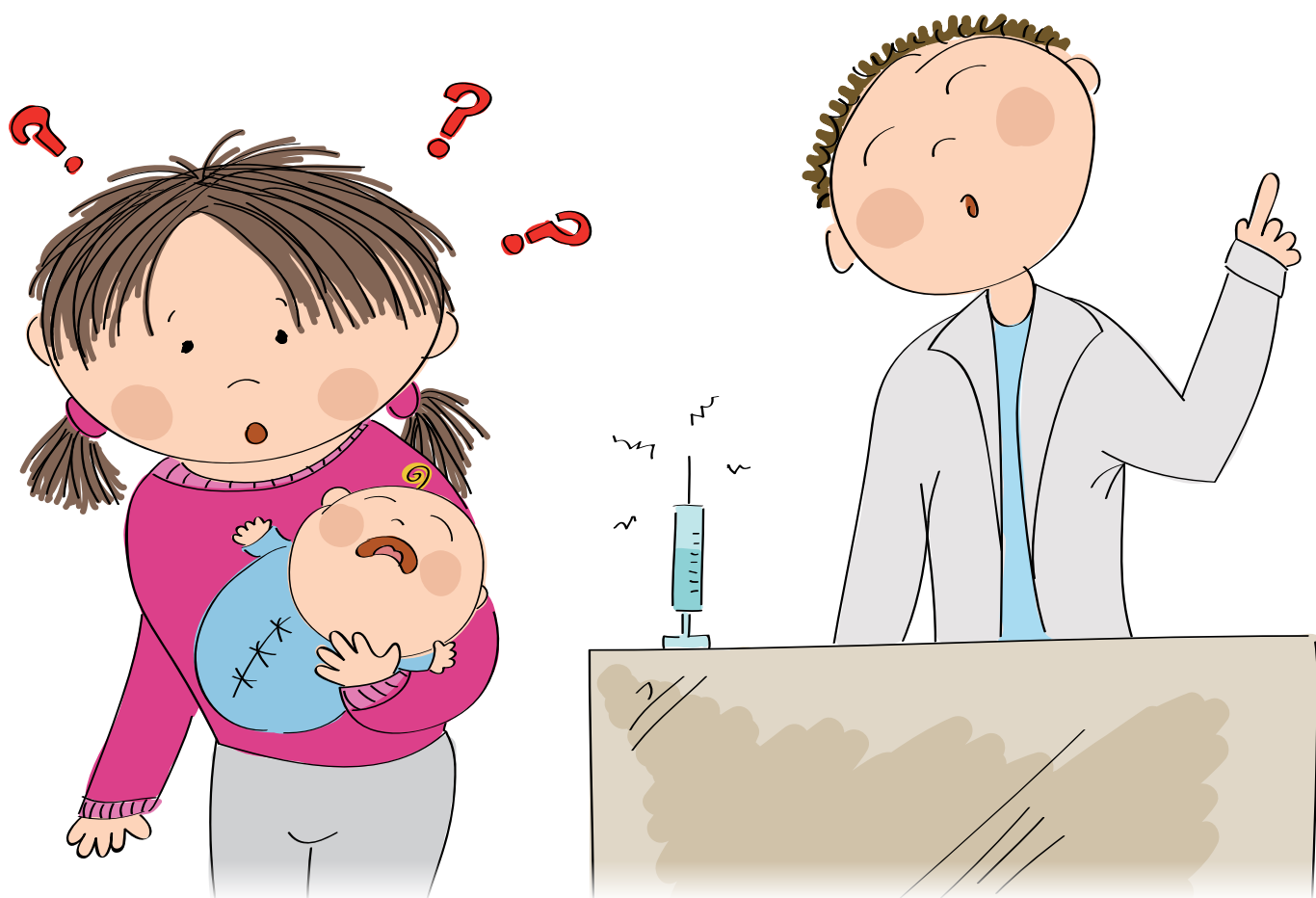


Amiről a bárányok hallgatnak – gondolatok a varicella-oltás bevezetésének küszöbén

DR. PÁTRI LÁSZLÓ
házi gyermekorvos, Pécs

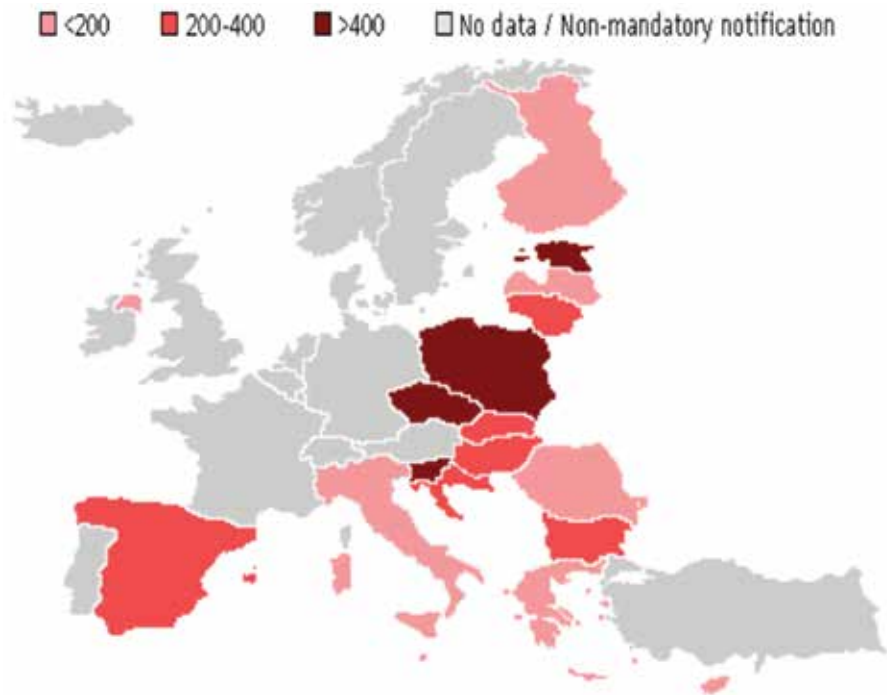
A bárányhimlő az esetek zömében enyhe megbetegedés, szövődményeinek gyakorisága mintegy 2–6%-ra tehető. Jelen cikk azokat a súlyos, hospitalizációt igénylő szövődményeket állítja a középpontba, amelyekről általában kevesebb szó esik, és amelyek zöme ép immunrendszerű gyermekeknél alakul ki. Miután ezek a komplikációk védőoltás segítségével jó eséllyel megelőzhetők, több szempontból is jelentős kérdés, hogy 2019 őszétől a varicella elleni védőoltás a nemzeti immunizációs naptár része lesz.



Azokban az országokban, ahol nem létezik univerzális védőoltás, a bárányhimlő komoly népegészségügyi kérdést jelent mind a nagyszámú megbetegedés, mind a hozzá kapcsolódó direkt és indirekt anyagi terhek miatt. A megbetegedések 52–78%-a hatéves

kor alatt fordul elő, 12 éves korra pedig a gyermekek mintegy 89–95,6%-a átesik a bárányhimlőn. Ezzel a szerológiai adatok is összhangban állnak: pl. a szomszédos Szlovákiában az adatok 20 éves korra 95%-os, 30 éves korra pedig 96,3%-os szeropozitivitást mutatnak.^{1,2}

Az Amerikai Egyesült Államokban pl. az 1996. évi oltásbevezetést megelőzően a megbetegedések éves becsült száma 4 millió volt, évenkénti 11 000–13 500 kórházi felvétellel, illetve mintegy 100–150 halálessel.³ Hazánkban a jelentett megbetegedések száma az elmúlt



1. ÁBRA Európai gyakoriság a Varicella surveillance report 2010 adatai alapján⁵

években elérte vagy megközelítette az évi 40 ezer főt.⁴ Mindazonáltal széles körben ismert az aluljelentés jelensége: egyrészt előfordulhat, hogy nem mindenki fordul orvoshoz, másrészt az egy oltásban részesültek körében kialakuló, a megszokottnál kisebb számú, jobbára makulózus, makulopapulózus erupciókkal és többnyire általános tünetek nélkül kialakuló kórkép nem is mindig ismerhető fel könnyen. Az említett gyakorisággal a kontinensen, ahol pl. 2010-ben 18

országból 592 681 esetet jelentettek, az élemeznyben szerepelünk – bár számos országban nincsenek elérhető adatok (1. ábra).⁵ A megbetegedések 99,5%-a oltatlan személyeknél fordult elő az ismert vakcinációs státuszúak körében.⁵ Hospitalizációra 1647 esetben került sor: 31%-uk az 1–4 éves korosztályból került ki, 16%-uk az 5–9 évesek köréből, míg 15%-ot tettek ki a 20 évesnél idősebb személyek. A szövődmények pontos száma nehezen meghatározható, hiszen ezek nem jelentendő adatok. Gyakoriságuk általában 2–6%-ra tehető, de a pontos becslést akadályozza a különböző centrumok eltérő rutinja, akárcsak a vizsgálatok bizonyos definíciós nehézségei is.^{1,6}

A VÉDŐOLTÁS BEVEZETÉSÉNEK HATÁSA

Az USA-ban az egy dózisú rutin gyermekkori oltás bevezetését követően (1996) az incidencia tíz év alatt mintegy 90%-kal mérséklődött. Azonban kisebb járványok időnként még kialakultak, így 2006 óta kétoltásos séma van érvényben⁷ (az első dózis 12–15 hónapos korban, a második 4–6 éves életkor között alkalmazva).

Azon államokban, amelyek adatokat jelentettek, a 2005–2006-os incidenciához képest 2013–2014-re további 84,6%-os mérséklődést észleltek (2. ábra).³ Az oltásbeadás intervalluma tekintetében kontinensünkön mind a rövid (két dózis a 2. életévben), mind a hosszú oltási séma (2. életévben, illetve 3–6 éves kor között) megtalálható.¹ Tajvani megfigyelések szerint, amennyiben a védőoltás bevezetése gyorsan magas átoltottságot eredményez, az áttöréses bárányhimlő esetek száma jóval a korábban észlelt gyakoriság alá kerülhet.⁸

Magyarországon a 2013–2018 közötti időszakban az Oka/RIT, illetve az Oka/Merck vakcinák felhasználásával mintegy 353 000 védőoltás került beadásra (IMS-adatok, 2019). Hazai modellszámítás alapján az Oka/Merck vakcina hosszú oltási sémájával érhető el a legjobb költséghatékonyság.⁹

Mindezzel összhangban az Európai Járványügyi Hatóság, az ECDC 2015. évi varicella-ajánlása az Oka/Merck és az Oka/RIT vakcinákkal kapcsolatban leszögezi, hogy a monovalens vagy kombinált varicella-vakcinák immunogének, hatékonyak és megfelelő biztonságossági profillal rendelkeznek. A kétadagos séma magasabb szerokonverziós rátát és hatékonyságot eredményez, mint egyetlen adag alkalmazása.¹

A VÉDELEM TARTÓSSÁGA

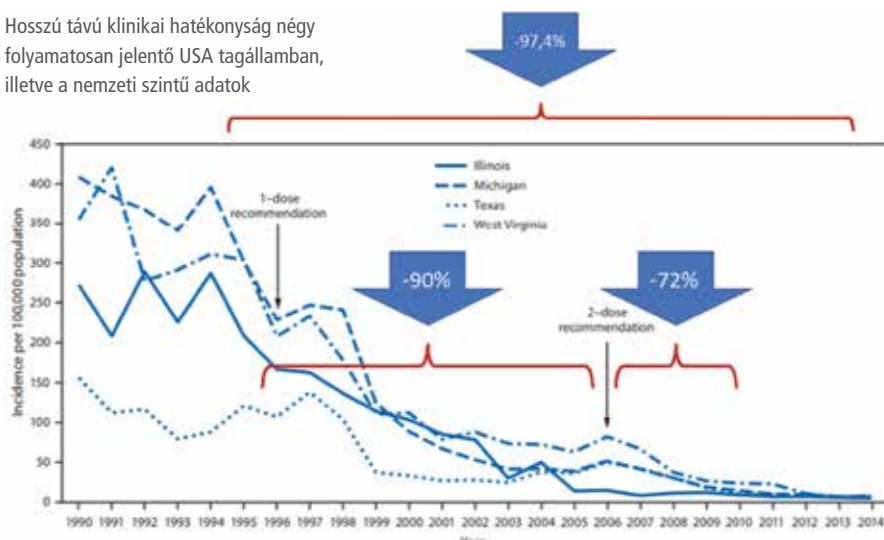
A két, nálunk is forgalomban levő varicella-vakcináról – mint az attenuált oltóanyagokról általában – elmondható, hogy hosszú távú védelmet nyújtanak. Az Oka/Merck védőoltás USA-beli 1996-os bevezetésekor már elindultak a hosszú távú hatékonyságra és a védelem tartóságára irányuló adatgyűjtések. Számos vizsgálat is jelezte, hogy az évek teltével az ellenanyagszintek gyakorlatilag változatlanok maradtak. A döntő szempont a klinikai válasz volt, ezt mutatja be pl. Kuter és munkatársai hosszú távú, randomizált követéses tanulmánya (3. ábra).¹⁰

A klinikai hatékonyság tekintetében végzett kutatások közül kiemelkedik Baxter és munkatársai felmérése, akik 1995–2009 között egy 14 éves prospektív vizsgálatot végeztek 7585

Rövidítések:

ALL – akut limfoid leukaemia
 DIC – disszeminált intravaszkuláris koaguláció
 HIV – humán immundeficiencia vírus
 HZ – herpes zoster
 ITP – immuntrombocytopeniás purpura
 MMRV – morbilli-mumps-rubeola-varicella vakcina
 MOF – sokszervi elégtelenség
 PCR – polimeráz láncreakció
 VZIG – varicella zoster immunoglobulin
 VZV – varicella zoster vírus

Hosszú távú klinikai hatékonyság négy folyamatosan jelentő USA tagállamban, illetve a nemzeti szintű adatok



USA centers for Disease Control and Prevention (CDC) által fenntartott hatósági járványügyi adatbázis, a National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) értékelése, 1990–1996 és 2005–2014 között 4 államban (a többi államból nem jelentettek varicella- esetet). A vizsgálat célja a varicella elleni oltás 1 és 2 oltásos séma szerinti adagolása kapcsán a varicella- esetek incidenciájának, ezáltal az oltási program hatékonyságának elemzése.

Lopez AS, Zhang J, Marin M. *Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program – United States, 2005–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:902–905.*

2. ÁBRA A varicella incidenciájának alakulása 1990–2014 között azokban az államokban (Illinois, Michigan, Texas, Nyugat-Virginia), amelyek jelentettek az amerikai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) felé az oltás bevezetését megelőző 1990-es évtől a kétoltásos sémát alkalmazó 2014-es évig (100 000 főre vetítve)

gyermek bevonásával. Az egy dózisban részesült gyermekek követése 14 éves korukig történt (>97% végig részt vett a programban). Az oltási rend változása alapján 2006–2009 között a gyermekek 37%-a (2826 fő) második dózist is kapott.¹¹ A bevont családoknál 6 havonta interjúra került sor, 14 éven át követve a varicella (szülői jelzés alapján) és az övsömör (orvosi vizsgálat alapján) esetleges kialakulását. Az előfordulásokat a léziók száma alapján enyhe (<50), közepes (51–300) és súlyos (>300) lefolyású csoportokra osztották. A vizsgált 14 év során a védelem nem csökkent, ami más adatokkal is összevág. Emellett az övsömör gyakorisága is alacsonyabbnak bizonyult annál, mint amit a nem oltott gyermekeknél tapasztaltak.

SZÖVŐDMÉNYEK

A bárányhimlő szövődményei leginkább a bőrhöz, az idegrendszerhez, valamint a légutakhoz köthetők. A bőrszövődmények jellegzetesen a kiütések megjelenését

követő kéthetes időszakban fordulnak leginkább elő, leggyakrabban a *Streptococcus pyogenes* vagy a *Staphylococcus aureus* a kórokozó. Leginkább ótvar (impetigo), furunkulus, kötőszöveti gyulladás (cel-

| A két, nálunk is forgalomban levő varicella-vakcináról – mint az attenuált oltóanyagokról általában – elmondható, hogy hosszú távú védelmet nyújtanak.

lulitis) vagy orbánc alakulhat ki, de ritkán akár toxikus sokk szindróma, vagy nekrotizáló fasciitis is kifejlődhet. A varicella haemorrhagiás tüneteket is okozhat.

16 éves vagy annál fiatalabb gyermekeket érintő idegrendszeri szövődményekről Németországban 2,4/100 000

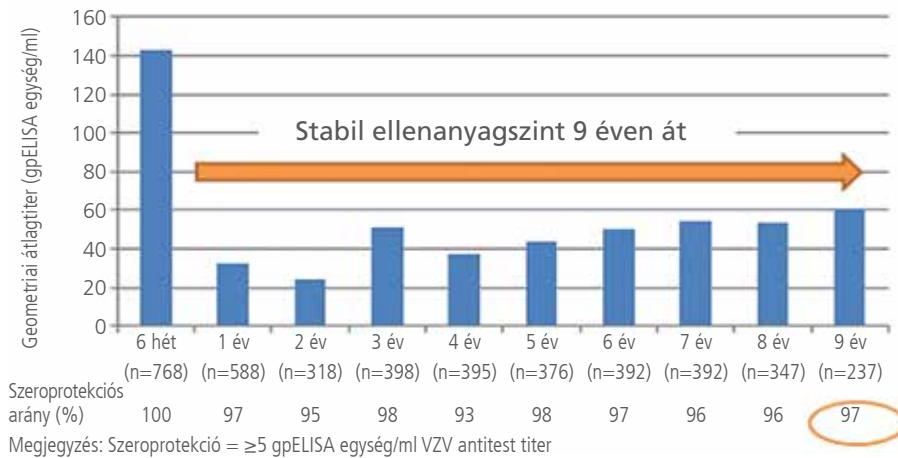
esetben számoltak be.¹² Ez azt jelenti, hogy az akut cerebelláris ataxia 1:4000, az encephalitis 1:50 000 gyakorisággal alakul ki – elsősorban 5 éves kor alatt vagy 20 éves életkor felett,¹³ vagyis a varicella miatt kórházba került gyermekek 4–61%-ánál jelentkeznek idegrendszeri eltérések.¹ A neurológiai tünetek általában a kiütés megjelenését követő 2–6. napon kezdődnek, de akár az inkubációs időszakban vagy a kiütések elmúltával is felléphetnek. A javulás jellegzetesen gyors – 2–3 napon belüli – és általában teljes. A Reye-szindróma – amióta varicella- esetekben nem alkalmazzuk a szalicilátokat – igen ritkává vált.

A varicella pneumonia a felnőttkori varicella nem ritka szövődménye – a prevakcinációs korban a hospitalizáció egyik fő okát jelentette. Általában az első kiütések megjelenése után 1–6 nappal alakul ki. A tünetek széles skálájával jellemezhető, a tünetmentességtől a különböző fokú köhögésen át a nehézlégzésig, szapora légzésig, magas lázig, vagy akár a mellhártyagyulladásra utaló fájdalomig, cianózisig, véres köpetig. Az egyébként egészséges varicellás felnőtteknél a mellkas röntgenvizsgálata 2,6–16,3%-ban jelez pneumonitist.¹⁴ A kórházi esetek 3–22%-ában lép fel légúti komplikáció.¹

VESZÉLYEZTETETT CSOPORTOK

Súlyos komplikációk szempontjából fokozott kockázatúak a rosszindulatú betegségekben szenvedők, a sejtes immunitás veleszületett vagy szerzett zavaraival élők (pl. transzplantáltak, HIV-fertőzöttek), valamint a nagy dózisu kortikoszteroidkezelésben részesülők. E betegeknél nagyfokú viraemia jellemző, az új kiütések jelentkezése hosszabb ideig tarthat, és klinikailag jelentős belső szervi terjedéssel is számolni kell.

A kongenitális varicella szindrómára zoster-szerű hegek, végtag-hypoplasia, microcephalia, kortikális atrophia, görccsök, mentális retardáció, chorioretinitis, microphthalmia, cataracta, hydroureter, hydronephrosis, neurogén hólyag, nyelési diszfunkció, valamint aspirációs pneumonia jellemzőek. Ezek az újszülöttek általában alacsony súlyúak. Az USA-beli



3. ÁBRA Az Oka/Merck varicella-vakcináció során kialakult immunválasz perzisztenciája

prevakcinációs adatok alapján (44 eset évente) a várandósság során varicellán átesettek körében a 20. hétig számolhatunk a szindróma kialakulásával (<13 hét 0,4%, 13–20. hét: 2%, 20. hét után ritka). A kórisme elsősorban az anamnézis és a jellegzetes eltérések jelenléte alapján állítható fel, a laboratóriumi vizsgálatok közül a PCR vizsgálat, a köldökzsinórvér VZV-IgM, illetve tünetmentes gyermekeknél 12–18 hónapos korban perzisztáló pozitív IgG-titer-meghatározás jöhet szóba. Ugyancsak diagnosztikus értékű az első életévben posztnatális infekció hiányában kialakuló övsömör is. Terápiás tapasztalatok szerint elmondható, hogy VZIG alkalmazása befolyásolhatja az anyai fertőzés lefolyását, ám bizonytalan, hogy a magzati lefolyásra is hatással van-e.¹³

Perinatális varicella akkor alakulhat ki, ha az anyán a szülés előtti 5. és a szülést követő 2. nap közötti időszakban jelennek meg a kiütések. A transzplacentáris fertőződésre az anyai kiütések megjelenése előtt 1-2 nappal kerül sor, az anyai viraemián keresztül, ilyenkor a kiütések az újszülöttnél jellemzően az első hét végén, a második elején fejlődnek ki. A fertőzés súlyos, zsigeri érintettséggel, akár respirációs distressz szindrómával (RDS) is járhat, a halálozási arány antivirális kezelés nélkül 20% körüli.¹⁵ A nem védett várandósoknak el kell tehát kerülni a találkozást a bá-

rányhimlős és övsömörös betegekkel. Az expozíció után 72–96 órán belül megfontolandó a VZIG adása, amelynek elsődleges célja az anyai lefolyás enyhítése és a komplikációk csökkentése. VZIG adása az újszülötteknél is szóba jön (ahol az édesanyán a szülés körüli

A transzplacentáris fertőzés súlyos, zsigeri érintettséggel, akár respirációs distressz szindrómával is járhat, a halálozási arány antivirális kezelés nélkül 20% körüli.

–5 +2 napon kiütések jelentkeztek), illetve gyanús esetben 5–7 napig tartó iv. aciklovirkezelés indítandó.

A nem védett, fogamzóképes korú nem várandós nők aktív immunizálása javasolt.

A SÚLYOS KOMPLIKÁCIÓK GYAKORISÁGA

A mindennapi munkában fontos kérdés, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő súlyos komplikációk, illetve, hogy mennyiben áll fenn ezekre predisponáló tényező.

Az Egyesült Királyságban és Írországban 2002–2003 során 2309 gyermekorvost vontak be, hogy havonta történő jelentéssel segítsenek felmérni ezt a kérdést.⁶ A vizsgálatban 16 év alatti gyermekeket figyeltek meg, az aktív surveillance-be 12 előre definiált kórállapotot vontak be olyan esetekből, ahol a bárányhimlő vagy komplikációi kapcsán intenzív vagy szubintenzív ellátásra volt szükség. Ezeknek a feltételeknek 112 gyermek felelt meg. Mint kiderült, ez egy minimális becslés, hiszen az intézményenként eltérő kritériumok miatt nem mindenki került be a vizsgálatba. Így további 28 gyermek, akikről érkeztek adatok (cellulitis, tályog, osteomyelitis, ITP, stroke, orchitis, kórházi ellátást nem igénylő ataxia), kimaradt az értékelésből.

A 12 diagnózist tekintve (112 gyermek) az incidencia 0,82/100 000 gyermekévének bizonyult. A diagnózisokat a 4. ábra mutatja, de az esetek jelentős részében járulékos bakteriális infekcióval is számolni kellett.

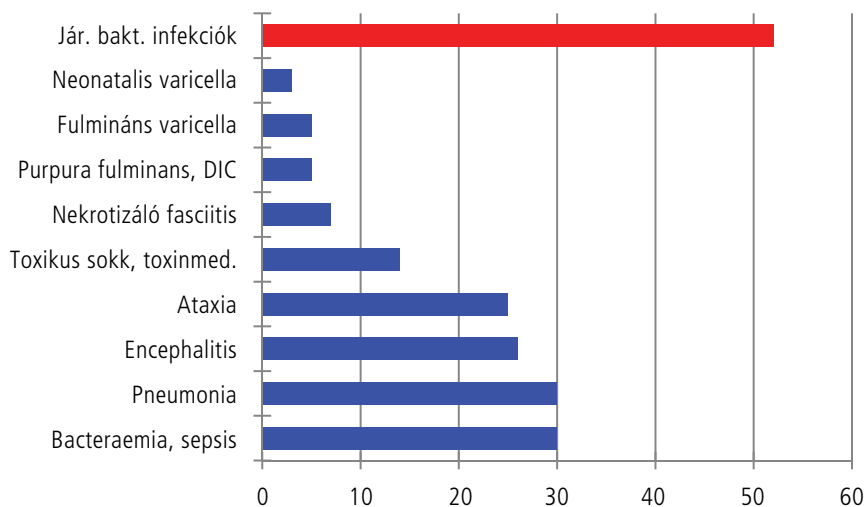
A komplikációk zömmel 3-4 éves kor előtt történő előfordulása arra hívja fel a figyelmet, hogy a védőoltás beadása a fiatalabb életkorban, egyéves kor környékén a legcélszerűbb.

ALAPBETEGSÉGEK

Az érintett gyermekek közül mindösszesen 18-an rendelkeztek alapbetegséggel, amiből 4 immundeficiencia (HIV, ALL, nephrosis, hyposplenía) volt, 14-nél egyéb, zömmel krónikus betegség vagy veleszületett anomália fordult elő. A számok alapján elmondható, hogy súlyos szövődményekkel ép immunitású gyermekek esetében is számolni kell.

A hospitalizáció hossza jellemzően 7 nap volt (1–68), emittáláskor 41 gyermeknél figyeltek meg ataxiát vagy hegeket.

Külön figyelmet érdemel a fatális kimenetel kérdése. Halálozás 2, 4, 5, 10 és 14 éves gyermekeknél fordult elő, valamint történt egy intrauterin halálozás is (második trimeszter végén). A klinikum pneumonia, bacteraemia, toxikus sokk szindróma, DIC, fulmináns varicella, MOF volt, egy-egy gyermek szenvedett HIV-fertőzésben, illetve cardiomyopathiában, 2-nél pedig cerebális paresis állt fenn.



4. ÁBRA Súlyos szövődmények megoszlása a kórisme alapján⁶

MI TÖRTÉNIK A HERPES ZOSTERREL (HZ)?

Az övsömör gyakoriságáról nem állnak rendelkezésre pontos gyermekkori adatok. Annyi mégis látszik, hogy közülük sok gyermek immunkárosodott. Oltott gyermekeknél mind a vad törzs, mind a vakcina törzs felelős lehet a kórkép kialakulásáért.¹⁶ Baxter és munkatársai már említett vizsgálatában az oltottnál az övsömör ritkább megjelenését írták le az oltatlanokban megfigyelhetővel összehasonlítva, a második oltás után egyetlen HZ-t sem észleltek.¹¹ Weinmann és munkatársai 2003–2014 között mintegy 6,37 millió 17 év alatti gyermek adatait elemezték e tekintetben. A gyermekek 50%-a részesült védőoltásban, és körükben a HZ gyakorisága 38/100 000 évről bizonyult, ami 78%-kal alacsonyabb az oltatlanok körében észlelt 170-es értéknél, ahogy azt az 5. ábra mutatja.¹⁷

A HZ felnőttkori kialakulásával kapcsolatosan az elmúlt évtizedben számos adat került napvilágra arról, hogy az övsömör kialakulása után bizonyos ideig szignifikánsan megemelkedik a stroke, s adott esetben a myocardialis infarktusz kockázata is.¹⁸ Ennek oka többféle: az érfalközeli vírusreplikáció – amely vasculitishez, következményes thrombosishoz és rupturához vezethet –, az ismételt szubklinikai reaktiváció

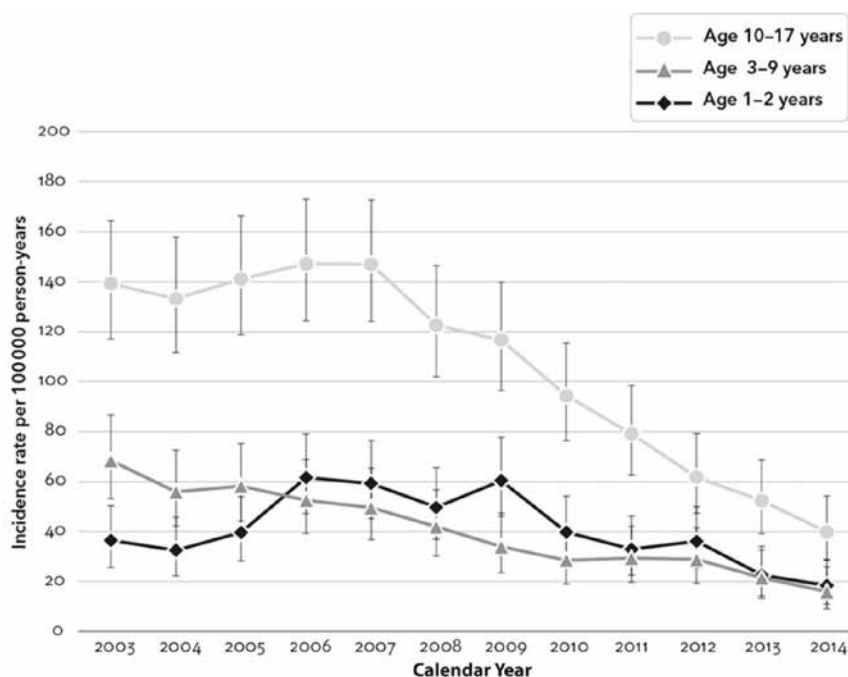
érfalhatása, a VZV transzaxonális centripetális irányú vándorlása, az emelkedett szimpatikus tónus, valamint az immunrendszer VZV-reaktiváció következtében megváltozó állapota.¹⁸ A stroke kockázata az első két hétben 2,36-szorosra, az első

hónapban 1,56, az első évet tekintve pedig 1,17-szorosra ugrik.¹⁹

BOOSTER EXOGÉN TALÁLKOZÁS NÉLKÜL?

A VZV-reaktiváció kontrollja a megfelelő T-sejtes immunitástól függ. Ez megmagyarázza az övsömör idősebb kori és immunproblémákhoz kötődő gyakoribb előfordulását, míg a fiataloknál zajló övsömör háttere nem egyértelmű. A védelem tartós fennmaradását jól magyarázza az exogén booster feltevése: azaz, hogy a bárányhimlőn átesett felnőttek beteg gyermekekkel történő későbbi találkozása fokozza a sejtes immunitást (emelve az anti-VZV-t), ezáltal csökkentve a zoster kockázatát. Az eredetileg Hope-Simpson által az 1960-as években leírt, majd széles körben elfogadott hipotézist több epidemiológiai kutatás is alátámasztja, jelezve, hogy az ismétlődő családi vagy munkahelyi kontaktus mérsékli a HZ kockázatát.²⁰

Fontos kérdés tehát a védőoltási programok bevezetésének hatása e booster jelenségre, azaz elméletileg elképzelhető az is, hogy az ismételt kontaktus hiánya növelheti a zoster kockázatát.



5. ÁBRA HZ-incidencia 0–17 éves oltott, illetve oltatlan gyermekek körében az Amerikai Egyesült Államokban 2003–2014 között (a Vaccine Safety Datalink adatai alapján)

Létezik egy másik – az endogén booster – elmélet is, amely szerint az anti-VZV-immunitást a VZV aszimptomatikus endogén reaktivációja tartja fenn. Ez esetben a védőoltás nem emelné a HZ előfordulását, hanem éppen fordítva, csökkentené azt.

Franciaországban kiterjedt, nemzeti, multicentrikus vizsgálatot végeztek annak megfigyelésére, hogy az exogén booster hiánya milyen hatással van a HZ előfordulására. A vizsgálathoz 40 kolostorból választottak ki olyan szerzeteseket és apácákat, akik elmélkedő életmódjuknak köszönhetően nem találkozhattak exogén boosterrel. A körükben (920 fő, átlagéletkor 64,2 év) végzett adatgyűjtés eredményeit hasonlították össze az életkor és nem specifikus átlag populációs adatokkal (1533, átlagéletkor 64,9 év). A vizsgálatban nem sikerült kimutatni a nagyobb HZ frekvenciát vagy a korábbi jelentkezést a kolostorokban élőkénél (16,2% vs. 15,1%, illetve 54,8 vs. 48,6 év életkor) azok körében, ahol nem volt VZV-kontaktus.²¹ A magas VZV-expozícióban részesülők körében alacsonyabb a HZ-kockázat, de ez fordítva már nem igaz.

A BÁRÁNYHIMLŐ MEGJELENÉSE AZ OLTÁS UTÁNI NAPOKBAN

Fontos tudni, hogy a védőoltás beadását követően – leginkább a 8–21. napon – 6–10 darab enyhe, vakcinához kötött varicella-szerű kiütés alakulhat ki (mintegy 1–5%-nál). Az oltottnál 42 napon túl kialakuló „áttöréssel járó bárányhimlőért” a vad törzssel való találkozás felelős.¹³ Általában igen enyhe, rendszerint 50 erupciónál is kevesebbel jelentkezik, amelyek jobbára makulopapuláris vagy ritkábban hólyagos megjelenésűek. Legtöbbször hiányoznak az általános tünetek is, azonban az esetek mintegy 25–30%-a az oltatlanokéhoz hasonló lefolyású. Fertőzőképessége alacsonyabb, mint az oltatlan közösségekben, azonban összefügg a kiütések számával (50 kiütés alatt mintegy 1/3-dal alacsonyabb, 50 feletti kiütésszámnál már azonos a vad típusával). Ez a jelenség volt a döntő oka a kétoltásos sémára való váltásnak hazánkban (2009-ben), aminek köszönhetően az áttöréssel járó bárányhimlő gyakorlatilag megszűnt.

CATCH-UP VAKCINÁCIÓ

A védőoltás bevezetése után nem szabad megfeledkeznünk az idősebb korosztályokról sem. A CDC a kérdésnek nyomtatékot adva a betegségen át nem esett és oltatlan gyermekeknek két adag beadását javasolja azzal a megszorítással, hogy a kombinált oltóanyag (MMRV) adásának maximális javasolt életkora 12 év.²²

ÖSSZEFOGLALÁS

A bárányhimlő következtében kialakuló súlyos komplikációkkal, ritkán fatális kimenettel még gazdag országokban is számolnunk kell, ahol ugyan elérhetőek a hatékony vakcinák, de az oltás nem univerzális. Ráadásul a legnagyobb számú komplikáció – beleértve a halálos kimenetelt is – egyébként egészséges gyermekeknek alakul ki, ami általános immunizáció segítségével jó eséllyel megelőzhető. A hazánkban forgalomban lévő Oka/Merck, illetve Oka/RIT vakcinák esetében a kétoltásos séma mind a súlyos, mind az enyhe lefolyású bárányhimlő esetén hatékony, így a következő évek során hazánkban is – az oltást bevezető más országokhoz hasonlóan – e komplikációk eltűnésére számíthatunk. Mindemellett külön figyelmet kell szentelnünk a védőoltásból életkoruk miatt kimaradó gyermekek védelmének is.

A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom:

1. ECDC Guidance, Varicella vaccination in the European Union. ECDC GUIDANCE, Varicella vaccination in the European Union, 2015 (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>).
2. Nardone A, de Ory F, Carton M, et al. The comparative seroepidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007;25(45):7866–7872.
3. Lopez AS, Zhang J, Marin M. Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program — United States, 2005–2014. *CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2016;65(34):902–905.

4. A hazai járványügyi helyzet általános jellemzése. *Epinfo* 51-52.szám. <http://www.oek.hu/oek.web?nid=41&pid=17&to=,839&lang=hun>
5. Varicella surveillance report, 2010; EUVAC.net http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella_report_2010_euvacnet.pdf
6. Cameron JC, Allan G, Johnston F et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007;92:1062–1066.
7. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0-18 Years. United States, 2007. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5551a7.htm>
8. Cheng HY, Chang LY, Lu CY et al. Epidemiology of Breakthrough Varicella after the Implementation of a Universal Varicella Vaccination Program in Taiwan, 2004–2014. *www.nature.com/scientificreports* 2018; 8:17192.
9. Dozsa C, Meszner Z, Pátri LP, et al. The Costs and Benefits of Varicella Vaccination in Hungary. Poster presented at the World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Disease (WSPID): 10th Conference; Shenzhen, China, 2-5 December, 2017.
10. Kuter B, Matthews H, Shinefield H et al. Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 ;23(2):132–127.
11. Baxter R, Ray P, Tran TN et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1389–1396.
12. Rack AL, Grote V, Streng A et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):40–48.
13. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th Edition, Robert Kliegman Bonita Stanton Joseph St. Geme Nina Schor Elsevier 2015 Varicella Zoster p. 1579–1586.
14. Mohsen AH, McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur Respir J*. 2003;21:886–891.
15. Sauerbei A, Wutzler P. State of Art Neonatal Varicella. *Journal of Perinatology*. 2001;21:545–549.
16. Guffey DJ, Koch SB, Bomar L, et al. Herpes zoster following varicella vaccination in children. *Cutis*. 2017;99(3):207–211.
17. Weinmann SH, Naleway AL, Koppolu P, et al. Incidence of Herpes Zoster Among Children: 2003–2014. *Pediatrics*. Vol 144, number 1, July 20, 2–9.
18. Kim MC, Yun SC, Lee HB, et al. Herpes Zoster Increases the Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *J Am Coll*. 2017;70(2): 295–296.
19. Liu X, Guan Y, Hou L, et al. The Short- and Long-Term Risk of Stroke after Herpes Zoster: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165203.
20. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9–20.
21. Gaillat J, Gajdos VO, Malvy D, et al. Does Monastic Life Predispose to the Risk of Saint Anthony's Fire (Herpes Zoster)? *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(5):405–410.
22. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years and younger, United States, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>