

Strokovni prispevek/Professional article

PASAVEC – DOSTOPNI EPIDEMIOLOŠKI PODATKI V SLOVENIJI

HERPES ZOSTER – AVAILABLE EPIDEMIOLOGICAL DATA IN SLOVENIA

Maja Sočan¹, Dominika Novak-Mlakar², Petra Ogrin-Rehberger³

¹ Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

² CINDI Slovenija, Ulica Stare pravde 2, 1000 Ljubljana

³ Center za proučevanje zdravja in zdravstvenega varstva, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2006-05-31, sprejeto 2006-08-22; ZDRAV VESTN 2006; 75: 555–60

Ključne besede *pasavec; prijavljeni primeri; obiski v osnovnem zdravstvu; epidemiologija*

Izvleček

Izhodišča

Pasavec je posledica reaktiviranja latentne okužbe z virusom varicela-zoster v dorzalnih ganglijih in poteka z značilno klinično sliko – bolečimi mehurčki, ki pokrivajo najmanj en dermatom. Osebe z motnjo celično posredovane imunosti pogosteje zbolevajo za pasavcem. Determinante reaktiviranja v večini primerov, ko ni motenj imunosti, niso jasne. Uvedba cepljenja otrok z živim oslabljenim cepivom zmanjšuje pojavnost noric. Ni jasno, kako bo precepljenost vplivala na zbolevnost s pasavcem, kar bo potrebno pozorno spremljati. Zato je potrebno pred uvedbo cepljenja poznati dostopne epidemiološke podatke, njihovo vrednost, slabosti in omejitve.

Metode

Zbrali smo podatke o prijavljenih primerih pasavca od leta 1995 dalje (začetek obvezne prijave). Podatke o prvih obiskih pri zdravniku na primarni ravni zaradi pasavca smo poiskali v podatkovni zbirkri ZUBSTAT (Zbirka podatkov o »obiskih in napotitvah« v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu, Inštitut za varovanje zdravja RS). Podatke o hospitalizacijah smo pridobili v podatkovni zbirkri BOLOB (Podatkovne zbirke o bolnišničnih obravnavah zaradi bolezni, Inštitut za varovanje zdravja). Podatki so obsegali spol in starostno skupino, mesec zboleganja pri prijavljenih primerih in mesec sprejema pri bolnišničnih obravnavah.

Rezultati

Od začetka prijavljanja leta 1995 se je število prijavljenih primerov povečevalo. Prijavna incidenčna stopnja je bila v letu 2005 že 74/100.000. Slaba četrtnina prijav (23,4 %) so bili bolniki, starejši od 70 let. Po podatkih podatkovne zbirke ZUBSTAT je zaradi pasavca obiskalo zdravnika od 5891 do 6527 bolnikov letno. Zbolevnost narašča s starostjo, najvišja je pri starejših od 65 let (675 do 760/100.000). V skoraj vseh starostnih skupinah so več obolevale ženske kot moški. Po podatkih zbirke prijavljenih primerov se je nakazovalo večje zbolevanje v poletnih mesecih. Največ hospitalizacij je bilo septembra in oktobra.

Zaključki

Čeprav število prijav pasavca narašča, je prijavljenih slaba četrtnina vseh, ki so po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) klasificirani kot pasavec v podatkovni zbirki ZUBSTAT. Podatkovna zbirka ZUBSTAT ima omejitve, kot so npr. fiksne starostne skupine, podatkov ni mogoče uvrstiti po mesecih/tednih, kar je za epidemiološko spremeljanje pomembno. Za

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Maja Sočan, dr. med., Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, e-mail: maja.socan@ivz-rs.si

pridobitev kakovostnih podatkov o pasavcu potrebujemo prospективno epidemiološko študijo.

Key words

herpes zoster; notified cases; consultation rate in primary care; epidemiology

Abstract

Background

Herpes zoster results from reactivation of latent varicella zoster virus (VZV) in dorsal nerve ganglia. Herpes zoster is characterized by a painful dermatomal vesicular rash. Reactivation results from impaired cell-mediated immunity. The determinants of reactivation in individuals with no underlying immunosuppression are poorly understood. The introduction of vaccination against varicella is expected to lower the incidence rate of chicken pox. The influence of vaccination on herpes zoster morbidity is not clear and demands enhanced surveillance. Before the introduction of vaccination, the available epidemiological data should be analyzed for the availability, value and shortcomings.

Methods

The data from two electronic data-sets of Institute of Public Health of the Republic Slovenia were analysed: notified cases and number of consultations on primary level for herpes zoster - »ZUBSTAT« (data set of all first visits in primary care, Institute of Public Health of the Republic Slovenia). The data were stratified by age and sex. The hospitalization data were extracted from Electronic data set for diseases which require hospitalization (entitled BOLOB, IPH). For notified and hospitalized cases also the month when shingles appeared was available.

Results

The number of notified cases increased steadily from year 1995 when mandatory reporting has been implemented. In year 2005 the incidence rate rose to 74/100,000. Approximately a quarter of cases (23.4 %) was 70 years of age or older. According to the second data-set, which encompasses first visits in primary care, 5891 to 6527 patients were coded as herpes zoster. The incidence rate increases with age, being highest after age of 65 years (675 to 760/100,000). Women have higher incidence rate of herpes zoster in almost all age groups. The distribution of notified cases suggests seasonal peak in summer. The highest number of admissions was in September and October.

Conclusions

The number of mandatory notifications is increasing, but the notification system still records less than a quarter of cases compared to ZUBSTAT. The disadvantages of ZUBSTAT data set are fixed age groups and lack of possibility to analyse the data for shorter time periods e.g. by month/week, which is important for epidemiological surveillance. To obtain better data, the prospective epidemiological study is needed.

Uvod

Virus varicella-zoster (VZV) ostane po noricah prisoten vse življenje v senzornih ganglijih. Pri približno 15 % ljudeh se VZV reaktivira, kar se klinično odrazi kot herpes zoster (pasavec). VZV povzroči vnetje živev in kože, kjer se pojavijo boleče, mehurčkaste spremembe (1). Vzrok reaktiviranja ni jasen – izbruh bolezni je morda posledica oslabljene celično posredovane imunosti, staranja imunskega sistema, okužbe z VZV intrauterino, poškodbe, stresa, ultravijoličnih žarkov itd. Še najbolj jasna povezanost se izkazuje med oslabljenim celičnim imunskim sistemom in pojavom pasavca (2).

Pasavec se pojavlja že od rojstva dalje in tudi v otroški dobi ni tako zelo redek. Okužba z VZV pred enim letom starosti na zaenkrat nepojasnjen način vpliva na zgodnejši pojav pasavca. Po 65. letu starosti je zagotovo največ obolelih, kar se povezuje s staranjem imunskega sistema (3).

V nekaterih epidemioloških študijah se je nakazovala sezonska porazdelitev pasavca – več primerov je bilo

v poletnih mesecih kot pozimi. Vzrok razlike po letnih časih ni jasen, če sploh obstaja. Otroci obolevajo za noricami izrazito več pozimi in zgodaj spomladis. Ena od možnih razlag bi bila, da stik z noricami deluje zaščitno in preprečuje izbruh pasavca (4). Če slednja trditev drži, se postavlja vprašanje, kako se bodo spremenile epidemiološke značilnosti pasavca po uvedbi cepljenja otrok proti noricam. Že vrsto let obstaja živo, oslabljeno cepivo, ki je v nekaterih državah del rednega imunizacijskega programa otrok (5). Pričakujemo, da bomo v Sloveniji uvedli cepljenje proti noricam. Za oceno vpliva cepljenja na pojavnost noric in pasavca je potrebno imeti dobre epidemiološke podatke. V prispevku predstavljamo trenutno dostopne epidemiološke podatke o pasavcu v Sloveniji.

Zajem podatkov

Prijavljeni primeri pasavca

Zakon o nalezljivih boleznih iz leta 1995 je predpisal prijavo pasavca. Podatki so strukturirani po starosti,

spolu in mesecu prijave in se vnašajo v elektronsko podatkovno zbirko z imenom Survival Inštituta za varovanje zdravja (IVZ).

Obiski pri zdravniku v osnovnem zdravstvenem varstvu

Število prvih obiskov zaradi pasavca v osnovnem zdravstvenem varstvu zajema podatkovna zbirka ZUBSTAT (Zbirka podatkov o »obiskih in napotitvah« v zunajbolnišničnem zdravstvenem varstvu, IVZ RS) od leta 1997 dalje. Podatki so razporejeni po spolu in starostnih skupinah (do 1 leta, 1-3, 4-6, 7-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-64, več kot 65 let). Zajem podatkov po mesecu obiska ni mogoč.

Število hospitalizacij

Število hospitalizacij zaradi pasavca smo pridobili iz podatkovne zbirke BOLOB, IVZ RS. Analizirali smo hospitalizacije od leta 1997 do 2004 po spolu, starostnih skupinah (do 1 leta, 1-3, 4-6, 7-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-64, več kot 65 let), mesecu sprejema in 4-mestni diagnozi MKB, ki natančno opredeli mesto pasavca.

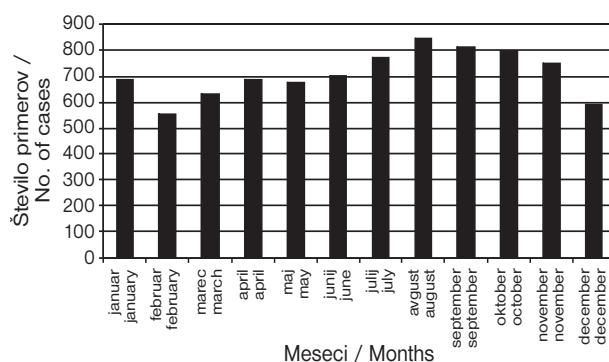
Rezultati

Prijava pasavca

V prvih letih po uvedbi zakonsko obvezne prijave je bilo število prijav zelo nizko, od leta 2002 pa je prijavljenih 1000 primerov letno in več. Od leta 1995 je bilo skupno prijavljenih 8648 bolnikov s pasavcem, od tega 5146 žensk (59,5 % vseh prijav) in 3502 moška. V letu 2005 je bila incidenčna stopnja prijavljenih primerov pasavca 74 na 100.000 prebivalcev.

Slaba četrtina prijav (23,4 %) so bolniki, starejši od 70 let. V starosti nad 60 let je bilo žensk s pasavcem dvakrat več kot moških, kar odraža po eni strani višjo incidenčno stopnjo pasavca pri ženskah, po drugi strani pa večje absolutno število žensk med starejšimi.

Največ prijavljenih primerov pasavca je bilo avgusta, najmanj februarja (Sl. 1). Nakazuje se vrh pojavljanja pasavca v poletnih mesecih.



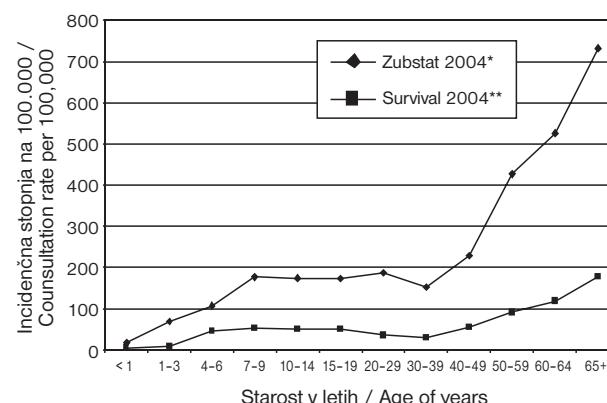
Sl. 1. Prijavljeno število primerov pasavca od leta 1995 do leta 2005 po mesecih.

Figure 1. Notified herpes zoster cases from year 1995 to year 2005 per month.

Podatki ZUBSTAT

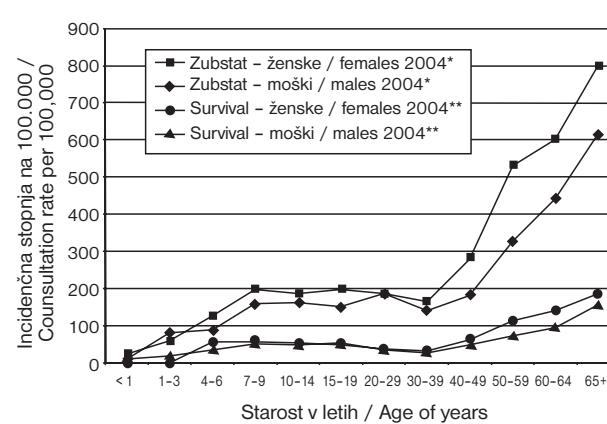
Od leta 2000 do 2004 je bilo v osnovnem zdravstvu od 5891 do 6527 (incidenčna stopnja od 295,0/100.000 do 327,1/100.000) prvih obiskov pri zdravniku, ki so bili označeni s kodami po MKB kot herpes zoster.

Najnižja incidenčna stopnja je bila pri dojenčkih (od 11 do 40/100.000) in je s starostjo postopno naraščala. Pri mladih odraslih je bila že od 154 do 205/100.000, kar je več kot v naslednjem starostnem obdobju. Od 30. do 39. leta je bila incidenčna stopnja od 147 do 173/100.000 (Sl. 2). Strmo poraste zbolevnost za pasavcem predvsem po 60. letu in še bolj izrazito po 65. letu (od 675 do 760/100.000). Starejši od 60 let predstavljajo od 40,6 % do 44,8 % vseh obiskov pri



Sl. 2. Incidenčna stopnja pasavca (na 100.000) v letu 2004 po starosti.

Figure 2. Age-specific herpes zoster consultation rate (per 100,000) in primary care in year 2004.



Sl. 3. Incidenčna stopnja pasavca v letu 2004 po spolu in starosti.

Figure 3. Herpes zoster incidence rate per 100,000 in year 2004 by sex and age.

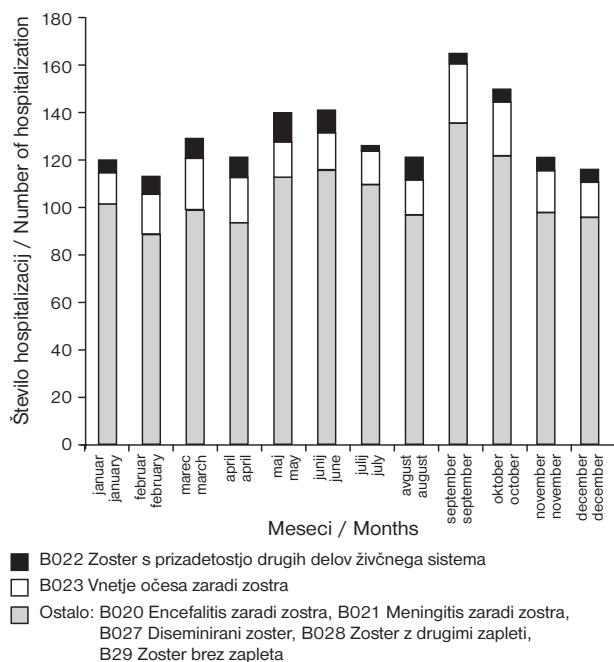
zdravniku. V celoti in v večini starostnih skupin (z nekaj izjemami) je incidenčna stopnja pasavca višja pri ženskah kot pri moških. Razlika je pri starejših še večja kot pri mlajših (Sl. 3).

Izračunali smo delež prijav herpesa zobra v primerjavi s podatki o prvih obiskih pri zdravniku osnovnega zdravstvenega varstva. Delež prijavljenih primerov na rašča: v letu 1995 je bilo prijavljenih 12,1 %, v letu 2004 pa že 23,3 % pregledanih oseb.

Podatki BOLOB

Od leta 1997 do 2004 je bilo 1700 sprejemov v bolnišnico, ki so bili označeni s kodami po MKB kot herpes zoster. Število hospitalizacij zaradi pasavca upada – od 1997 do 2004 se je znižalo iz 295 na 137 sprejemov, kar je verjetno posledica racionalizacije zdravstvene službe. Delež hospitalizacij na število prvih obiskov v osnovnem zdravstvenem varstvu se je znižal od 3,3 % leta 2000 do 2,2 % v letu 2004. Delež hospitalizacij z diagnozo »zoster brez zapleta« B029 po MKB, ki je leta predstavljal 77 % vseh hospitalizacij, je bil leta 2004 le še 62 %.

Pregledali smo število hospitalizacij zaradi zobra po mesecih sprejema od leta 1997 do 2003, da bi preverili hipotezo o pogostejšem pojavljanju zobra na mestih, izpostavljenih vplivu UV žarkov (B022 – zoster s prizadetostjo drugih delov živčnega sistema, B023 – vnetje očesa zaradi zobra) v poletnih mesecih (Sl. 4.). Ugotovljamo, da delež (B022 – zoster s prizadetostjo drugih delov živčnega sistema, B023 – vnetje očesa zaradi zobra) ni povečan, število hospitalizacij pa najbolj naraste septembra in oktobra. Tudi med hospitaliziranimi je več žensk kot moških, pri obeh spolih je pričakovano opaziti strm porast po 65. letu.



Sl. 4. Hospitalizacije zaradi pasavca po mesecih sprejema v bolnišnico, 1997–2003.

Figure 4. The number of herpes zoster admissions per month from year 1997 to 2003.

Razpravljanje

Z virusom, ki povzroča norice, se enkrat v življenju okužimo skoraj vsi, največkrat že v predšolskem obdobju. Pasavec izbruhne le pri 10–30 % populacije (6). Največ primerov je pri starejših, zato ga povezujejo z upadanjem celično posredovane imunosti (7).

Tveganje za pojav težjih oblik pasavca je nedvomno povezano z oslabljeno imunostjo. Bolniki z limfoproliferativnimi boleznimi pogosteje obolevajo z generalizirano obliko bolezni, ki se ob prizadetosti notranjih organov lahko neugodno izteče (8). Večina bolnikov s pasavcem nima motnje imunskega sistema, zato se postavlja vprašanje, kaj je pravzaprav sprožilni dejavnik, oziroma katera skupina prebivalstva bolj pogosto zbole.

Rezultati študij, ki ugotavljajo dejavnike tveganja za pojav pasavca, niso enotni. Schmader je ugotovil, da prebivalci Združenih držav Amerike (ZDA) afriškega porekla bistveno redkeje zbolejo za pasavcem kot belo prebivalstvo (9). Razlog za takšno razliko je kasnejše obolevanje z noricami pri Afroameričanh in več stikov z otroki znotraj družine. Druga študija je dala nasprotujoč rezultat: pri osebah, ki niso pripadale belemu prebivalstvu (torej pri črnih in aziatih) in so starejše obolevale z noricami, se je pasavec pojavit v mlajših letih (10). Norice v odrasli dobi naj ne bi pomenile le težje potekajoče okužbe, pač pa celo slabšo imunost in s tem krajši čas do reaktiviranja virusa. Kakšna je zbolevnost za pasavcem? Podatki se razlikujejo od študije do študije. Incidenčna stopnje, ki jih je najti v literaturi, so od 1,2 do 4,8 na 1000 (1, 6, 11–14). Po podatkih ZUBSTAT-a je incidenčna stopnja prvih obiskov zaradi pasavca v letih 2000–2004 od 295 do 327/100.000. Naši podatki so zelo podobni nizozemskim: v štiriletnem obdobju je bilo število posvetov ali obiskov pri zdravniku splošne medicine v povprečju 325/100.000 (15). Pri podatkovnih zbirkah, kot je ZUBSTAT, je težko reči, kakšna je zanesljivost števil, ki jih predstavljamo; napake so teoretično glede lahko precejšnje. Možno je, da je ob prvem obisku postavljena napačna diagnoza, šifriranje se kasneje ne popravi. Pasavec ima dokaj značilno klinično sliko z omejenimi diferencialnodiagnostičnimi možnostmi (npr. okužba z virusom herpes simplex), zato predvidevamo, da postavitev napačne diagnoze ni pogost vzrok napake. Bolj verjetno je, da prihaja do nepravilnosti pri vnosu podatka in šifriranju diagnoze. Te napake so naključne in zaradi svoje dvosmernosti ne morejo bistveno vplivati na rezultat.

Zaradi staranja prebivalstva število bolnikov s pasavcem narašča. Tako je v zadnji četrtini prejšnjega stoletja po kanadskih podatkih incidenčna stopnja narašla iz 258 na 348/100.000 (6). Porast je razumljiv, saj je največ primerov pasavca po 70. letu starosti.

V otroški dobi pasavec ni tako redek. Okužba z virusom noric v nosečnosti ima lahko za posledico pojav pasavca v neonatalnem obdobju. Otrok, ki je prebolel norice pred enim letom starosti, ima večjo možnost za pojav pasavca že v otroštvu (16), kar pa islandška študija ni potrdila (17). Po podatkih starejše ameriške študije iz 70. in 80. let je bila incidenčna stopnja pasavca pri otrocih, mlajših od petih let, 20/100.000,

pri mladostnikih (od 15 do 19 let) pa 63/100.000. V celoti je obolevalo 42/100.000 otrok in mladostnikov (16). Islandska študija iz prve polovice 90. let je našla precej bolj pogosto obolevanje za pasavcem pri otrocih in mladostnikih do 19. leta starosti. V celoti je bila zbolevnost 1,6 na 1000, kar je kar štirikrat več kot v ameriški študiji. Največja razlika je bila v starostni skupini od 5 do 9 let: pri islandskih otrocih 1,5/1000 (tj. 150/100.000) in pri ameriških 30/100.000. Vzrok za precejšnjo razliko je lahko več. Islandska študija je bila prospektivna, ameriška retrospektivna. Razlika je verjetno tudi na račun različne dostopnosti zdravstvenega sistema. Podatki novejše ameriške študije iz leta 2003 so bliže podatkom primerljivih epidemioloških študij: incidenčna stopnja pri otrocih, mlajših od 15 let, je bila 133/100.000 (18, 19).

Naši podatki iz ZUBSTAT-a so podobni islandskim: incidenčna stopnja pri otrocih med 7. in 9. letom je bila največ 186/100.000, med 10. in 14. letom pa do 223/100.000. Zanimivo je, da je bilo vsako leto petletnega obdobja, ki ga predstavljamo, zaznati nekoliko manjšo zbolevnost za pasavcem pri tridesetletnikih v primerjavi z dvajsetletniki. Primerjalna študija epidemiologije noric in pasavca v Kanadi in Združenem kraljestvu je našla podoben delež otrok pod 15. leti (9 % vseh primerov pasavca je pripadal teji starostni skupini), kar 60 % vseh obiskov pri zdravniku zaradi pasavca pa so bili starejši od 45 let (6). Tudi po naših podatkih so najvišje incidenčne stopnje pri ženskah nad 65 let (leta 2000 je bila npr. 827,7/100.000). ZUBSTAT ne omogoča podrobnejšega razslojevanja po starosti. Če bi lahko še bolj podrobno analizirali starostnike, bi zagotovo pri naših sedem- in osemdesetletnih ugotovili še višje incidenčne stopnje. Po podatkih Donahua je bila incidenčna stopnja pri osebah, starejših od 75 let, že 1424/100.000 (12).

Nekatere študije niso zaznale nobene razlike v zbolevnosti med spoloma (9, 11, 12). Pasavca je največ pri starejših ljudeh. Ženske v povprečju živijo dlje kot moški, zato je razumljivo, da zaradi pasavca več bolnic kot bolnikov obišče zdravnika. Težje pa je razložiti, zakaj smo zaznali višje incidenčne stopnje pri ženskah v skoraj vseh starostnih skupinah. Ena od možnosti je, da ženske pogosteje obiskujejo zdravnika kot moški. Pasavec je bolezen, pri kateri je bolečina (posebno v kasnem življenjskem obdobju) v ospredju bolnikovih težav, s tem pa povezana potreba po močnejših analgetikih. Morda se ženske prej odločijo za obisk zdravnika kot moški, lahko pa so med spoloma dejansko prisotne razlike v zbolevnosti.

Nejasno je, ali se pasavec pojavlja sezonsko. Po podatkih raziskav ultravijolični žarki pomembno vplivajo na pojav pasavca – več sonca, več je obolelih, predvsem na izpostavljenih delih telesa, kot je obraz. Goldman je pri otrocih in mladostnikih našel vrh pojavljanja pasavca v juliju in avgustu (19), podobno kot Glynn, vendar so njegovi rezultati iz spremljanja, ki ni bilo daljše od dveh let (20). Druge epidemiološke študije sezonskega pojavljanja pasavca niso našle (11, 16, 6). Po naših podatkih je prijav pasavca največ avgusta in septembra, najmanj pa pozimi in zgodaj spomladi. Podatkov iz ZUBSTAT-a ni mogoče razvrstiti po mesecih. Največ sprejemov v bolnišnico je bilo v

septembru in oktobru, pri čemer se ni povečal delež pasavca na najbolj soncu izpostavljenem delu telesa (kot je npr. zoster ophthalmicus).

Stik z noricami naj bi zmanjšal tveganje za izbruh pasavca. Thomas je ugotavljal manjše tveganje za pojav pasavca pri osebah, ki so bile v stiku z otroki (21). Podatkov o vplivu cepljenja proti noricam na pojavljanje pasavca je zelo malo, saj je znaten delež cepljenih otrok zaenkrat le v ZDA. V ZDA so proti noricam pričeli širše cepiti leta 1996. Od takrat dalje je precepljenost postopoma naraščala, število primerov noric se je zmanjšalo za 70–80 % (22).

Po modelu, ki ga je izdelal Brisson, naj bi bilo po uvedbi cepljenja še približno pol stoletja več bolnikov s pasavcem kot v obdobju brez cepljenja (23, 24). Rezultati opazovalnih študij, ki so jih naredili v ZDA po uvedbi cepljenja proti noricam, so nasprotujoči. Jumaanova kljub upadanju bolnikov z noricami preko 11-letnega obdobja ni našla povečane zbolevnosti (25). Ker je študija temeljila na avtomatiziranem zbiranju podatkov, je možno, da je bila napaka pri uvrščanju bolnikov precejšnja in s tem manjša zanesljivost podatkov. Eden pomembnih poudarkov omenjene študije je, da je potrebno vselej standardizirati starostne skupine, če želimo primerjati zbolevnost v daljšem obdobju, saj s staranjem prebivalstva število primerov pasavca narašča. V nasprotnu je študija iz Massachusettса, ZDA, zaznala z naraščajočo precepljenostjo in posledičnim upadanjem števila primerov noric porast pasavca v opazovani populaciji (26).

Zaključki

Pravzaprav je presenetljivo, da je o tako vsakdanji bolezni, kot je pasavec, narejenih malo epidemioloških študij, ki bi ugotavljale pojavnost pasavca v različnih življenjskih obdobjih. Obstaja nejasnost glede razlik med spoloma in vplivom sezone na pojavljanje.

V prihodnje bo ključno odgovoriti na vprašanje, kako vpliva uvedba cepljenja predšolskih otrok na pojav pasavca. Že pred uvedbo cepljenja potrebujemo kakovostne epidemiološke podatke, ki jih ne moremo dobiti iz sistema obvezne prijave, saj ni popolna. Kljub temu da se prijavljanje izboljšuje, je najverjetneje prijavljenih manj kot četrtna primerov (če primerjamo s podatki ZUBSTAT-a). Z ZUBSTAT-om je mogoče približno oceniti pojavnost pasavca, zanesljivost pa je vprašljiva. Podatki so zagotovo premalo natančni, niso preverjeni in ne omogočajo drugačnih starostnih skupin, kot smo jih predstavili. Ne moremo izvedeti, kako so bolniki obolevali preko leta, saj ni podatka o sezonski razporeditvi bolezni.

Pred uvedbo cepljenja potrebujemo epidemiološko študijo z namenom pridobitve bolj kvalitetnih podatkov, kot so trenutno pri nas na razpolago.

Literatura

- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965; 58: 9–20.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004; 4: 26–33.

3. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1481–6.
4. Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 70–80.
5. Vazquez M, LaRussa P, Gershon A, Steinberg S, Freudigman K, Shapiro E. The effectiveness of varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955–60.
6. Brisson M, Edmunds WJ, Law B et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 305–14.
7. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* 1980; 30: 582–7.
8. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. *Am J Med* 2005; 118: 1416.
9. Schmader K, George LK, Burchett BM, Pieper CF. Racial and psychosocial risk factors for herpes zoster in the elderly. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl 1: S67–70.
10. Nagasako EN, Johnson RW, Griffin DRJ, Elpern DJ, Dworkin RH. Geographic and racial aspects of herpes zoster. *J Med Virol* 2003; 70: S20–S3.
11. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61: 310–6.
12. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *An Intern Med* 1995; 155: 1605–9.
13. Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine* 2003; 21: 2541–7.
14. Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997–2002. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 245–53.
15. De Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, Boot H. The epidemiology of varicella and herpes zoster virus in The Netherlands: implication for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006; 24: 3946–52.
16. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985; 76: 512–7.
17. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson J. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 905–8.
18. Goldman GS. Varicella susceptibility and incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community under active surveillance. *Vaccine* 2003; 21: 4238–42.
19. Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella vaccination coverage. *Vaccine* 2003; 21: 4243–9.
20. Glynn C, Crockford G, Gavaghan D, Cardno P, Price D, Miller J. Epidemiology of shingles. *JR Soc Med* 1990; 83: 617–9.
21. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678–82.
22. Seward JF, Watson BM, Peterson CL et al. Varicella disease after induction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 2002; 287: 606–11.
23. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 651–69.
24. Gidding HF, Brisson M, Macintyre CR, Burgess MA. Modelling the impact of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus in Australia. *Aust NZ J Public Health* 2005; 29: 544–51.
25. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *J Infect Dis* 2005; 191: 2002–7.
26. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Public Health* 2005; 5: 68–77.