

Herpes zoster: závažná, ale preventabilná choroba

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Herpes zoster (HZ) je závažným prejavom perzistujúcej infekcie vírusom varicella-zoster. Prejavuje sa prevažne u dospelých, hlavným rizikovým faktorom je vek a s ním súvisiaca postupná depresia bunkovej imunity. Je logické, že najrizikovejšiu skupinu tvoria imunokompromitovaní jedinci. I keď ide vo väčšine prípadov o samolimitujúce ochorenie, u významnej časti sa priebeh komplikuje, viscerálne komplikácie môžu viesť u jedincov so závažnou imunodeficienciou k smrti pacienta. Jednou z najčastejších komplikácií významne ovplyvňujúcich kvalitu života je postherpetická neuralgia. Moderná medicína však mení HZ na preventabilnú chorobu. Očkovanie 50-ročných a starších významne znižuje pravdepodobnosť prekonania HZ a jeho komplikácií.

Kľúčové slová: herpes zoster, postherpetická neuralgia, populácia seniorov, očkovanie.

Herpes zoster: serious, but preventable disease

Herpes zoster (HZ) is serious expression of persistent infection with varicella-zoster virus. It demonstrates dominantly in adults. Main risk factor is age and connected consecutive depression of cellular immunity. It is logical, that most risky are patients with secondary immunodeficiency. In most cases HZ is self-limited disease, however, significant proportion of cases is accompanied with complications, among them visceral complications may be fatal. Postherpetic neuralgia is one of most common complications with significant impact on quality of life. However, modern medicine makes HZ preventable disease. Vaccination of persons 50 and more years old significantly reduces probability of HZ and its complications.

Key words: herpes zoster, post-herpetic neuralgia, senior population, vaccination.

Herpes zoster

Vírus varicella-zoster (VZV) je humánny herpesový vírus typu 3 (HHV3), je jedným z ôsmich známych ľudských herpesových vírusov (HHV1 – 8) (1). Týmto vírusom sa infikuje ešte v predpubertálnom veku prakticky celá populácia (96 – 100 %). Primoinfekcia sa prejaví ovčimi kiahňami – varicellou. Intracelulárne inkorporovaný vírus počas viremické fázy preniká do epidermálnych buniek a spôsobuje typické vyrážky. Vírusom napadnuté bunky okrem toho, že založia pri delení ďalšiu bunkovú generáciu, vytvoria súčasne aj ďalšiu generáciu vírusu. Mechanizmy rozhodujúce o trvalom prežívaní vírusu v organizme nie sú známe. Niektoré vírusy spolu s napadnutými bunkami imunitný systém rozoznávajú a zničia, niektoré spod tohto imunitného dozoru unikajú. V tomto sú medzi jedincami veľké rozdiely. VZV však prežíva u všetkých ľudí, „telo sa ho nikdy nezbaví“. Pri prekonávaní varicelly (priebeh môže byť aj inaparentný), VZV „cestuje“ cez retrográdne axóny do zadných miechových koreňov, kde v gangliách dlhodobo prežíva bez klinických prejavov (2).

Ako všetky herpesové vírusy aj VZV je počas latentnej fázy neinfekčný, môže sa však kedykoľvek reaktivovať. O reaktivácii rozhoduje aktuálny stav celkovej, ale najmä špecifickej protívirusovej bunkovej obranyschopnosti. Po aktivácii sa v senzorických nervoch tvoria nové virióny, ktoré migrujú pozdĺž axónov do kože. Tu sa znova šíria z bunky do bunky, penetrujú až do epidermis

a vytvárajú obraz známy ako herpes zoster (HZ) – pásový opar (3). Zosterové pluzgieriky obsahujú vysokú koncentráciu vírusových partikul, ktoré sa po prasknutí pluzgiera môžu šíriť vzdušnou cestou a spôsobiť u vnímavých jedincov (ešte neinfikovaných a neočkovaných) varicellu. Celkovo je však HZ menej nákazlivý ako varicella. V štádiu krúst už zoster nie je infekčný (4).

Klinický obraz HZ je pestrý a u každého pacienta môže byť iný. Väčšinou prebehne ako nepríjemný, ale u inak zdravého človeka samolimitujúce ochorenie v trvaní 14 – 21 dní. Kožná diseminácia nie je život ohrozujúca, je však znakom virémie, pri ktorej môže dôjsť ku komplikáciám. Počas prvých 14 dní je z dôvodov prejavov, ale aj epidemiologických dôvodov vhodná pracovná neschopnosť. Najčastejšie prejavy významne negatívne ovplyvňujúce kvalitu života zhrňame v tabuľke 1.

Klinický obraz a diagnostika herpes zoster

Vžitý názov „pásový opar“ je zavádzajúci. HZ sa môže objaviť kdekoľvek na tele, pozdĺž ktoréhokoľvek nervu. Najtypickejším je výsev vyrážok v oblasti trupu – na hrudi alebo v oblasti drieku spredu alebo zozadu. Často býva postihnutá aj gluteálna oblasť, stehná, plecia a oblasť tváre (väčšinou pozdĺž vetiev nervus trigeminus), vzácnosťou nie je ani postihnutie oka. V prípade typického klinického priebehu nerobí diagnostika HZ problém. V mieste budúceho výsevu her-

Via pract., 2015, 12(2): 59–63

Tabuľka 1. Vplyv herpes zoster a postherpetickej neuralgie na kvalitu života (podľa 4, upravené)

Oblasť života	Dôsledok
Fyzické zdravie	Chronická únava Anorexia a strata hmotnosti Obmedzená fyzická aktivita Insomnia
Psychické zdravie	Úzkosť Problém sústrediť sa Depresia, suicidálne tendencie
Sociálne zdravie	Obmedzený, zmenený, prípadne žiadny sociálny kontakt
Funkčnosť	Interakcia s bežnými aktivitami každodenného života: - obliekanie, hygiena (kúpanie – sprchovanie), stravovanie, schopnosť vykonávať prácu (profesiú), cestovanie, varenie, nakupovanie...

pesových vezikúl sa s predstihom niekoľkých dní najprv objaví svrbenie, pálenie alebo intenzívna bolesť, napokon sa takmer vždy objavia papulky postupne sa meniace na pluzgieriky. Pokožka v okolí vyrážok je začervenaná, bolestivá na dotyk a prevažne nad povrch. Pluzgier býva hemoragický, praská a mokvá. Hojenie nastáva až v štádiu krusty a býva zdĺhavé.

V prípade lokalizovanej bolesti s oneskoreným vznikom kožnej erupcie môžu pacienta vyšetovať pre podozrenie na vertebrogénny algický syndróm, neuralgiu trigeminu, obličkové kamene, cholecystolitíazu či koronárnu prírodu (5). Pokiaľ sa pacient nestázuje na

intenzívnu bolesť, zoster v pustulóznom štádiu s erupciami v rôznom štádiu hojenia sa môže nesprávne diagnostikovať ako impetigo či folikulitída, vzácnejšie ako dermatitis herpetiformis, kontaktná dermatitída, skabies, kandidóza, urtikária či lieková alergia; najčastejšie sa však zamení s obyčajným herpes simplex vrátane tzv. eczema herpeticum (4).

Komplikácie HZ

Priebeh HZ sa často (10 – 50 % prípadov) komplikuje. Komplikácie sú pestré: infekčné (sekundárna infekcia postihnutej kože), neurologické (neuralgia), očné a viscerálne (encefalitída, hepatitída, myokarditída, pneumónia, intravasikulárna koagulopatia) (6). U pacientov po HZ sa pozoruje zvýšený výskyt infarktov myokardu a tranzitných mozgových trombotických atakov a iktov (7). Príčina nie je celkom jasná, ale predpokladá sa, že ide o následok chronickej vaskulitídy vyvolanej VZV. Obávame sa najmä viscerálnej diseminácie: napriek antivírusovej liečbe je pri nej úmrtnosť 5 – 15 %. Najčastejšou príčinou smrti býva pneumónia (6). Na systémovú infekciu sú náchylní najmä pacienti s hemato-onkologickou chorobou (následok choroby samej aj jej liečby) a všetci pacienti dlhodobo liečení imunosupresívami.

Riziko komplikácií HZ sa zvyšuje u imunokompromitovaných jedincov s deficienciou špecifickej bunkovej imunity. Neurologické komplikácie môžu byť závažné (myelitída, chronická encefalitída, ventrikulitída, meningoencefalitída), často vedú k rôznemu stupňu parézy a môžu končiť fatálne (8). Autor článku pred rokmi ošetroval pacientku s ťažkou perzistujúcou astmou rezistentnou na štandardnú liečbu. Priebeh si vyžiadala liečbu vysokými dávkami systémových kortikosteroidov a cyklosporínom, ktorá u pacientky viedla k vzplanutiu HZ s fatálnym koncom. Pri pitve sa u pacientky zistila VZV infekcia všetkých parenchýmových orgánov a VZV encefalitída.

Incidenca a primárne rizikové faktory vzniku herpes zoster

V súčasnosti sa celosvetovo pozoruje vzostup incidencie HZ. Ročne prekoná HZ až 1,8 milióna Európanov. Z toho môžeme prepočítať, že aj na Slovensku v priebehu života prekoná túto chorobu každý 4. človek. Príčin narastajúceho trendu výskytu je viac, prispieva k nim predlžovanie priemernej dĺžky života a zvyšujúci sa počet ľudí užívajúcich z rôznych dôvodov imunosupresívne pôsobiace farmaká (pacienti s onkologickými či autoimunitnými chorobami).

Primárny rizikový faktor a nevyhnutná podmienka vzniku HZ je predošlá infekcia VZV. Túto podmienku spĺňa prakticky celá populácia, napríklad podľa údajov z USA 99,5 % tamojšej populácie staršej ako 40 rokov má sérologickú evidenciu predošlej infekcie (9). Všetky epidemiologické štúdie nezávisle od dizajnu a miesta, kde sa realizovali, potvrdili silnú asociáciu medzi vekom a stúpajúcou incidenciou HZ (5).

Po kontakte s herpesovými vírusmi (po infekcii aj po očkovaní) zohráva v nasledujúcej fáze odolnosti voči reinfekcii či reaktivácii rozhodujúcu úlohu špecifická bunková imunita. Protilátky nezohrávajú v prevencii reaktívacie VZV významnú úlohu (10). Pamätové VZV bunky sa držia na úrovni potrebnej na kontrolu vzplanutia manifestnej choroby približne do 50. roku života. Neskôr sa u mnohých jedincov dostávajú pod hranicu ochranného prahu a pri akomkoľvek ďalšom oslabení organizmu môže dôjsť k reaktivácii vírusu a vzplanutiu HZ. Vek je teda najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik HZ. Väčšina prípadov sa vyskytne u 50-ročných a starších.

U zdravých dospelých sa celková incidencia uvádza 4 prípady HZ na 1 000 osobo-rokov (5, 9). U detí mladších ako 10 rokov je HZ raritnou chorobou (0,74 na 1 000 osobo-rokov). Do 40 rokov života je výskyt < 9 % populácie, medzi 40. – 50. rokom postupne stúpa a po 60. roku života dosahuje takmer 20 % populácie, u osôb vo veku nad 80 rokov je to 10,1 na 1 000 osobo-rokov. Každý druhý človek, ktorý sa dožije 85 rokov, prekoná HZ (6, 11). Vo väčšine štúdií sledujúcich výskyt HZ sa zistila významne vyššia incidencia HZ aj postherpetickéj neuralgie u ženského pohlavia (5, 6).

Očkovanie proti VZV

Očkovanie väčšina ľudí považuje za profylaktický postup určený deťom a mladistvým, čiže postup, pri ktorom sa imunologicky naivný imunitný systém stimuluje na vytvorenie obranyschopnosti voči infekčnému agens, s ktorým sa ešte nestretol. V dospelom veku sa na očkovanie myslí iba za špecifických okolností, napríklad pri zvýšenej pravdepodobnosti kontaktu s kliešťovou encefalitídou alebo pred vycestovaním do „exotických“ krajín. Definovať očkovanie iba ako budovanie imunity imunologicky naivného organizmu však nie je správne. Veď bežne očkujeme proti pneumokokom, *Haemophilus influenzae*, proti chrípke, teda proti chorobám, s ktorými sme opakovanne v kontakte.

S progresívnym starnutím svetovej populácie sa vynára nová oblasť medicíny, ktorou je očkovanie dospelých so zreteľom najmä na

seniorský vek. Starnutie ľudstva sa spája s mnohými medicínskymi výzvami – od kardiovaskulárnych chorôb cez onkológiu až po choroby pohybového aparátu. Tak ako starne celý organizmus, starne aj jeho imunitný systém. Starnutie imunity sa dokonca pokladá za primárnu príčinu viacerých chorôb, ktoré sa bežne nepovažujú za imunitne sprostredkované. U starších ľudí sa ruka v ruku s postupným oslabovaním imunitných mechanizmov pozoruje zvýšená vnímavosť na infekciu (najmä intracelulárnymi parazitmi) a sklon k ťažšiemu priebehu infekcií. Pripisuje sa to zníženému množstvu a aktivite T-lymfocytov a autoidiotypovým protilátkam, ktoré majú inhibičný efekt na imunitnú odpoveď. Oproti mladšej populácii sa častejšie stretáme s fatálnym priebehom. Úmrtnosť na pneumóniu a chrípku sa v geriatrickej populácii zvyšuje takmer 90-násobne! (4).

Schopnosť reagovať na očkovanie ostáva dostatočná aj vo vyššom veku, i keď treba oproti bežne očkovanej detskej populácii rátať s čiastočne zníženou schopnosťou odpovede (12). Významne nižšia je napríklad odpoveď po očkovaní antigénmi, voči ktorým je tvorba protilátok závislá od týmusu (primárna odpoveď je T-lymfocytová), preto sa vo vakcínach pre dospelých používa vyššia dávka antigénu. Pri antigénoch nezávislých od týmusu (napríklad pneumokokové polysacharidy) je odpoveď seniorov oproti mladším krátkodobejšia, a tak je potrebná častejšia revakcinácia.

Keďže je očkovanie výsostne profylaktickým postupom, je možné ho využiť aj v prípade choroby, ktorou už je človek nakazený? Množia sa dôkazy, že jednoznačne áno. Vieme, že opakovaný kontakt s infekciou zvyšuje voči nej odolnosť. Toto platí aj v prípade VZV. Napríklad u matky, ktorej dieťa prekonáva varicellu, sa pozorovala významná stimulácia pamätových T-buniek. Epidemiologické štúdie vo viacpočetných, viacgeneračných rodinách v porovnaní s ostatnou populáciou ukázali signifikantne nižší výskyt HZ (13, 14). Z princípu opakovaného kontaktu s vírusovou infekciou stimulujúcou imunologickú pamätovú stopu vychádza aj očkovanie proti VZV. Vakcína, ktorá je k dispozícii už aj na našom trhu, využíva rovnaký kmeň vírusu ako vakcína proti varicelle. Ide o kmeň OKA/Merck získaný v Japonsku začiatkom 70. rokov z vezikulovej tekutiny zdravého dieťaťa s varicellou, ktorý atenuovali opakovanou pasážou na rôznych bunkových kultúrach (15).

V jednej dávke VZV vakcíny je oproti varicellovej vakcíne množstvo obsiahnutých atenuovaných kmeňov 14-násobne vyššie. Takéto

množstvo sa ukázalo ako potrebné a optimálne na stimuláciu imunity dospelých jedincov s postupnou depresiou bunkovej imunity. Vakcína ďalej obsahuje bežné prídavné látky (sacharóza, prasacia želatína, chlorid a glutamát sodný, fosforečnan sodný, chlorid draselný a stopové množstvo neomycínu a telacieho séra); neobsahuje tiomerzal ani iné konzervačné látky. Vakcína sa dodáva lyofilizovaná, skladuje sa pri teplote 2 – 8 °C. Aplikuje sa po nariadení jednorazovo podkožne v deltoidovej oblasti. Ide o jednorazovú aplikáciu, booster dávky sa nepoužívajú (6).

Účinnosť VZV vakcíny sa overila v randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy 3 (*Shingles Prevention Study*) realizovanej na vzorke 38 546 zdravých dospelých starších ako 60 rokov s anamnézou prekonanej varicelly alebo s pobytom v kontinentálnej oblasti USA (ako marker predošlej infekcie) minimálne 30 rokov (16). Zo štúdie sa vylúčili jedinci s anamnézou prekonaného HZ, jedinci alergickí na niektorú zo zložiek vakcíny a imunokompromitovaní. Vakcína redukovala riziko vzniku HZ o 51 % a riziko vzniku PHN o 66 %. Keď sa definícia PHN z bolesti trvajúcej minimálne 30 dní predĺžila na 182 dní od nástupu vyrážok, efekt vakcíny stúpil z 59 na 73 %. U jedincov, ktorí napriek očkovaniu následne prekonali HZ, vakcína redukovala stupeň interferencie s každodennými aktivitami spôsobenými HZ (17). Z tejto štúdie sa následne u 1 395 osôb realizovala subanalýza venovaná špecifickej anti-VZV imunite pred očkovaním (východisko) a 6 týždňov po očkovaní a sledovala sa dlhodobá imunogenita vakcíny. Autori vyšetrili dynamiku špecifických protilátok a počet pamäťových T-buniek. Oba parametre sa významne zmenili iba u probandov v aktívnom ramene (18, 19). Odpoveď na vakcínu sa hodnotila aj vo vzťahu k veku probandov – bola vyššia v skupine 60 – 69 rokov oproti starším ako 70 rokov (20). Pri dlhodobom sledovaní dynamiky sa v prvom roku pozoroval pokles odpovede, v ďalších 2 rokoch však ďalej neklesala. Probandi sa sledujú ďalej a plánuje sa ďalšie vyhodnotenie 10 rokov po vakcinácii (6).

Štúdie hodnotili aj bezpečnosť VZV vakcíny. V *Shingles Prevention Study* bol celkový výskyt vedľajších účinkov v aktívnom a placebovom ramene porovnateľný. Počet závažných udalostí bol nesignifikantne vyšší v aktívnom ramene (1,9 verus 1,3 %), nebolo však možné usudzovať o akejkoľvek kauzálnej súvislosti vakcíny s pozorovanými udalosťami (16). Ani v počte hospitalizácií a úmrtí nebol medzi vakcinovanou a placebovou skupinou rozdiel. V aktívnej skupine sa očakávané častejšie vyskytli lokálne reakcie (erytém, bolesť, opuch, svrbenie, lokál-

ne zvýšenie teploty) v mieste aplikácie injekcie (48 verus 17 %); väčšina reakcií bola miernych a ustúpila v priebehu 4 dní (21).

Indikácia VZV vakcíny a špeciálne skupiny pacientov

Optimálnym kandidátom na očkovanie VZV vakcínou je zdravý človek, starší ako 50 rokov. Úlohou zdravotníka je presvedčiť zdravého človeka, aby sa dal zaočkovať. Hlavným argumentom je skutočnosť, že pravdepodobnosť prekonania HZ s následnou PHN je pomerne veľká a vôbec nejde o banálnu chorobu. Pred podaním VZV vakcíny nie je nevyhnutné pýtať sa na anamnézu prekonania varicelly v minulosti a je zbytočné vykonávať rutinné sérologické testy na anti-VZV protilátky. Pýtame sa na prekonanie HZ, avšak treba si uvedomiť, že anamnéza prekonaného HZ získaná od pacienta nie je spoľahlivá a nejstávajú ani laboratórne testy, ktoré by s istotou určili, či človek HZ prekonal, alebo neprekonal. Účinnosť a bezpečnosť VZV vakcíny sa u osôb, ktoré prekonali HZ netestovala, avšak v prípade zaočkovania takejto osoby sa neočakávajú žiadne komplikácie. Anamnéza prekonaného HZ teda nie je kontraindikáciou očkovania – odporúča sa však odstup od epizódy HZ minimálne rok (6). VZV vakcína sa samozrejme nepodáva v prípade prebiehajúceho HZ ani ako liečba prebiehajúcej PHN či jej profylaxia tesne po prekonaní HZ.

Vakcinácia osôb, ktoré boli očkované proti varicelle sa neodporúča. V indikovanej populácii ľudí starších ako 50 rokov sa však nenachádzajú zaočkovaní jedinci. Na Slovensku patrí očkovanie proti varicelle medzi dobrovoľné – na vlastnú žiadosť rodiča, a toto očkovanie zdravotné poisťovne nehradia, preto ani v budúcnosti nebude preočkovaná celá populácia. Navyše, varicellová vakcína je u nás k dispozícii asi 6 rokov, takže táto otázka nebude aktuálna ešte minimálne 30 rokov.

S očkovaním (respektíve s replikáciou atenuovanej živej VZV vakcíny) môžu interferovať podávané antivirotiká účinné proti herpesovým vírusom (acyklovir, famcyklovir, valacyklovir), preto je potrebné ich podávanie prerušiť. Vzhľadom na krátky sérový polčas týchto látok však stačí liečbu pred podaním VZV vakcíny prerušiť na 24 hodín. Späť sa odporúča antivirotiká nasadiť najskôr 14 dní po vakcinácii (6, 22).

Po 50. roku života je pravdepodobné, že nie každý je úplne zdravý. V prípade anamnézy chronickej choroby (napríklad chronická renálna či hepatálna insuficiencia, diabetes mellitus, chronické pľúcne choroby, autoimunitné choroby,

onkologický pacient) je nevyhnutný individuálny a obozretný prístup. Uvedené stavy však nie sú absolútnou kontraindikáciou očkovania VZV vakcínou. Treba zhodnotiť stav imunity a zväziť prípadnú imunosupresiu pacienta. Samozrejme, riziko HZ aj jeho komplikácií je u imunokompromitovaných jedincov zvýšené. Rozdiel je, či pacient trpí chorobou, ktorá vedie k imunosupresii, alebo ide o imunosupresiu navodenú farmakologickou liečbou. Tu je potrebná predvídavosť a pacienta je žiaduce zaočkovať ešte pred začatím imunosupresívnej liečby. Táto otázka bude čoraz aktuálnejšia v ére biologickej liečby, keď sa tzv. biologiká stávajú súčasťou štandardných liečebných protokolov. Tak napríklad sa množia pozorovania významne zvýšeného výskytu HZ u pacientov liečených anti-TNF-alfa látkami (23). VZV vakcína by sa mala podať najneskôr 14 dní (podľa niektorých autorov minimálne mesiac) pred plánovaným začiatkom podávania imunosupresív (6).

Záver

Článok predkladáme ako podnet na zamyslenie sa nad možnosťou prevencie HZ a jeho komplikácií pomocou aktívnej imunizácie dospelých populácie. Podľa štúdií aj skúseností z krajín, kde očkovanie už prebieha (napríklad USA), ide o bezpečný a účinný postup. Infekcie vrátane HZ majú vo vyššom veku závažnejší priebeh a komplikujú priebeh chorôb, ktorými väčšina populácie staršej ako 50 rokov trpí. Preto upozorňujeme na význam očkovania vo vyššom veku, najmä v geriatrickej populácii. Z pohľadu pravdepodobnosti prekonania herpes zoster a postherpetickej neuralgie patrí celá dospelá populácia (najmä po 50. roku života) do rizikovej skupiny. V tejto vekovej skupine preto treba popri očkovaní proti chrípke, pneumokokom a hemofilom myslieť aj na očkovanie zosterovou vakcínou.

HZ má okrem zdravotných aj významné sociálne a ekonomické dosahy. Pacient počas epizódy HZ navštívi lekára v priemere 1 až 5-krát (vrátane návštevy pohotovosti) a najmä u starších postihnutých nie je výnimkou hospitalizácia (24). Po prekonaní HZ sa postherpetická neuralgia vyskytuje u 1/4 pacientov, avšak až u 1/3 pacientov vo veku nad 79 rokov. Vo vyšších vekových skupinách môže HZ spôsobiť systémové a potenciálne fatálne komplikácie.

Literatúra

1. C. Health. *Herpes virus: 8 types* [online]. Available from: <http://health.canoe.ca/channel_section_details.asp?text_id=1364&channel_id=1020&relation_id=71057>. Accessed December 26, 2014.

2. Arvin A. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:361–81.
3. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2005;352:2266–7.
4. Troen BR. The Biology of Aging. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 2003;70(1):3–22.
5. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol.* 2003;70(Suppl 1):S111–8.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Herpes Zoster Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Early Release.* 2008;57[Recommendations and Reports 5]:1–37.
7. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown M. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA. A retrospective cohort study in the UK. *Neurology.* 2014;82(3):206–212.
8. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, et al. Neurologic Complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2000;342:635–45.
9. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013;81(10):928–930.
10. Webster A, Grint P, Brenner MK, Prentice HG, Griffiths PD. Titration of IgG antibodies against varicella zoster virus before bone marrow transplantation is not predictive of future zoster. *J Med Virol.* 1989;27:117–9.
11. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1481–6.
12. Bartůňková J. *Imunodeficiency.* Praha: Grada Publishing, s. r. o.; 2002: 282.
13. 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.
14. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002;20:2500–7.
15. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet.* 1974;2:1288–90.
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Zoster Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271–84.
17. Schmader K, Saddier P, Johnson G, et al. The effect of a zoster vaccine on interference of herpes zoster with activities of daily living (ADL) [Abstract 859]. *44th Annual Meeting of IDSA.* Toronto. 2006;Oct.12–15.
18. Sperber SJ, Smith BV, Hayden FG. Serologic response and reactogenicity to booster immunization of healthy seropositive adults with live or inactivated varicella vaccine. *Antiviral Res.* 1992;17:213–22.
19. Schlienger K, Lange J, Tyring SK, et al. Immunogenicity, kinetics of VZV-Specific CD4+ T-cell g-IFN production and safety of a live attenuated Oka/Merck zoster vaccine in healthy adults > 60 years of age [Abstract 857]. *44th Annual Meeting of IDSA.* Toronto. 2006;Oct. 12–15.
20. Oxman M, Levin M, Johnson G, Zhang J, Caulfield M. The effect of age on clinical and immunologic responses to a herpes zoster vaccine [Abstract 858]. *44th Annual Meeting of IDSA.* Toronto. 2006;Oct. 12–15.
21. Food and Drug Administration. *Biological Products Advisory Committee* [online]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/5-4198S2_1.pdf>.
22. Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M. Viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics.* 1992;89:147–9.
23. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014;81:215–221.
24. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1280–8.

Doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.
Oddelenie klinickej imunológie
a alergológie OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
martin.hrubisko@ousa.sk

