

# Herpes zoster e medicina generale: l'esperienza dei medici del gruppo Netaudit

**Herpes zoster in general medicine: experience of the Italian group Netaudit**

Francesco Del Zotti<sup>1</sup>, Lorenzo Guglielmetti<sup>2</sup>, Michela Conti<sup>2</sup>,  
Romina Valentini<sup>2</sup>, Angelo Cazzadori<sup>2</sup>, Ercole Concia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Netaudit, Verona, Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Patologia, Sezione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", Verona, Italy

## INTRODUZIONE

Il virus Varicella-Zoster (VZV) è un virus a DNA appartenente alla famiglia degli Herpes virus; l'infezione primaria (varicella) è localizzata a livello cutaneo ed è usualmente ad evoluzione benigna, soprattutto nei bambini. Successivamente il virus risale lungo i nervi sensitivi fino ai gangli nervosi dove stabilisce un'infezione latente. La riattivazione, che può avvenire a distanza di anni dall'infezione, è caratterizzata da un *rash* vescicolare doloroso a distribuzione dermatomera (zoster) e può esitare nella persistenza di dolore neuropatico cronico invalidante (nevralgia post-erpetica). Si ritiene che il virus sia mantenuto nella forma latente dalla specifica immunità cellulo-mediata; di conseguenza, condizioni di immunodepressione congenita o acquisita aumentano il rischio di essere affetti da Herpes zoster (HZ) [1, 2]. Il rischio stimato di sviluppare lo zoster durante la vita è del 10-30%, con incidenza in marcato aumento al crescere dell'età fino a raggiungere il 50% dei soggetti che raggiungono gli 85 anni [3, 4]. Allo stesso modo, è stata evidenziata un'aumentata incidenza di casi di nevralgia post-erpetica in relazione all'invecchiamento [5]. Questi dati possono essere spiegati sia dal generale scadimento delle difese immunitarie nei soggetti anziani che dalla perdita dell'immunità specifica per VZV con il passare degli anni dall'esposizione al virus. È stato infatti dimostrato come venire ripetutamente a contatto con soggetti affetti da varicella comporti una riduzione del rischio di manifestare lo zoster [6]. La terapia antivirale con analoghi nucleosidici (aciclovir, famciclovir, valaciclovir e brivudina)

inibisce la replicazione di VZV, riducendo la durata della trasmissione virale, l'estensione del *rash* cutaneo, la gravità e la durata del dolore acuto [7, 8]. L'efficacia del trattamento con farmaci antivirali nella prevenzione della nevralgia post-erpetica, per quanto sia stata riscontrata in alcuni studi randomizzati-controllati, non è ancora supportata da un numero sufficiente di evidenze [9, 10]. La maggior parte delle linee guida internazionali concernenti il trattamento dello zoster concorda comunque sull'importanza di un inizio precoce nella somministrazione della terapia, che andrebbe cominciata non appena possibile e comunque entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi [11-14]. In base ad una meta-analisi del 2004 che ha valutato i dati di 17 studi europei e americani, l'incidenza di herpes zoster nella popolazione generale varia da 1,2 a 4,8 casi/1.000 persone/anno [3]. I dati riguardanti la situazione italiana sono scarsi, soprattutto perché nel nostro Paese l'herpes zoster non è sottoposto a notifica obbligatoria; i casi totali sono stimati intorno a circa 200.000/anno in soggetti di età superiore a 15 anni [15]. Solo due studi hanno stimato l'incidenza di HZ in Italia, con risultati notevolmente discordanti (4,14 contro 1,74 casi/1000 abitanti con età superiore a 14 anni) [15, 16]. Considerata la carenza di dati epidemiologici nazionali, il principale obiettivo di questo studio è stato valutare l'incidenza di herpes zoster in relazione alle caratteristiche della popolazione analizzata. Obiettivo secondario dello studio è stato quello di verificare le modalità e i livelli di prescrizione dei farmaci antivirali da parte dei medici di medicina generale (MMG) reclutati. In partico-

lare, è stato analizzato il ritardo diagnostico-terapeutico rispetto all'insorgenza dei sintomi di HZ e la scelta del farmaco utilizzato.

## ■ PAZIENTI E METODI

Questo studio osservazionale prospettico è stato condotto in un periodo di tempo complessivo di 12 mesi, compreso tra l'1 ottobre 2007 e il 30 settembre 2008, da un gruppo di 41 MMG appartenenti alla lista telematica Netaudit ([www.netaudit.org](http://www.netaudit.org)) e operanti in Italia (55% al nord; 25% al centro; 20% al sud). La scelta di far condurre lo studio ai MMG ha permesso di delineare con buona approssimazione l'impatto della patologia sulla popolazione generale nel periodo in esame: è infatti noto il numero dei pazienti registrati per ogni medico e, alla luce della gratuità della prestazione in Italia, si presuppone che la maggior parte dei soggetti che abbiano sviluppato un episodio di HZ si sia recato dal proprio medico curante.

Ad ognuno dei medici arruolati nello studio è stata proposta una scheda web da compilare per ogni caso di HZ afferente al proprio ambulatorio. La prima parte della scheda comprende i dati riguardanti l'età, il sesso, il grado di scolarità e la segnalazione di eventuali comorbidità del paziente, il tempo trascorso dall'inizio dei sintomi alla diagnosi di HZ, il medico che ha effettuato la diagnosi e la distribuzione somatica della patologia. Nella seconda sezione si segnala il tipo di terapia somministrata (cortisonica e/o antivirale), e il relativo ritardo di prescrizione. Sono stati inclusi nello studio sia casi di HZ diagnosticati con criteri esclusivamente clinici che casi confermati sierologicamente. La definizione di un caso clinico prevede la presenza della caratteristica eruzione vescicolare associata alla presenza di dolore neuropatico, mentre nel caso di diagnosi sierologica la malattia viene definita dalla positività degli anticorpi IgM per VZV. L'incidenza annuale di HZ è stata successivamente calcolata riportando il numero totale di pazienti recatisi per un episodio di HZ presso gli ambulatori dei MMG partecipanti allo studio nel periodo in esame al numero totale dei pazienti seguiti dallo stesso gruppo di medici, valutato all'inizio del periodo di analisi (incidenza cumulativa).

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il programma Statsdirect (StatsDirect statistical software. <http://www.statsdirect.com>. England: StatsDirect Ltd. 2008).

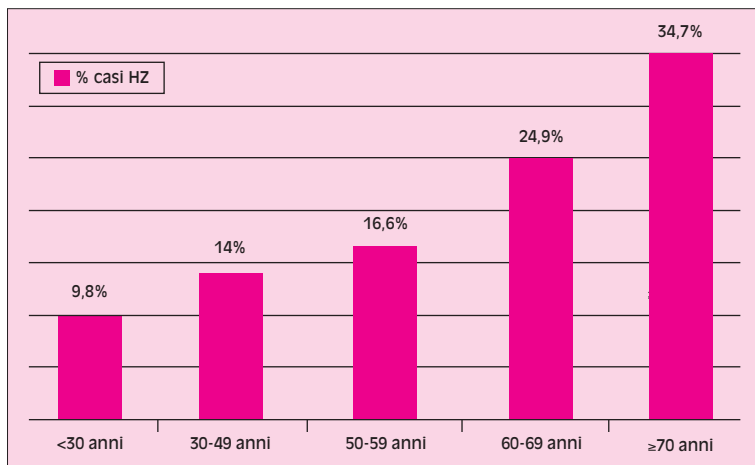
## ■ RISULTATI

Durante il periodo in studio sono stati segnalati 193 casi di HZ: la grande maggioranza (98,4%) è stata diagnosticata in base a criteri esclusivamente clinici, mentre in 3 casi (1,6%) è stata anche evidenziata la positività della sierologia per VZV. I quarantuno medici di medicina generale partecipanti alla raccolta dati sono responsabili di un totale di 51.508 pazienti, con una media di 1356,3 pazienti e 4,7 casi di HZ per ogni medico; da questi dati è stato possibile calcolare un'incidenza cumulativa annuale della patologia erpetica pari a 3,75 casi per 1000 abitanti/anno (Intervallo di Confidenza (IC) del 95%: 3,22-4,29 per 1.000). La Tabella 1 evidenzia le principali caratteristiche del campione in esame: le donne sono risultate preponderanti con 117 casi (60,6%). L'età media compless-

**Tabella 1** - Caratteristiche della popolazione considerata.

<i>Variabile</i>	<i>n = 193</i>
Età in anni, media (DS)	60,4 (19,8)
Genere femminile, n (%)	117 (60,6)
<b>Modalità della diagnosi</b>	<b>n (%)</b>
Esclusivamente clinica	190 (98,4)
Sierologica	3 (1,6)
<b>Tratto anatomico interessato</b>	<b>n (%)</b>
Toracico	101 (52,3)
Lombare	38 (19,7)
Oftalmico	19 (9,9)
Altro	35 (18,1)
<b>Distribuzione</b>	<b>n (%)</b>
Mono-metamerica	168 (87)
Multi-metamerica	25 (13)
<b>Comorbidità</b>	<b>n (%)</b>
Diabete mellito	25 (13)
Emopatie	4 (2)
Neoplasie	11 (5,7)
Patologie immunosoppressive	7 (3,6)
Altro*	42 (21,8)
Nessuna	104 (53,9)

\*Le altre patologie considerate includevano scompenso cardiaco, IRC, BPCO e cirrosi epatica.



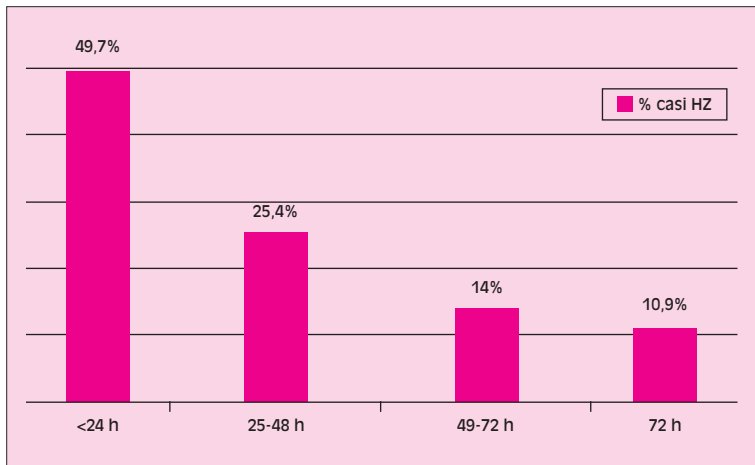
**Figura 1** - Divisione per gruppi di età dei casi di HZ.

siva dei pazienti reclutati nello studio è di 60,4 anni (Deviazione Standard (DS):  $\pm 19,8$  anni), senza differenze statisticamente significative tra le medie dei pazienti di sesso maschile (60,63 anni) e femminile (60,26 anni). Suddividendo i casi di HZ nei vari gruppi di età si è evidenziato come la maggior parte degli episodi si siano verificati in pazienti con più di 60 anni (59,6%), con una graduale riduzione dei casi nei pazienti più giovani (Figura 1). I soggetti in esame presentavano nel 46,1% dei casi una o più comorbidità di rilievo, in particolare diabete mellito (13%) e tumori solidi in atto (5,7%); la presenza di comorbidità è risultata associata ad un'età più avanzata in modo statisticamente significativo ( $p < 0,005$ ). L'eruzione erpetica ha colpito principalmente i segmenti anatomici corrispondenti ai segmenti spinali toracici (52,3%) e lombari (19,7%), con una distribuzione tipicamente mono-metamerica (87%). Si segnala come i soggetti affetti da malattia disseminata a distribuzione multi-metamerica appartengano ad un gruppo con un'età media superiore (65,48 *vs.* 59,65 anni) ed una maggior incidenza di comorbidità (56% *vs.* 44,6%) rispetto ai pazienti con malattia mono-metamerica, sebbene entrambe queste caratteristiche non abbiano raggiunto una validità statistica. Come mostrato dalla Tabella 2, la diagnosi di HZ è stata inizialmente ipotizzata da un operatore sanitario nella maggior parte dei casi (57,5%); meno frequentemente il primo a sospettare la patologia è stato un familiare/conoscente (16,6%) o il paziente stesso (15,5%). Il primo medico a visitare i pazienti in seguito al manifestarsi del quadro clinico è stato il medico di medicina generale nell'81% dei casi, il medico del Pronto Soccorso nel 5% dei casi o un altro operatore sani-

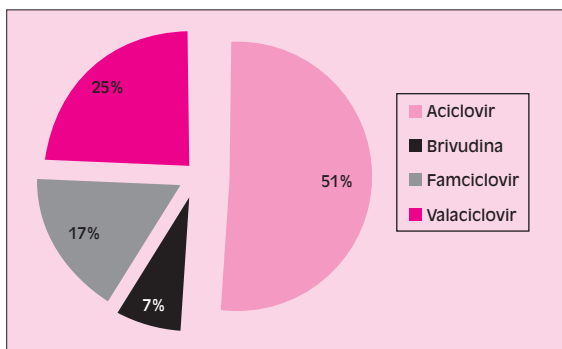
tario (ad esempio dermatologi ed oculisti) nel restante 14%. Il ritardo medio dalla comparsa dei primi sintomi alla diagnosi è stato di 49,07 ore (IC del 95%: 42,17-55,96 ore), con un ritardo massimo di quasi 20 giorni. La terapia antivirale è stata successivamente iniziata nel 91,2% dei casi, mentre farmaci appartenenti alla famiglia dei corticosteroidi sono stati utilizzati solo nel 4,1% dei pazienti. Un'adeguata terapia antivirale è stata iniziata in media dopo 39,57 ore dalla comparsa dei sintomi (IC del 95%: 34,55-44,6 ore); come evidenziato dall'istogramma in Figura 2, la somministrazione dei farmaci è avvenuta nella maggior parte dei casi (75,1%) entro 48 ore e solo nel 10,9% dei pazienti sono state superate 72 ore. I pazienti trattati con ritardo maggiore di 72 ore presentavano caratteristiche sovrapponibili al resto dei soggetti se confron-

**Tabella 2** - Modalità di diagnosi e terapia dei casi analizzati.

Diagnosi sospettata da:	n (%)
Il paziente stesso	30 (15,5)
Operatore sanitario	111 (57,5)
Familiare o conoscente	32 (16,6)
Altro	20 (10,4)
Ritardo diagnostico in ore, media (DS)	49,1 (48,9)
Effettuata terapia antivirale, n (%)	176 (91,2)
Effettuata terapia con corticosteroidi, n (%)	8 (4,1)
Ritardo inizio terapia in ore, media (DS)	39,6 (35,6)



**Figura 2** - Tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi all'inizio della terapia antivirale.



**Figura 3** - Farmaci antivirali prescritti dai MMG aderenti al nostro studio.

tati per età, sesso e comorbidità; è invece da sottolineare come oltre il 90% di questi pazienti avesse un titolo di studio non superiore alla licenza media inferiore, con 2 soli soggetti diplomati alle scuole superiori e nessun laureato. Valutando in tutti i pazienti il livello di scolarità, quantificato nel nostro studio con un punteggio crescente da 1 (licenza media inferiore) a 3 (laurea universitaria), abbiamo infatti riscontrato una correlazione inversa statisticamente significativa ( $r: -0,336$ ; IC del 95%:  $-0,47 - -0,19$ ;  $p < 0,0001$ ) tra titolo di studio e ritardo nell'inizio della terapia antivirale. Il farmaco più utilizzato è stato aciclovir (51% dei casi totali), seguito da valaciclovir (24%) e famciclovir (17%), mentre brivudina è stata prescritta in un numero meno rilevante di casi (7%) (Figura 3).

## ■ DISCUSSIONE

I risultati di questo studio hanno evidenziato un'incidenza stimata annuale di HZ di

3,75/1000 abitanti. Tale valore è sostanzialmente sovrapponibile a quanto riportato in uno studio retrospettivo italiano effettuato nel 1996 (4,14 casi/1000 abitanti con età superiore a 14 anni) che valutava le diagnosi di HZ formulate da un gruppo di 71 MMG e 27 dermatologi a livello nazionale [15]. Un lavoro successivo ha analizzato in modo prospettico un gruppo di 24 MMG operanti in Piemonte, rilevando un'incidenza di HZ di minore entità (1,74/1000 abitanti nei soggetti con almeno 15 anni) [16]. È importante segnalare come tutti gli studi epidemiologici italiani riguardanti la patologia erpetica, incluso il nostro, siano basati su un solo anno di osservazione e possano pertanto presentare delle fisiologiche oscillazioni dei valori di incidenza. Il già citato lavoro di Thomas et al. del 2004 ha riportato i valori di incidenza di HZ presenti nella letteratura mondiale, osservando una variabilità da 1,2 a 4,8 casi annuali/1000 abitanti [3]. Dati più recenti confermano sostanzialmente questa affermazione: negli Stati Uniti, uno studio retrospettivo effettuato valutando i registri medici dal 1996 al 2005 ha riscontrato un'incidenza media di HZ di 3,6/1000 abitanti con più di 22 anni (17). Yih et al. hanno stimato un'incidenza media di 4,32/1000 abitanti nel periodo 1998-2003, sostanzialmente sovrapponibile con quanto segnalato da Mullooly e colleghi negli anni 1997-2002 (4,36 casi/1000 abitanti) [18, 19]. È da sottolineare come tutti questi lavori americani abbiano evidenziato un significativo incremento dei casi annuali di HZ nel periodo analizzato, attribuito in parte alla diffusione della vaccinazione per VZV che aumenterebbe la suscettibilità della popolazione adulta a sviluppare HZ riducendo l'ipotizzato effetto protettivo dell'esposizione alla varicella [6].

Anche dati europei sembrano confermare i nostri risultati: due recenti studi retrospettivi effettuati nel Regno Unito hanno analizzato ampi campioni di popolazione per alcuni anni evidenziando valori di incidenza annuale media di HZ pari rispettivamente a 5,23 casi/1000 abitanti con più di 50 anni e a 3,95 casi/1000 abitanti, senza evidenti oscillazioni nel periodo analizzato [20, 21].

Gli ultimi dati epidemiologici riguardanti la situazione in Olanda e Spagna sono basati sulle segnalazioni di gruppi di MMG e riportano rispettivamente un'incidenza annuale di 3,2 e 2,5 - 4,1 casi/1000 abitanti [22-25].

L'età media dei pazienti colpiti da HZ nel nostro studio è elevata (60,4 anni), leggermente superiore a quanto riportato in due precedenti ricerche svolte in Italia (56 anni) e in Francia (57 anni) [26, 27]. In maniera comparabile a quanto riscontrato nella nostra casistica, inoltre, studi in Spagna e negli Stati Uniti hanno riportato come almeno metà dei pazienti affetti da HZ avesse un'età superiore a 60 anni e più di due terzi avesse superato i 50 anni [24, 28, 17, 29].

Analizzando i dati della popolazione interessata dal nostro studio, risalta come la maggior parte dei casi di HZ (>60%) si sia verificata in pazienti di sesso femminile; si tratta di un riscontro confermato dalla maggior parte degli studi, sia europei che americani, e dalla meta-analisi di Thomas et al. [3, 22, 23, 25, 27, 30]. In particolare, lo studio di Opstelten et al. ha evidenziato un'incidenza di HZ aumentata nelle donne tra 25 e 64 anni [22]. Il dato di una maggiore suscettibilità a sviluppare HZ legata alla differenza di sesso è di interpretazione non univoca; un'incidenza maggiore nelle donne è particolarmente inattesa in quanto il contatto con soggetti affetti da varicella viene considerato protettivo e le donne sono maggiormente a contatto con i bambini rispetto agli uomini. È probabile che altri fattori sconosciuti siano alla base di questa predisposizione, confermata peraltro da dati epidemiologici riguardanti l'infezione da herpes simplex [30].

Un altro noto elemento predisponente alla riattivazione del VZV è la presenza di patologie immunosoppressive, rappresentate sia da neoplasie che da altre condizioni o trattamenti che interferiscono con la corretta funzionalità del sistema immunitario. Nel nostro studio, l'11,3% del totale dei pazienti affetti da HZ presentava una delle seguenti patologie: tumori solidi (5,7%), emopatie (2%) o altre condizioni immunosoppressive come l'infezione da HIV e i defi-

cit immunitari congeniti (3,6%). Uno studio americano riguardante gli anni 1990-92 ha riscontrato la presenza di un tumore nel 6% e di infezione da HIV nel 5% del totale dei pazienti con HZ [31].

Questo dato è sostanzialmente confermato dai dati raccolti negli Stati Uniti da Ragozzino et al (8,3% di pazienti immunocompromessi) e dal gruppo di Yawn (8%), oltre che in altri studi italiani (6,5%) e spagnoli (11,5%) [32, 17, 16, 24]. La popolazione identificata come a rischio di sviluppare HZ risulta quindi una minoranza del totale dei casi; la situazione cambia sostanzialmente se si prendono in considerazione anche altre comorbidità tra le quali diabete mellito, scompenso cardiaco, BPCO ed epato/nefropatie croniche. Nel nostro studio, oltre il 46% dei pazienti presentavano almeno una di queste patologie, in particolare diabete mellito nel 13% dei casi; si tratta di un'osservazione già riportata in letteratura che supporta l'ipotesi di effettuare un intervento di prevenzione vaccinale nei soggetti anziani affetti da significative comorbidità [24, 33].

Per quanto riguarda il trattamento sistematico degli episodi di HZ, i MMG che hanno collaborato al nostro studio sono risultati aderenti alle linee guida nazionali e internazionali. Una terapia antivirale è stata infatti prescritta nel 91,2% dei pazienti, percentuale paragonabile a quanto registrato in Piemonte (95,6%) e in Emilia Romagna (90,3%); l'atteggiamento terapeutico è risultato simile anche in Spagna (91,5% di casi HZ trattati) e Francia (82%), mentre in uno studio olandese solo il 22,5% dei pazienti è stato trattato in seguito alla diagnosi di HZ [16, 26, 24, 27, 34]. I motivi di questa sorprendente differenza non sono del tutto chiari e vanno probabilmente ricercati in un'insufficiente attenzione alla prevenzione delle complicanze dello zoster, in particolare nei soggetti con fattori di rischio. A tale proposito, va sottolineato come i pazienti non trattati nel nostro studio fossero tutti affetti da forme somatiche mono-metameriche, ad eccezione di un caso di HZ oftalmico; 13 pazienti su 17 non erano inoltre interessati da alcuna patologia concomitante, mentre i restanti 4 erano portatori di comorbidità non direttamente legate ad immunodepressione.

Anche il dato sulla tempistica dell'inizio della terapia antivirale, importante per valutare l'efficacia del trattamento, può essere considerato soddisfacente; la somministrazione dei farmaci è infatti avvenuta nel 75,1% dei casi entro 48 ore e nell'89,1% entro 72 ore dall'esordio sintoma-

tologico, con una mediana di 30 ore rispetto alle 96 ore riportate nello studio di Cuenca et al. [24]. È inoltre interessante la correlazione significativa riscontrata tra livello di scolarità e tempestività nell'assunzione della terapia, ambito scarsamente preso in considerazione in letteratura che conferma la rilevanza dell'istruzione nelle campagne di prevenzione sanitaria.

#### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i medici di medicina generale della Lista Netaudit ([www.netaudit.org](http://www.netaudit.org)) partecipanti a

Net-zoster, in particolare: Arzenton E., Augruso A., Baruchello M., Brizio E., Caraceni L., Carosino C., Ciolina G., Coletta D., Covanti M., De Bari A., De Mola C., Dolci A., Farinaro C., Franzoso F., Grassi M., Lippa L., Lupi L., Marulli C.F., Massignani D.M., Milani L., Negrini A., Pasculli D., Quattrocchi P., Ranzani L., Rubicini G., Sabbi D., Schianchi P., Seren F., Stramenga C., Tondi L., Tonello P., Visonà E., Zadra A., Zauli G.

**Key words:** Herpes zoster, Netaudit, General Practitioners.

#### RIASSUNTO

L'herpes zoster rappresenta la manifestazione clinica della riattivazione dell'infezione da virus varicella-zoster (VZV); generalmente, esso compare dopo anni dall'infezione primaria (varicella), favorito da condizioni di immunodepressione. In Italia questa patologia non è sottoposta a notifica obbligatoria per cui i dati epidemiologici a riguardo sono carenti. Quarantuno medici italiani di medicina generale appartenenti alla lista telematica Netaudit ([www.netaudit.org](http://www.netaudit.org)) hanno condotto per 12 mesi uno studio osservazionale prospettico per valutare l'incidenza di herpes zoster in relazione alle caratteristiche della popolazione analizzata (età, sesso, scolarità, comorbidità), il ritardo diagnostico-terapeuti-

co e la scelta del farmaco utilizzato. I casi segnalati di herpes zoster sono stati 193, coinvolgendo maggiormente le donne (60,6%) e i soggetti con più di 60 anni (59,6%), con un'età media di insorgenza pari a 60,4 anni. Comorbidità sono state riscontrate nel 46,1% dei casi (diabete mellito 13%, tumori solidi 5,7%). La diagnosi è stata raggiunta con un ritardo medio di 49 ore mentre la terapia è stata iniziata nella maggior parte dei casi (75,1%) entro 48 ore. Aciclovir (51%) e valaciclovir (24%) sono stati i farmaci più utilizzati. La correlazione significativa tra livelli di scolarità e tempestività dell'assunzione della terapia sottolinea l'importanza dell'istruzione nelle campagne di prevenzione sanitaria.

#### SUMMARY

*Herpes zoster is caused by the reactivation of the varicella-zoster virus (VZV) and usually appears many years after primary infection (varicella), induced by immunosuppression due to underlying diseases. Few epidemiological data in Italy are available concerning Herpes zoster, mainly because disease notification is not mandatory. An observational perspective trial was conducted for 12 months by 41 Italian general practitioners belonging to the Netaudit network ([www.netaudit.org](http://www.netaudit.org)) to determine herpes zoster incidence and its correlation to patients' characteristics (age, gender, educational qualification, co-morbidities), the delay from correct diagnosis to the start of treatment and different drug pre-*

*scription. In all, the study involved 193 patients with herpes zoster: this population included mostly female (60.6%) and elderly subjects (59.6%) with a mean age of 60.4 years. 46.1% of patients presented underlying diseases (diabetes 13%, solid tumours 5.7%). Correct diagnosis was achieved after a mean delay of 49 hours while therapy was started within 48 hours in most cases (75.1%). Aciclovir (51%) and valaciclovir (24%) were the most commonly used drugs. A significant correlation between educational level and prompt treatment suggests the major role of education in primary health prevention campaigns.*

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Alliegro M.B., Dorrucchi M., Pezzotti P., et al. Herpes zoster and progression to AIDS in a cohort of individuals who seroconverted to human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 23, 990-95, 1996.
- [2] Nagasawa K., Yamauchi Y., Tada Y., Kusaba T.,

- Niho Y., Yoshikawa H. High incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 49, 630-633, 1990.
- [3] Thomas S.L., Hall A.J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect. Dis.* 4, 26-33, 2004.

- [4] Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1481-1486, 2001.
- [5] Hope-Simpson R.E. Postherpetic neuralgia. *J. Royal Coll. Gen. Pract.* 25, 571-575, 1975.
- [6] Brisson M., Gay N.J., Edmunds W.J., Andrews N.J. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 20, 2500-2507, 2002.
- [7] Shafran S.D., Tyring S.K., Ashton R., et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with acyclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J. Clin. Virol.* 29, 4, 248-253, 2004.
- [8] Shen M.C., Lin H.H., Lee S.S., Chen Y.S., Chiang P.C., Liu Y.C. Double-blind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 37, 2, 75-81, 2004.
- [9] Dworkin R.H., Schmader K.E. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin. Infect. Dis.* 36, 877-882, 2003.
- [10] Li Q., Chen N., Yang J., et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 15 (2), 2009.
- [11] Gross G., Schofer H., Wassilew S., et al. Herpes zoster guideline (1) of the German Dermatology Society (DDG). *J. Clin. Virol.* 26, 277-289, 2003.
- [12] Guidelines for the management of shingles. Report of a working group of the British Society for the Study of Infection (BSSI). *J. Infect.* 30, 193-200, 1995.
- [13] CDC. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 57, 1-30, 2008.
- [14] Kempf W., Meylan P., Gerber S., et al. Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infection. *Swiss. Med. Wkly.* 137, 232-251, 2007.
- [15] Di Luzio Papparatti U., Arpinelli F., Visonà G. Herpes Zoster and its complications in Italy: an observational survey. *J. Infect.* 38, 116-120, 1999.
- [16] Di Legami V., Gianino M.M., Ciofi degli Atti M., et al. Epidemiology and costs of herpes zoster: background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine* 25, 7598-7604, 2007.
- [17] Yawn B.P., Saddier P., Wollan P.C., St. Sauver J.L., Kurland M.J., Sy L. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin. Proc.* 82, 1341-1349, 2007.
- [18] Yih W.K., Brooks D.R., Lett S.M., et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1988-2003. *BMC Public Health* 5, 68-77, 2005.
- [19] Mullooly J.P., Riedlinger K., Chun C., Weinmann S., Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol. Infect.* 133, 245-253, 2005.
- [20] Gauthier A., Breuer J., Carrington D., Martin M., Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol. Infect.* 137, 38-47, 2009.
- [21] Chapman R.S., Cross K.R., Fleming D.M. The incidence of shingles and its implication for vaccination policy. *Vaccine* 21, 2541-2547, 2003.
- [22] Opstelten W., van Essen G.A., Schellevis F., Verheij T.J.M., Moons K.G.M. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann. Epidemiol.* 16, 692-695, 2006.
- [23] De Melker H., Berbers G., Hahné S., et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: Implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 24, 3946-3952, 2006.
- [24] Cebrián-Cuenca A.M., Díez-Domingo J., San-Martín Rodríguez M., Puig-Barberá J., Navarro-Pérez J. Epidemiology of herpes zoster infection among patients treated in primary care centres in the valencian community (Spain). *BMC Fam. Pract.* 11, 33-39, 2010.
- [25] Pérez-Farinós N., Ordobás M., García-Frenández C., et al. Varicella and Herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect. Dis.* 7, 59-63, 2007.
- [26] Gabutti G., Serenelli C., Sarno O., Marconi S., Corazza M., Virgili A. Epidemiologic features of patients affected by herpes zoster: database analysis of the Ferrara University Dermatology Unit, Italy. *Med. Malad. Infect.* 40, 268-272, 2010.
- [27] Chidiac C., Bruxelle J., Daures J.P., et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin. Infect. Dis.* 33, 62-69, 2001.
- [28] García Cenoz M., Castilla J., Montes Y., et al. Incidencia de la varicela y el herpes zoster antes de la introducción de la vacunación sistemática infantil en Navarra, 2005-2006. *An. Sist. Sanit. Navar.* 31, 71-80, 2008.
- [29] Insinga R., Itzler R.F., Pellissier J.M., Saddier P., Nikas A.A. The incidence of Herpes Zoster in a United States Administrative Database. *J. Gen. Intern. Med.* 20, 748-753, 2005.
- [30] Fleming D.M., Cross K.W., Cobb W.A., Chapman R.S. Gender difference in the incidence of shingles. *Epidemiol. Infect.* 132, 1-5, 2004.
- [31] Donhaue J.G., Choo P.W., Manson J.E., Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch. Intern. Med.* 155, 1605-1609, 1995.
- [32] Ragozzino M.W., Melton III L.J., Kurland L.T., Chu P.H., Perry H.O. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N. Engl. J. Med.* 307, 393-397, 1982.
- [33] Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R., et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Engl. J. Med.* 352, 2271-2284, 2005.
- [34] Opstelten W., van Essen G.A., Moons K.G.M., et al. Do herpes zoster patients receive antivirals? A Dutch national survey in general practice. *Fam. Pract.* 22, 523-528, 2005.