije varicella-zoster virusa (VZV) koji nakon primarne infekcije trajno ostaje u organizmu. I HZ je bolest uglavnom dobre prognoze, ali i potencijalno ozbiljnih komplikacija među kojima se ističe postherpetička neuralgija. I ova bolest se može spriječiti cijepljenjem. U radu su opisane mogućnosti te prednosti i nedostaci cijepljenja protiv VK i HZ. Uvođenje cijepljenja treba poticati posebno za rizične skupine u kojih se može očekivati razvoj teških oblika bolesti. Daljnja istraživanja učinkovitosti trenutnih atenuiranih, ali i novih umrtvljenih cjepiva te alternativnih putova primjene i potrebe docjepljivanja proširiti će spoznaje o utjecaju na pojavnost teških kliničkih slika i komplikacija VK i HZ.

## Advantages and disadvantages of varicella and herpes zoster vaccination

Review article

Varicella is a common acute infectious disease, generally with a good prognosis. However, varicella may present as severe and life threatening disease. Varicella is a vaccine-preventable disease and varicella vaccination has been carried out in some countries (USA, Australia) for decades. Mandatory childhood vaccination against varicella is not common in Europe. After primary infection varicella zoster virus (VZV) stays within the host permanently and VZV reactivation causes herpes zoster (HZ). HZ is also a disease with generally good prognosis, but also with potentially severe complications, and the most distinguished one is postherpetic neuralgia. HZ is also a vaccine-preventable disease. This paper describes prophylactic possibilities against varicella and HZ and their advantages and disadvantages. Vaccine implementation should be encouraged, especially vaccination of individuals who are at high risk of developing severe disease. Further studies on attenuated vaccines and also on new recombinant vaccines, new route of vaccine administration and booster vaccination will bring new knowledge on vaccine impact on severe disease incidence and VZV and HZ complications.

tak seropozitivnih odraslih osoba varira između 25 i 80 % [3, 4]. U Republici Hrvatskoj (RH) seroprevalencija VZV-a u odraslih osoba dobrovoljnih davatelja krvi iznosi 81 % , a u osoba zaraženih HIV-om je 85 % [5]. U žena generativne dobi seroprevalencija VZV-a u RH je 84 % [6]. U RH u desetogodišnjem razdoblju od 2006. do 2015. g. prijavljeno je 205 324 bolesnika s VK. U petogodišnjem razdoblju od 2006. do 2010. g prosječno je godišnje obolijevalo 18 512 (od 16 024 do 21 815 bolesnika godišnje), a od 2011. do 2015. g. godišnji prosjek porastao je na 22 553 (od 20.184 u 2011. g. do 24 482 bolesnika u 2013. g.) [7].

HZ ne podliježe obvezi prijavljivanja zaraznih bolesti u RH, pa broj oboljelih nije poznat. HZ je bolest koja nas-

taje zbog reaktivacije VZV-a koji nakon primarne infekcije ostaje u organizmu u latentnoj formi. HZ se javlja uglavnom u starijih osoba [8]. Česta komplikacija HZ-a je postherpetička neuralgija koja starijim bolesnicima dugotrajno može otežati obavljanje osnovnih životnih funkcija (san, prehrana) što predstavlja opterećenje kako za pojedince tako i za zdravstveni sustav. Nastanak HZ-a može se spriječiti prevencijom primarne infekcije te cijepljenjem starijih osoba protiv HZ-a. U radu prikazujemo mogućnosti te prednosti i nedostatke cijepljenja protiv VK i HZ.

## Varicela ili vodene kozice

Bolest najčešće nastaje nakon primarne infekcije VZV-om [1]. Zaraznost oboljelih je 70 – 90 %. Bolesnici su zarazni za okolinu 1 – 2 dana prije te 4 – 5 dana nakon izbijanja osipa. HZ je moguć, ali rijedak izvor infekcije. Zaraznost kožnih promjena kod HZ-a iznosi 15 %, a prosječno traje dva dana od njihovog izbijanja [1, 9].

Nakon inkubacije koja može trajati 7 do 21 dan, bolest kod djece obično započinje osipom. Kod odraslih nekoliko dana prije izbijanja osipa mogu se pojaviti prodromalni simptomi. Eruptivni stadij bolesti očituje se pojavom makula koje se razvijaju u papule pa u vezikule, pustule, kruste [1]. Kožne lezije tipično izbijaju na mahove i na koži i sluznicama mogu se pronaći eflorescence u različitim stadijima razvoja. Izbijanje osipa prati svrbež i povišena tjelesna temperatura [10].

Komplikacije bolesti su rijetke kod prethodno zdrave djece. Veća incidencija komplikacija bilježi se kod novorođenčadi majki koje su oboljele od vodenih kozica 5 dana prije do 2 dana nakon poroda [1, 11], dojenčadi, osoba starijih od 15 godina te imunokompromitiranih bolesnika. Moguće komplikacije su brojne: pneumonitis, cerebelitis, meningoencefalitis, miokarditis, nefritis, hepatitis, trombocitopenija, hemoragijska dijateza. Sekundarnu bakterijsku infekciju kože najčešće uzrokuju zlatni stafilokok i beta hemolitički streptokok grupe A. Druge moguće bakterijske komplikacije uključuju razvoj sepse, bakterijsku upalu pluća i traheobronhitis.

Posebno rizičnu skupinu čine trudnice. Kod primoinfekcije trudnice moguć je vertikalni prijenos VZV-a na dijete, a ishod za fetus ovisi o gestacijskoj dobi [9]. Komplikirano razvojem pneumonije bit će 10 – 20 % slučajeva VK u trudnoći.

Teži klinički oblici bolesti i viša smrtnost očekuju se u imunokompromitiranih bolesnika. Najčešće komplikacije kod ovih bolesnika su upala pluća i encefalitis [10]. Opetovana pojava vodenih kozica, tzv. sekundarna varicela je iznimno rijetka u imunokompetentnih, a češća u osoba s oštećenom staničnom imunosti [10]. U imunokompetentnih osoba egzogena reinfekcija je najčešće asimptomatska

i može se indirektno dokazati detekcijom protutijela anti-VZV IgA u krvi.

Kod prethodno zdrave djece najčešće je dovoljno samo simptomatsko liječenje. Djeci oboljeloj od vodenih kozica ne smije se davati acetilsalicilna kiselina zbog povećanog rizika za razvoj Reyeovog sindroma [12]. Teže oblike bolesti, rizične skupine ili bolesnike s rizikom za nastanak komplikacija potrebno je liječiti specifičnim protuvirusnim lijekovima. Peroralna terapija aciklovirom ili valaciklovirom preporučuje se osobama s povećanim rizikom za razvoj teškog oblika bolesti: necijepljenim osobama starijima od 12 godina, bolesnicima s kroničnim kožnim ili plućnim bolestima, bolesnicima na dugotrajnoj terapiji salicilatima ili niskim dozama steroida, trudnicama. Imunokompromitiranim bolesnicima, uključujući i bolesnike koji se liječe visokim dozama kortikosteroida, preporučuje se parenteralno liječenje aciklovirom. Indikacije za intravensku uporabu aciklovira su i pneumonitis ili encefalitis. Maksimalni učinak postiže se ako liječenje aciklovirom započne tijekom prva 24 sata od pojave osipa.

## Aktivna imunoprofilaksa

Protutijela protiv VZV-a, koja se razvijaju nakon preboljele bolesti ili cijepljenja, spriječiti će ili ublažiti tijek bolesti ako osoba bude ponovo izložena VZV-u [13]. Cjepivo protiv varicele sadrži živi atenuirani, serijski umnoženi VZV-soj Oka/Merck koji potiče kako humoralnu tako i T-staničnu imunost. Monovalentno cjepivo razvio je Takahashi 1970-ih godina u Japanu [9]. Oka soj VZV-a bio je izoliran iz sadržaja vezikula inače zdravog djeteta oboljelog od vodenih kozica te je oslabljen uzastopnim pasazama u kulturi humanih embrionalnih plućnih stanica, embrionalnih fibroblasta zamorca i u kulturi WI-38 humanih diploidnih stanica [10]. Klinička istraživanja pokazala su da se cjepivo dobro podnosi, te da je imunogenično i učinkovito kod djece [14, 15]. Cjepivo je registrirano u Njemačkoj i Švedskoj 1984. godine [2]. SAD su 1995. godine uvele cijepljenje protiv VK u nacionalni program, što je dovelo do značajnog smanjenja incidencije VK [16, 17] kao i broja hospitalizacija (od 2,4 do 4,2/100 000 tijekom 1995. – 1998. na 0,8/100 000 u 2005. godini) [18]. Prije uvođenja cijepljenja protiv VK godišnje je u SAD-u od VK umiralo oko 100 ljudi, dok je 2003. godine zabilježeno 16 smrtnih ishoda [16]. Prosječna procijepljenost djece protiv VK u SAD je oko 80 % što osigurava značajnu kontaktnu imunost ("*herd immunity*") kojom se također smanjuje incidencija VK [9, 19].

Zaštita od VK nakon prve doze cjepiva u zdrave djece je 80 – 95 %, a nakon druge doze iznosi 93 – 96 % [8, 16, 20, 21]. Učinkovitost cjepiva je nešto niža kod adolescenata i odraslih [22]. Zaštitna protutijela prisutna su deset i više godina nakon primjene cjepiva [14, 15, 23, 24]. Međutim, duljinu zaštite potrebno je sagledati u skladu s prisutnosti divljeg soja VZV-a u populaciji s kojim osobe

dolaze u kontakt. Kontakt cijepljene osobe s divljim sojem potiče stvaranje specifičnih protutijela [2].

U Europi cijepljenje djece protiv VZV nije dio univerzalnog imunizacijskog programa većine zemalja, premda se sve češće uvodi za rizične skupine. U Njemačkoj je primjerice univerzalno cijepljenje djece protiv VZV-a, uvedeno 2004. g., a u nacionalnim je programima u Austriji, Cipru, Grčkoj, Latviji i Luksemburgu. U Italiji, Lihtenštajnu, Litvi i Španjolskoj cijepi se adolescenti i odrasli koji nemaju specifična protutijela [25].

Glavni razlog slabijeg interesa za uvođenje cijepljenja u dijelu zemalja Europske Unije još uvijek je strah od mogućeg porasta incidencije HZ-a zbog smanjenog izlaganja divljem soju virusa [16]. Bojzan se temelji na hipotezi o egzogenom jačanju imunosti, koju je prvi opisao Hope-Simpson 1960-ih godina, a koja se temeljila na pretpostavci da ponovljene asimptomatske infekcije pojačavaju specifičnu imunost protiv VZV-a [17]. Izlaganje divljem virusu koji cirkulira u populaciji može potaknuti stvaranje specifičnih protutijela i smanjiti incidenciju HZ, međutim ne kod svih i ne u svim situacijama [28]. Druga hipoteza temelji se na endogenom jačanju imunosti pri čemu se VZV-specifična imunost pojačava pri asimptomatskoj endogenoj reaktivaciji virusa [29, 30]. Utjecaj cijepljenja na pojavnost zostera u odraslih u SAD-u bio je upitan, a potvrđeno je da je pojavnost zostera 3 – 12 puta rjeđa među cijepljenom nego necijepljenom djecom [16].

U zemljama gdje se cijepljenje provodi niz godina, poput SAD-a, porast broja HZ-a zabilježen je u godinama prije uvođenja cjepiva. Veća incidencije HZ-a uočava se i u zemljama gdje se cijepljenje ne provodi [2]. Razlog povećanja incidencije HZ-a još uvijek nije utvrđen i smatra se da je zbog više čimbenika: veći broj imunokompromitiranih osoba, dulji životni vijek, napredak u dijagnostici bolesti, stres te drugi neodređeni razlozi [2, 13]. Zemlje koje planiraju uvesti cijepljenje protiv VK u nacionalni program moraju postići cjepni obuhvat od najmanje 80 %. Ako se to ne postigne, može se očekivati veća učestalost bolesti u starijim dobnim skupinama [2].

Na tržištu postoje dva oblika cjepiva protiv VK: monovalentno cjepivo i kvadrivalentno cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubele i varicele za djecu (MMRV) [9]. Monovalentno cjepivo registrirano je za osobe u dobi od navršanih 12 mjeseci i starije [10], a kvadrivalentno za osobe u dobi od navršanih 12 mjeseci do 12 godina života [9]. Razina dosegnutog titra protutijela protiv VZV kod osoba cijepljenih monovalentnim i kvadrivalentnim cjepivom bitno se ne razlikuje [20, 31].

U Hrvatskoj cijepljenje protiv VZV nije u nacionalnom programu obaveznog cijepljenja, ali može se provesti individualno budući da je cjepivo registrirano od 2001. g.

U zemljama gdje je cijepljenje provodi u okviru univerzalnog imunizacijskog programa cijepljenje se najčešće provodi na ovaj način:

1. Cijepljenje djece krajem prve ili najčešće početkom druge godine života
2. Provedba propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije (engl. *catch-up*)
3. Cijepljenje odraslih osoba

1. Cijepljenje djece krajem prve ili početkom druge godine života

Cijepljenje se provodi s dvije doze cjepiva. Prva doza se najčešće primjenjuje početkom druge godine života, a druga doza do navršene četvrte godine života. Najmanji dopušteni razmak između dviju doza je 28 dana.

Djeca se mogu cijepiti i između 6. i 11. mjeseca života (najčešće prije putovanja u zemlje s visokom incidencijom VK). U tom slučaju potrebno je docijepiti s dvije doze cjepiva.

Cjepivo se daje subkutano [10]. Prva doza cjepiva provodi se monovakcinom (zbog moguće veće incidencije konvulzija u febrilitetu kod primjene MMRV vakcine) [8]. Primjena VZV-cjepiva je sigurna i učinkovita ako se injicira u isto vrijeme s MMR cjepivom, ali na različitim mjestima i s odvojenim brizgaljkama.

Cjepni virus osjetljiv je na aciklovir, valaciklovir i famciklovir te se preporuča izbjegavati antivirusne lijekove 1 dan prije do 21 dan nakon cijepljenja [10].

2. Provedba propuštene ili odgođene uobičajene vakcinacije (engl. *catch-up*)

Kod djece u dobi 4 – 17 godina s negativnim anamnestičkim podacima o preboljeloj VK preporučuje se cijepljenje dvjema dozama cjepiva (monovalentno cjepivo ili MMRV) s minimalnim razmakom od 4 tjedna, a preporučenim razmakom od 3 mjeseca.

3. Cijepljenje odraslih osoba

U tablici 1. navedene su uobičajene indikacije za cijepljenje odraslih osoba [8].

Zaštita imunokompromitiranih osoba od VZV-infekcije od osobite je važnosti. Problem je što se značajan broj imunokompromitiranih osoba ne smije cijepiti, a podaci o učinkovitosti, sigurnosti i imunogenosti cjepiva su ograničeni. Općenito, kod imunokompromitiranih bolesnika koriste se samo monovalentna atenuirana cjepiva.

Kandidati za cijepljenje su osobe s primarnom imunodeficijencom koja ne zahvaća imunost posredovanu stanicama [32]. Živa atenuirana virusna cjepiva kontraindicirana su kod bolesnika s oštećenom staničnom imunosti, kao što su bolesnici s prirodnom ili stečenom staničnom imunodeficijencom, onkološki bolesnici, bolesnici na

**Tablica 1.** Indikacije za cijepljenje odraslih osoba**Table 1.** Indications for adult immunization

Indikacije/ Indications	Ciljne osobe za cijepljenje */ Individuals targeted for vaccination
Općenite	Seronegativne žene koje planiraju trudnoću
Medicinske	1. Seronegativni bolesnici prije planirane imunosupresivne terapije ili transplantacije organa 2. Podložni bolesnici s teškim neurodermatitisom 3. Podložne osobe s bliskim kontaktom iz skupine 1. i 2.
Profesionalne	1. Seronegativno osoblje u zdravstvenim ustanovama, osobito na pedijatriji, onkologiji, ginekologiji/porodničtvu, jedinicama intenzivnog liječenja te na odjelima za imunokompromitirane bolesnike 2. Seronegativno osoblje u institucijama za predškolsku djecu

\* Primjenjuju se dvije doze cjepiva. Podložnim osobama smatraju se osobe koje nisu cijepljene niti imaju podatke o preboljeloj bolesti ili u slučaju serološkog testiranja nemaju anti-VZV IgG antitijela

imunosupresivnoj terapiji (uključujući antimetabolike, visoke doze kortikosteroida, alkilirajuće spojeve i zračenje) [33]. Cijepljenje 3 do 6 mjeseci nakon uspješno provedene kemoterapije smatra se sigurnim [9, 32]. Bez obzira na imunostatus prije transplantacije, svaki bolesnik nakon transplantacije matičnih stanica smatra se neimunim. Bolesnike kod kojih je posttransplantacijski tijek uredan, preporučuje se cijepiti s dvije doze VZV-cjepiva 24 mjeseca nakon transplantacije [32]. Cijepiti se mogu seronegativne osobe koje su kandidati za transplantaciju solidnog organa ako nisu imunokompromitirane i kod kojih se transplantacija ne planira iduća 4 tjedna. Cijepljene osobe imaju manji rizik za razvoj varicele nakon transplantacije, blaži oblik bolesti i manju učestalost herpes-zostera u odnosu na bolesnike koji se nisu cijepili [32]. Osobe koje se liječe visokim dozama kortikosteroida ne smiju se cijepiti VZV-cjepivom. Preporučeno vremensko razdoblje između primjene visokih doza kortikosteroida i primjene cjepiva je mjesec dana [9]. Iako ne postoje definirani podaci o cijepljenju osoba koje primaju topikalnu ili inhalacijsku kortikosteroidnu terapiju, kliničko iskustvo pokazalo je da je cijepljenje takvih osoba sigurno [22].

Nakon primjene živog virusnog cjepiva period replikacije virusa i razvoja imunostnog odgovora traje manje od tri tjedna. Prema tome VZV-cjepivo trebalo bi se primijeniti 4 ili više tjedana prije početka imunosupresivne terapije. Primjena cjepiva tjedan dana prije započinjanja kemoterapije bila je povezana s razvojem varicele sa smrtnim ishodom [32].

Bliskim kontaktima imunokompromitiranih osoba preporučuje se cijepljenje kako bi se smanjila šansa izlaganja imunokompromitirane osobe divljem tipu virusa [32]. Ako seronegativni imunokompromitirani bolesnik dođe u kontakt s osobom s postvakcinacijskim osipom, postekspozicijska profilaksa s varicella-zoster imunoglo-

bulinom (VZIG) nije potrebna, jer se očekuje da će bolest uzrokovana Oka/Merck sojem biti blaga [22].

Varicela i HZ su značajan problem kod osoba zaraženih HIV-om. Klinički stabilna djeca zaražena HIV-om u dobi do 13 godina s 15 % i više CD4+ limfocita T i djeca starija od 14 godina te odrasli zaraženi HIV-om s razinom CD4+ limfocita T od minimalno 200 stanica/ $\mu$ L, uključujući i one koje su na antiretrovirusnoj terapiji, mogu se cijepiti s dvije doze VZV-cjepiva u razmaku od 3 mjeseca između pojedinačnih doza [2, 10, 32]. Prema rezultatima nekoliko studija, učinkovitost VZV-cjepiva u sprječavanju infekcije kod djece zaražene HIV-om s relativno očuvanom imunostnom funkcijom je 82 %. Kod djece s 15 % i višom razinom CD4+ limfocita T nisu registrirane teške nuspojave cjepiva [32].

## Nuspojave i komplikacije nakon cijepljenja

Prema podacima opažajnih ispitivanja nuspojava VZV-cjepiva u SAD, incidencija nuspojava nakon 48 milijuna primijenjenih doza cjepiva iznosila je 52,7/100 000 doza, a incidencija teških nuspojava bila je 2,6/100 000 [2]. Kod oko 20 % cijepljenih može se očekivati blaža reakcija na mjestu uboda (bol, crvenilo, oteklina) [10]. Moguće nuspojave su povišena tjelesna temperatura, osip u blizini mjesta uboda te generalizirani osip. Osip je oskudan i češće u formi makulopapula nego vezikula [34]. Opisuje se i rizik za razvoj febrilnih konvulzija [31].

Prijenos cjepnog soja virusa vrlo je nizak. Zabilježeno je desetak slučajeva prijenosa Oka/Merck soja virusa. Izvor zaraze su najčešće bile osobe koje su nakon cijepljenja razvile osip [20]. Kod cijepljenih osoba Oka soj virusa uzrokuje latentnu infekciju kao i divlji virus i ima potencijal reaktivacije te može uzrokovati HZ [35]. Međutim, HZ

uzrokovan cjepnim sojem virusa najčešće se prezentira kao blaga bolest bez komplikacija. Stopa incidencije HZ-a kod zdrave djece koja su primila VZV cjepivo iznosi 3,3/10000 u godini dana, što je desetak puta niže nego nakon preboljele bolesti [36]. Kod oko trećine cijepljene djece koja su razvila HZ, uzrok bolesti bio je divlji, a ne Oka soj virusa [37, 38]. Takva djeca imala su latentnu infekciju s oba soja virusa te su vjerojatno preboljeli asimptomatsku VZV infekciju prije ili nakon cijepljenja [16]. Stopa incidencije HZ-a kod odraslih cijepljenih osoba iznosi 9/10000 u godini dana i niža je nego nakon prirodne infekcije [39].

Vodne kozice uzrokovane divljim sojem VZV-a kod osoba koje su cijepljene najmanje 42 dana prije pojave bolesti najčešće su blaga bolest s manje od 50 kožnih lezija, nižom učestalosti povišene tjelesne temperature te bržim oporavkom (već nakon 4 – 6 dana) [22]. Osip je pretežno makulopapulozni, pa se VK kod cijepljenih teže prepoznaju. I takvi bolesnici zarazni su za okolinu [10]. Infektivnost cijepljenih bolesnika s blagom varicelom 3 puta je manja u odnosu na infektivnost necijepljenih osoba oboljelih od varicele uzrokovane divljim tipom virusa. Nasuprot tome bolesnici s težom kliničkom slikom i s više od 50 lezija po koži jednako su zarazni kao i necijepljeni bolesnici.

Teške komplikacije kao što su upala pluća, hepatitis i teški diseminirani oblici kod VK uzrokovanih Oka/Merck sojem opisane su kod imunokompromitiranih osoba. Moguće nuspojave cjepiva mogu biti i trombocitopenija te akutna cerebelarna ataksija [22].

### Kontraindikacije i primjena cjepiva u iznimnim slučajevima

Osobe koje su imale anafilaktičku reakciju na prvu dozu cjepiva ili na bilo koji sastojak cjepiva, uključujući neomicin ili želatinu, ne smiju se cijepiti. Iako se cjepiva protiv ospica i mumpsa proizvode na kulturama pilećeg embrija, rizik za razvoj teške alergijske reakcije kod osoba s preosjetljivosti na proteine jaja nakon cijepljenja je nizak te se takva djeca mogu cijepiti s MMRV cjepivom [9]. Trudnoća je kontraindikacija za cijepljenje i zbog potencijalnog rizika za razvoj kongenitalnih malformacija; trudnoću se preporučuje odgoditi mjesec dana nakon cijepljenja. Dojenje nije kontraindikacija za cijepljenje [9, 16].

Učinak primjene krvnih pripravka koji sadrže protutijela na imunosni odgovor protiv cjepnog soja virusa nije poznat. Zbog moguće inhibicije imunosnog odgovora, VZV-cjepivo se preporučuje odgoditi ovisno o upotrijebljenoj dozi krvnog pripravka za 3 do 11 mjeseci nakon njegove primjene. Također osobe koje su primile VZV-cjepivo trebaju izbjegavati krvne pripravke koji sadrže protutijela najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja. Bolesnike koji su primili krvne pripravke unutar 2 tjedna od cijepljenja potrebno je ponovno cijepiti [22]. Kod osoba s umjerenom ili teškom akutnom virusnom ili bakterijskom bolesti, aktiv-

na imunizacija mora se odgoditi [10]. Trombocitopenija nije kontraindikacija za cijepljenje monovalentnim cjepivom, ali neka iskustva s MMRV cjepivom pokazuju da osobe s trombocitopenijom nakon cijepljenja mogu razviti još težu trombocitopeniju, pa se takvim bolesnicima ne preporučuje primjena MMRV cjepiva [22, 31].

### Postekspozicijska imunoprofilaksa za varicele

Ako je neimuna osoba bila izložena VZV-u, u postekspozicijskoj profilaksi može se koristiti cjepivo protiv varicele, varicella-zoster imunoglobulin (VZIG) ili antivirusni lijekovi [9]. VZIG se primjenjuje kod bolesnika s povećanim rizikom za razvoj teške bolesti [8, 10].

VZV-cjepivo primijenjeno 3 dana od potencijalnog izlaganja virusu može prevenirati nastanak bolesti ili smanjiti težinu bolesti [28]. Istraživanja potvrđuju da je cjepivo primijenjeno u roku od 3, a vjerojatno i do 5 dana nakon izlaganja, učinkovito u 70 – 100 % slučajeva [10]. Nema dokaza o štetnosti primjene cjepiva za vrijeme inkubacije, niti s obzirom na nuspojave cjepiva, niti na utjecaj na težinu same bolesti. Ako izložena osoba nije oboljela, mora naknadno dobiti i drugu dozu cjepiva [10].

Kod zdravih osoba kod kojih je cijepljenje kontraindicirano, a VZIG nije dostupan, u postekspozicijskoj profilaksi mogu se primijeniti antivirusni lijekovi [9].

### Herpes zoster

Reaktivacija latentne VZV-infekcije prezentira se kao HZ, a najčešće nastaje zbog smanjene specifične T-stanične imunosti posebno u starijih osoba [1, 40]. Incidencija HZ-a u općoj populaciji procjenjuje se na 3/1000 [2]. U 70 – 80 % bolesnika HZ započinje prodromalnim simptomima. Javlja se bol, parestezije, svrbež ili disestezije u području zahvaćenog dermatoma, obično 48 do 72 sata prije pojave osipa [1, 41]. Nakon toga na koži se prvo pojavljuju eritematozne eflorescencije koje se razvijaju u papule, pa u vezikule, pustule te kraste [42]. Vezikule su smještene unilaterarno i ne prelaze centralnu liniju tijela [1]. Reaktivacija VZV može se očitovati kao *zoster sine herpete*, odnosno zoster bez osipa, sa slikom encefalitisa ili aseptičkog meningitisa, intenzivnom neuralgičnom boli [13]. Najčešća komplikacija HZ-a je postherpetička neuralgija a mogući su i mijelitis, aseptički meningitis, encefalitis, pareze kranijalnih živaca, Guillain-Barreov sindrom, granulomatozni cerebralni angiitis [1, 43]. Visceralne komplikacije HZ-a, kao što su pneumonitis, hepatitis, perikarditis, cistitis, ezofagitis, gastritis, kolitis su rijetke. Kod oftalmičke forme HZ-a opisuju se keratitis, iridociklitis, sekundarni glaukom, akutna nekroza retine. Sekundarne bakterijske infekcije su relativno rijetke [1].

Dijagnoza HZ-a postavlja se najčešće klinički, a iz svježih kožnih promjena moguće je izolirati virus i odrediti virusnu DNK ili VZV-antigen. U slučaju HZ-a najčešće su u serumu prisutna protutijela klase IgG koja su i inače prisutna nakon preboljele varicele ili nakon cijepljenja protiv VZV-a. Kao pokazatelj reaktivacije dijagnostički je značajno odrediti protutijela anti-VZV IgA. Protutijela IgM nemaju značenje u dijagnostici HZ-a zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata. U dijagnostici encefalitisa i neuroloških simptoma potrebno je odrediti intratekalnu sintezu specifičnih IgG protutijela i prisutnost virusa u likvoru. Liječenje HZ-a potrebno je započeti što prije da se skрати trajanje bolesti, smanji akutna bol i spriječi razvoj komplikacija. U terapiji HZ-a kao i VZV-a koristi se aciklovir, valaciklovir, famciklovir te brivudin. Kožne lezije potrebno je održavati čistim i suhim [44]. U terapiji boli koriste se nesteroidni analgetici (sami ili u kombinaciji s opioidnim analgeticima), triciklički antidepressivi, gabapentin ili pregabalin [45].

## Profilaksa herpes zostera

Prevenција HZ-a uključuje prevenciju primoinfekcije cjepivom protiv VK te cijepljenje starijih osoba cjepivom protiv HZ-a. Cjepivo protiv HZ-a također sadrži Oka/Merck soj virusa, ali u dozi 14 puta većoj nego u cjepivu protiv VK [13]. Primarno kliničko ispitivanje cjepiva protiv HZ-a obuhvatilo je oko 38 500 ispitanika u dobi od 60 do 80 godina. Primijenjena je jedna doza cjepiva. Tijekom trogodišnjeg praćenja pokazalo se da je učestalost HZ-a bila 50 % manja u odnosu na kontrolnu grupu, ali i da učinkovitost cjepiva opada s dobi. Kod osoba u dobi od 60 do 69 godina učinkovitost je iznosila 64 %, a kod osoba od 80 godina i starijih samo 18 %. No, cijepljene osobe koje su razvile HZ imale su blaži klinički tijek bolesti i nižu učestalost postherpetičke neuralgije [10]. Kohortno ispitivanje provedeno nakon stavljanja cjepiva u promet, koje je obuhvatilo 766 330 ispitanika, pokazalo je da učinkovitost cjepiva u sprječavanju HZ-a iznosi 48 %, a u sprječavanju postherpetičke neuralgije 59 % [46]. Cjepivo za HZ registrirano je prvi puta 2006. godine za supkutanu primjenu kod osoba starijih od 50 godina u više od 60 zemalja [2, 10]. Savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu u SAD-u preporučuje upotrebu cjepiva kod osoba u dobi između 60 i 80 godina života. Cijepiti se mogu i osobe koje su već prethodno preboljele HZ [47]. Praćenjem ispitanika 7 do 10 godina nakon cijepljenja ustanovljeno je da djelotvornost cjepiva s vremenom značajno pada [48]. U tijeku su kliničke studije koje ispituju učinkovitost druge doze HZ cjepiva, a rezultati su obećavajući [49]. Dodatno se istražuje i utjecaj načina primjene na učinkovitost cjepiva. Početni rezultati ukazuju da bi intradermalna primjena cjepiva mogla biti učinkovitija u odnosu na standardni supkutani način primjene [50].

Kod određenih skupina imunokompromitiranih bolesnika cjepivo protiv HZ-a smatra se sigurnim za primjenu

[32]. Savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu u SAD-u navodi da se osobe s leukemijom ili limfomom u remisiji koje nisu primale kemoterapiju ili radioterapiju najmanje 3 mjeseca, mogu cijepiti. Kod bolesnika s provedenom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica, HZ-cjepivo može se primijeniti 24 mjeseca nakon zahvata. Osobe starije od 60 godina kod kojih se planira liječenje imunosupresivima ili transplantacija solidnog organa bilo bi poželjno zaštititi HZ-cjepivom najmanje 4 tjedna prije zahvata [32]. Bolesti koje zahvaćaju humoralnu imunost nisu kontraindikacija za primjenu HZ cjepiva [47]. Topička, inhalacijska ili intraartikularna primjena kortikosteroida kao ni niske doze lijekova kao što su metotreksat, azatioprin, 6-merkaptopurin koje se primjenjuju za terapiju reumatoidnog artritisa, upalne bolesti crijeva ili sličnih stanja nisu kontraindikacija za cijepljenje protiv zostera [10]. Osobe zaražene HIV-om s brojem CD4+ limfocita T većim od 200/mm<sup>3</sup> smiju se cijepiti [13].

Prema rezultatima najvećeg kliničkog ispitivanja HZ-cjepiva ozbiljne nuspojave cjepiva su rijetke. Lokalne reakcije na mjestu injekcije zabilježene su u 34 % ispitanika, a najčešće se radilo o crvenilu, oteklini, boli ili osjetljivosti na dodir [10]. Generalizirani osip nalik vodenim kozicama nešto je češći kod cijepljenih osoba nego u grupi koja je primala placebo [47]. Među rijetke, ali ozbiljne nuspojave ubraja se akutna retinalna nekroza [51] – ukupno su opisana 3 slučaja.

Kontraindikacije za primjenu cjepiva su: preosjetljivost na bilo koji sastojak cjepiva, terapija s visokim dozama kortikosteroida, druga akutna bolest, teška imunosupresija. Osobe kod kojih se provodi antivirusno liječenje aciklovirom, famciklovirom ili valaciklovirom ne smiju se cijepiti. Ove lijekove treba izbjegavati i tijekom 14 dana nakon cijepljenja. Sigurnost i djelotvornost cjepiva injiciranog istovremeno s biološkim lijekovima nije poznata i ne preporučuje se njihova istovremena uporaba. Primjena krvnih proizvoda nije kontraindikacija za cijepljenje protiv HZ-a [10].

U tijeku su kliničke studije koje ispituju umrtvljeno rekombinantno cjepivo koje se sastoji od glikoproteina E varicella-zoster virusa i adjuvantnog sustava AS01B [52, 53]. Do sada provedene studije su obećavajuće, a rekombinantno cjepivo bi moglo postati korisna alternativa živom atenuiranom cjepivu kod imunokompromitiranih osoba budući da njegovom uporabom izbjegavamo mogućnost replikacije cjepnog virusa i razvoja bolesti [53]. Cjepivo za sada nije na tržištu.

## Zaključak

U većini slučajeva VK je blaga i samoograničavajuća bolest, premda kod dijela bolesnika može biti teškog tijeka s mogućim smrtnim ishodom. Unatoč pozitivnim iskustvima zemalja u kojima se cijepljenje provodi u okviru programa, u većini zemalja EU cijepljenje nije uvedeno u uni-

verzalni nacionalni imunizacijski program. Mogući razlozi su rastuća nenaklonost roditelja prema uvođenju novih cjepiva i uvjerenje da se radi o blagoj samoograničavajućoj bolesti, strah od porasta incidencije HZ-a zbog smanjenog izlaganja divljem soju virusa, problem pomaka bolesti prema starijim dobnim skupinama, kao i upitna ekonomska isplativost cijepljenja. Čini se da je glavni razlog odgađanja uvođenja univerzalnog cijepljenja strah od porasta incidencije HZ-a [26, 54]. Ipak, budući da Oka/Merck soj uzrokuje HZ rjeđe nego divlji tip virusa, u konačnici bi uvođenje cijepljenja protiv VK trebalo smanjiti i incidenciju HZ-a [16, 41]. S druge strane, suvremenici smo općenito pomaka primarnih herpesvirusnih infekcija u starije dobne skupine u kojima su kliničke prezentacije značajno teže.

Cijepljenje protiv VK nakon uvađanja u univerzalni imunizacijski program pokazalo se učinkovitim kako u smanjenju smrtnosti tako u smanjenju ukupne incidencije bolesti i broja hospitalizacija. U zemljama u kojima se razmišlja o uvođenju cjepiva protiv VK u univerzalni imunizacijski program potrebno je odvagati ekonomsku isplativost i platežne mogućnosti pojedinih sustava zdravstva.

Ukoliko se univerzalno cijepljenje djece s navršenom godinom dana ne provodi, trebalo bi ga preporučiti onima koji nisu preboljeli VK do 12 godine, a posebno seronegativnim ženama generativne dobi.

Za razliku od cjepiva protiv VK, cjepivo protiv HZ-a znatno je kraće na tržištu. Cjepivo je učinkovito kod cijepljenih u dobi od 60 do 80 godina. Osobiti izazov predstavlja cijepljenje imunokompromitiranih bolesnika koji bi mogli imati najviše koristi od prevencije HZ-a, no potrebno je utvrditi odnos učinkovitosti i mogućih nuspojava. Velika su očekivanja od umrtvljenog cjepiva koje se trenutno ispituje.

## Literatura

- [1] Božinović D. Varicella-zoster virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M. Infektologija. Zagreb: Profil; 2008. str. 400–407.
- [2] World Health Organization. Epidemiology of chickenpox. *Weekly Epidemiol Recd* 2014; 89: 265–288.
- [3] Lolekha S, Tanthiphabha W, Sornchai P, i sur. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64: 131–136.
- [4] Lee BW. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Trop Med Int Health* 1998;3:886–890.
- [5] Đaković Rode O. Učestalost protutijela za humane herpesviruse i parazita *Toxoplasma gondii* u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije, liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu" (magisterij). Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2004.
- [6] Vilibić-Čavlek T, Ljubin-Sternak S, Kolarić B, i sur. Immunity to varicella-zoster virus in Croatian women of reproductive age targeted for serology testing. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(4): 901–4.
- [7] Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, www.hzjz.hr; 2016.
- [8] Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35:723–734.
- [9] American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book, 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, ur. 30. izd. American Academy of Pediatrics; 2015.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Communication and Education Branch. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, ur. 13. izd. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.
- [11] Lamont R, Sobel J, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG* 2011; 118:1155–1162.
- [12] Bechtel A, Mehta P, Linchenstein R, Chatterjee A. Pediatric chickenpox treatment & management. *Medscape*[Internet]. 2016 [priступljeno 24.02.2016.]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/969773-treatment>.
- [13] Gershon A. Varicella zoster vaccines and their implications for development of HSV vaccines. *Virology*. 2013;435(1): 29–36.
- [14] Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, i sur. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994;94:524–6.
- [15] Asano J, Nagai T, Miyata T. Long term protective immunity of recipients of the Oka strain of live varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1985;75:667–671.
- [16] Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008; 122 (3):e744–e751.
- [17] Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*. 2011;128(2):214–220.
- [18] Guris D, Jumaan AO, Mascola L, i sur. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites- United States, 1995–2005. *J Infect Dis* 2007;197(2):71–75.
- [19] Yoshikawa T, Kawamura Y, Ohashi M. Universal varicella vaccine immunization in Japan. *Vaccine* 2016;34(16):1965–1970.
- [20] Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ur. *Vaccines*. 6. Izd. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2012.
- [21] Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. Dostupno na [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4\\_Systematic\\_review\\_on\\_effectiveness\\_and\\_duration\\_of\\_protection\\_of\\_varicella\\_vaccines.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/4_Systematic_review_on_effectiveness_and_duration_of_protection_of_varicella_vaccines.pdf)
- [22] Centers for Disease Control and Prevention, (2007), Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56 (No. RR-4).
- [23] Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennhy P. Ten years of follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132–137.
- [24] Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761–766.

- [25] The state of submissions in the ECDC vaccination schedule platform 2016. Dostupno na: <http://ecdc.europa.eu/en/pages/legalnotice.aspx>.
- [26] Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002;44(4):211–9.
- [27] Gaillat J, Gajdos V, Launay O, i sur. Does monastic life predispose to the risk of saint anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis* 2011;53(5):405–410.
- [28] Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2014. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001833.pub3/abstract;jsessionid=8A0261E60E9D421A5F3F15D6DE2F713E.f04t03>
- [29] Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):361–81.
- [30] Tseng HF, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Chao CR, Jacobsen SJ. Risk factors of herpes zoster among children immunized with varicella vaccine. Results from a nested case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 9:1–4.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicellavaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010; 59 (No. RR-3).
- [32] Rubin LG, Myron JL, Ljungman P, i sur. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *CID* 2013; 58(3): e44–100.
- [33] Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Dostupno na <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf>; Pristupljeno: prosinac 2016.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(No. RR-7).
- [35] Takayama N, Takayama M, Takita J. Herpes zoster in healthy children immunized with varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19:169–70.
- [36] Tseng HF, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States, 2002–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28 (12):1069–1072
- [37] Galea SA, Sweet A, Beninger P, i sur. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*. 2008; 197 (2): 165–S169.
- [38] Vazquez. M. *Pediatric Academic Specialties*. Boston: MA;2012.
- [39] Hambleton S, Steinberg SP, Larussa PS, Shapiro ED, Gershon AA. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2008; 197 (2):196–S199.
- [40] Arvin AM, Sharp M, Moir M, i sur. Memory cytotoxic T cell responses to viral tegument and regulatory proteins encoded by open reading frames 4, 10, 29, and 62 of varicella-zoster virus. *Viral Immunol* 2002;15(3):507–516.
- [41] Dworkin K, Johnson R, Breuer J, i sur. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*.2007;44: S1–26.
- [42] Lipozenčić J i suradnici, ur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2004.
- [43] Lončar Z, Havelka Meštrović A, Bilić M, Taksić I, Mičković V. Quality of Pain in Herpes Zoster Patients. *Coll. Antropol.* 37 (2013) 2: 527–530.
- [44] Whitley RJ, Volpi A, McKendrick M, Wijck AV, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clin Virol*. 2010;48 Suppl 1:S20–8.
- [45] Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, i sur. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015; 3(4):109–120.
- [46] Langan S, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. *PlosMed* 2013; 10(4): e1001420
- [47] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008; 57(Early Release);1–30.
- [48] EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000674/WC500053462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf); pristupljeno: prosinac 2016.
- [49] Levin MJ, Shmader KE, Pang L, Williams-Diaz A, Zerbe G, Ganiff J. Cellular and Humoral Responses to a Second Dose of Herpes Zoster Vaccine Administered 10 Years After the First Dose Among Older Adults. *J Infect Dis*. 2016;213(1):14–22.
- [50] Beals CR, Railkar RA, Schaeffer AK, Levin Y, Kochba E, Meyer BK. Immune response and reactogenicity of intradermal administration versus subcutaneous administration of varicella-zoster virus vaccine: an exploratory, randomised, partly blinded trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):915–22
- [51] Gonzales JA, Levison AL, Stewart JM, Acharya NR, Margolis TP. Retinal necrosis following varicella-zoster vaccination. *Arch Ophthalmol*. 2012 Oct;130(10):1355–6.
- [52] Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, i sur. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein E subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis*. 2012; 206(8): 1280–1290.
- [53] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, i sur. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults, *N Engl J Med* 2015;372:2087–96.
- [54] Goldman GS, King PG. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine*. 2012.
- [55] Thiry N, Beutels P, van Damme P, van Doorslaer E. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):13–38.