

Varicellazosterinfecties in Nederland en mogelijke effecten van vaccinatie

Hester de Melker, Helma Ruijs, Alies van Lier

Samenvatting

Infectie met varicellazostervirus treedt in Nederland op relatief jonge leeftijd op en leidt tot waterpokken. Het aantal huisartsconsulten en ziekenhuisopnames wegens waterpokken is dan ook het hoogst onder kinderen jonger dan 5 jaar. Complicaties zoals bacteriële superinfecties zijn reden voor ziekenhuisopname. Door reactivatie van het varicellazostervirus kan gordelroos optreden. Gordelroos treft vooral ouderen. Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest voorkomende complicatie van gordelroos en kan soms langdurig aanhouden.

Waterpokken- en gordelroosvaccinatie worden op dit moment niet grootschalig toegepast in Nederland, maar alleen bij specifieke risicogroepen. In een aanzienlijk aantal Europese landen is waterpokkenvaccinatie opgenomen in het vaccinatieprogramma en in een beperkt aantal landen (ook) gordelroosvaccinatie voor oudere volwassenen. In landen waar waterpokkenvaccinatie wordt toegepast neemt het aantal waterpokkenpatiënten sterk af. Er is geen consensus in hoeverre een tijdelijke toename van gordelroos kan ontstaan door vermindering van circulatie van varicellazostervirus na grootschalige waterpokkenvaccinatie. In 2016 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om gordelroosvaccinatie niet op te nemen in een publiek programma of het via zorgverzekering te vergoeden. (Her)adviesing door de Gezondheidsraad ten aanzien van gordelroos (vanwege de beschikbaarheid van een nieuw subunitvaccin) en waterpokken staat op de agenda van de Gezondheidsraad.

Abstract

Varicella zoster virus (VZV) infection occurs at relatively low age in the Netherlands and leads to chickenpox. The number of general practitioners consultations and hospital admissions due to chickenpox are highest among children less than

5 years of age. Complications such as bacterial superinfection can result in hospital admission. Reactivation of the VZV causes herpes zoster. The risk of herpes zoster increases from 50 years of age onwards. Post herpetic neuralgia (PHN) is seen as most frequent complication and can have a long duration.

Vaccination against chickenpox as well as herpes zoster are not used on large scale in the Netherlands, but only for specific risk groups. In a considerable number of European countries chickenpox vaccination is incorporated in the vaccination programme for children. In a limited number of countries herpes zoster vaccination has been implemented for older adults. There is no consensus whether a temporary increase in herpes zoster occurs after decrease in circulation of VZV after large-scale vaccination against chickenpox. In 2016 the Health Council advised not to include herpes zoster vaccination in a public programme or to compensate vaccination by the health insurance.

A new advise of the Health Council on herpes zoster (as a result of new subunit vaccine) as well as on chickenpox vaccination is on the agenda of the Health Council.

Inleiding

Waterpokken komt op kinderleeftijd veelvuldig voor en is het gevolg van een primaire infectie met varicellazostervirus (VZV). Gordelroos of

Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, Epidemiologie en Surveillance, dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd Epidemiologie en Surveillance RVP, ir. E.A. van Lier, epidemioloog RVP; Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten Bestrijding, dr. W.L.M. Ruijs, arts infectieziektebestrijding. Correspondentieadres: dr. H.E. de Melker (Hester.de.Melker@rivm.nl).

herpes zoster wordt veroorzaakt door reactivatie van dit virus, dat latent aanwezig blijft in het zenuwstelsel na een primaire infectie. Gordelroos treft vooral oudere volwassenen. Er zijn vaccins beschikbaar ter preventie van zowel waterpokken als gordelroos. In het huidige artikel wordt na de pathogenese en epidemiologie van varicellazostervirusinfecties, ingegaan op beschikbare vaccins, werkzaamheid en effectiviteit van deze vaccins. Vervolgens wordt de infectieziektedynamiek beschreven aan de hand van modellerings- en kosteneffectiviteitsgegevens, en ten slotte het huidige vaccinatiebeleid in Nederland en internationaal.

Varicellazostervirus: pathogeen, transmissie en ziektebeeld

VZV is een alfa herpesvirus met een genoom van ongeveer 125.000 bp die coderen voor minimaal 70 unieke open reading frames (ORF's).¹ Het alfa herpesvirus heeft een stabiel genoom en kent een lage mutatiefrequentie. Het virus blijft na een primaire infectie latent aanwezig in de sensibele ganglia. Bij een reactivatie verspreidt het virus zich unilateraal via een dermatoom om gordelroos te veroorzaken. VZV kent een hoge besmettelijkheid en wordt overgebracht via druppels uit de farynx of via de huidlaesies van een patiënt met waterpokken. Overdracht bij gordelroos komt minder vaak voor omdat het virus bij een reactivatie bij een immunocompetente persoon niet via druppels uit de farynx wordt uitgescheiden. De huidlaesies zijn echter wel besmettelijk en veroorzaken bij direct contact bij niet-immune personen een primaire VZV-infectie (waterpokken).

Waterpokken

Waterpokken kenmerkt zich door een plotseling optredende gegeneraliseerde rash met huidlaesies op hoofd en romp. Op de extremiteiten treden minder huidlaesies op. Dit kan gepaard gaan met koorts en algemene malaise. De rash ontwikkelt zich over een paar dagen van vlekjes naar bultjes, blaasjes en korstjes. De diverse stadia kunnen naast elkaar optreden. De ziekteduur is ongeveer vijf tot zeven dagen bij immunocompetente personen en varieert van mild (weinig rash) tot ernstig (meer dan 1000 blaasjes).

De kans op een ernstig beloop is bij volwassenen vele malen hoger dan bij kinderen. Zij hebben een hoger risico op het ontwikkelen van ernstige varicellapneumonie. Ook kunnen bacteriële

superinfecties zoals streptokokken- en stafylokokkeninfecties optreden, die kunnen leiden tot bacteriële cellulitis, pneumonie en/of sepsis. Zeldzame complicaties zijn cerebellaire ataxie (1 op 4000) en encefalitis (1 op 10.000).

Waterpokken kan zeer ernstig of zelfs fataal verlopen bij immunogecompromitteerden met een langdurige ziekteverloop met hoge koorts, uitgebreide rash met hemorragie, pneumonie, hepatitis en encefalitis.^{1,2} Vrijwel uitsluitend bij ernstig immunogecompromitteerden kan een herhaling optreden van waterpokken.

Congenitaal varicellasyndroom (huiddefecten, oogafwijkingen en hypoplastische ledematen, al dan niet met afwijkingen van het centraal zenuwstelsel) komt voor bij kinderen van zwangeren die een primaire varicellazostervirusinfectie doormaken tijdens de zwangerschap; ongeveer 2 procent van de kinderen is aangedaan wanneer de infectie optreedt tussen de 8^e en 26^e week van de zwangerschap.¹

Gordelroos

Gordelroos ontstaat door reactivatie van VZV na een eerdere VZV-infectie waarbij het virus latent aanwezig blijft in sensibele ganglia. Gordelroos uit zich in een of meerdere dermatomen met een rash waarbij blaasjes in groepjes bij elkaar optreden. Na 10 tot 14 dagen drogen de blaasjes in tot korstjes. De patiënt krijgt veelal unilaterale radiculair pijn. Het ziektespectrum varieert van pijn zonder rash, milde rash of forse rash.¹ Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest voorkomende complicatie waarbij pijn na het verdwijnen van de rash soms nog maanden of zelfs jaren kan aanhouden.³

Minder frequent voorkomende complicaties zijn parese, vasculopathie, meningitis, encefalitis, cerebellitis, pneumonie, hepatitis en oogziekten waaronder retinaneurose.

Epidemiologie van waterpokken en gordelroos

Sero-epidemiologie

VZV-infecties worden in Nederland op zeer vroege leeftijd opgelopen. De seroprevalentie neemt - na het verdwijnen van maternale antistoffen in het eerste levensjaar - snel toe met de leeftijd.⁴ Serologisch onderzoek onder de Nederlandse bevolking (Pienter-project) uitgevoerd in 1995/1996 en 2006/2007 laat zien dat op driejarige leeftijd bijna 70 procent van de kinderen seropositief is. Dit neemt toe tot meer dan 95 procent onder zesjarigen. De gemiddelde leeftijd ligt daarmee lager - zo blijkt uit Europees seroprevalentie onderzoek - dan in andere Europese landen.⁵ De oorzaak hiervan is niet precies bekend, maar mogelijk speelt frequenter crèchebezoek of hogere urbanisatiegraad een rol.⁴ Op volwassen leeftijd heeft circa 99 procent antistoffen tegen VZV. De seroprevalentie onder de Nederlandse bevolking bedraagt overall 94,6 procent (0- tot 79-jarigen).⁴

Huisartsconsulten en ziekenhuisopnames

Het aantal huisartsconsulten wegens waterpokken in de periode 2010 tot 2015 bedraagt 250 tot 310 per 100.000 personen per jaar en 480 tot 530 per 100.000 personen per jaar wegens gordelroos.⁶ De incidentie van ziekenhuisopnames is eveneens iets lager voor waterpokken (1,4 tot 1,9 per 100.000 in de periode 2005 tot 2014; absoluut aantal per jaar 211 tot 231) ten opzichte van herpes zoster (1,9 tot 2,7 per 100.000; absoluut aantal per jaar 317 tot 451). De incidentie van waterpokken is zowel voor huisartsconsulten als ziekenhuisopnames het hoogste onder kinderen jonger dan 5 jaar, terwijl de incidentie van gordelroos toeneemt met de leeftijd vanaf circa 50 jaar.

Ten opzichte van andere landen is het aantal huisartsconsulten relatief laag. Dit is mogelijk gerelateerd aan een conservatiever gedrag ten aanzien van huisartsbezoek en de relatief jonge leeftijd van infectie.⁷

Statusonderzoek liet zien dat bij ziekenhuisopnames wegens waterpokken, bij circa driekwart van de patiënten sprake was van complicaties.⁸ Bacteriële superinfecties van huidlaesies (28 procent), (dreigende) uitdrogingsverschijnselen (19 procent), febrile convulsies (7 procent), pneumonie (7 procent) en gastro-enteritis (7 procent)

werden het meest frequent gevonden. Drie procent van de opgenomen patiënten had ernstige restverschijnselen. De ernst van ziekte onder de opgenomen patiënten was vergelijkbaar met die in andere landen, ondanks de lagere incidentie van ziekenhuisopnames in Nederland. Het aantal sterfgevallen volgens het CBS bedraagt voor waterpokken tussen 0 en 6 per jaar (1997 tot 2016) en voor gordelroos tussen de 13 en 33 per jaar (1997 tot 2016).⁶ Mahamud et al. vonden aan de hand van doodsoorzakenregistratie dat het aantal sterfgevallen ten gevolge van gordelroos overschat wordt.⁹ Als we hiermee rekening houden, wordt het aantal sterftegevallen ten gevolge van gordelroos geschat op 4,2 in plaats van 27 in 2016.⁴

Vaccins

Waterpokken

In de jaren 70 en 80 van de 20^e eeuw werd een VZV-vaccin ontwikkeld en klinisch getest. Het werd in Duitsland en Zweden geregistreerd in 1984. Momenteel zijn er diverse levend verzwakte vaccins beschikbaar, zowel monovalent (varicella) als in combinatie met bof, mazelen en rodehond (BMRV).¹⁰

Er zijn drie vaccins geregistreerd in Nederland. Het betreft Priorix-Tetra® (BMRV), Provarivax® (Varicella) en ProQuad® (BMRV). Priorix-Tetra is geregistreerd voor gebruik bij kinderen vanaf 11 maanden tot en met 12 jaar. De andere twee vaccins zijn geregistreerd voor gebruik bij personen vanaf de leeftijd van 12 maanden. Voor alle drie de vaccins geldt dat gebruik bij kinderen vanaf 9 maanden onder speciale omstandigheden, zoals bij een uitbraak, kan worden overwogen.¹¹

In een meta-analyse onder 40 studies bedroeg de gepoolde vaccineffectiviteit van één dosis varicellavaccin 81 procent tegen waterpokken en 98 procent tegen matige, ernstige varicella. De gepoolde vaccineffectiviteitsschatting voor twee doses met monovalent varicellavaccin was 92 procent tegen waterpokken.¹⁰

Lopez rapporteerde een afname van 85 procent van waterpokken in de Verenigde Staten vanaf 2005/2006 (invoering twee dosesschema in 2006) tot 2013/2014.¹² In Duitsland werd een afname gezien van varicellageassocieerde neurologische complicaties van 60 procent tijdens de

eerste zeven jaar na de introductie van universele varicellavaccinatie in Duitsland.¹³

Wutzler et al. rapporteren dat waterpokkenvaccins een aanvaardbaar veiligheidsprofiel hebben, wat aansluit bij de conclusie van een systematische review dat de tolerabiliteit van waterpokkenvaccins goed is, waarbij de meest voorkomende klachten bij gezonde kinderen mild zijn, zoals roodheid en rash bij de injectieplaats.¹⁴ Contra-indicaties die er vooral ook zijn doordat het een levend verzwakt vaccin is, zijn onder meer ernstige immuundeficiënties.²

Gordelroos

Er zijn twee vaccins beschikbaar tegen gordelroos. Zostavax is een levend verzwakt vaccin dat sinds 2006 is geregistreerd en kan worden toegepast in één dosis ter preventie van herpes zoster en PHN onder immuuncompetente personen van 50 jaar en ouder.¹⁵ In 2018 is een recombinant subunitvaccin geregistreerd (Shingrix) in een tweedoseschema voor personen van 50 jaar en ouder.

Zostavax

Uit een gerandomiseerde studie blijkt dat de vaccineffectiviteit van Zostavax tegen gordelroos 51,3 procent bedroeg en tegen PHN 66,5 procent.¹⁶ De effectiviteit was voor gordelroos hoger (63,9 procent) in de leeftijdsgroep 60 tot 69 jaar ten opzichte van de personen van 70 jaar en ouder (37,6 procent). De effectiviteit tegen PHN was voor beide leeftijdsgroepen vergelijkbaar.

Na een follow-up van 3,3 tot 7,8 jaar nam de vaccineffectiviteit tot 39,6 procent af voor gordelroos en 60,1 procent voor PHN. Bij langere follow-up (4,7 tot 11,6 jaar) bedroeg de effectiviteit tegen PHN 35,4 procent, terwijl er geen bescherming meer werd aangetoond na acht jaar tegen gordelroos.

Diverse andere observationele studies naar vaccineffectiviteit lieten onder 70-plussers soms een wat hogere effectiviteit zien dan in de oorspronkelijke trial. Zo werd in een Engelse studie een effectiviteit gerapporteerd van 62 procent bij zowel 70- en 71-jarigen als bij 79- en 80-jarigen tegen herpes zoster, en een effectiviteit van 88 respectievelijk 70 procent tegen PHN voor beide leeftijdsgroepen.¹⁷

Auteurs van een review over veiligheid na 10 jaar post-marketinggebruik van meer dan 34 miljoen

doses rapporteerden dat het veiligheidsprofiel gunstig was en in lijn met de klinische trials en post-registratiestudies.¹⁸ Zostavax is gecontra-indiceerd voor immuungecompromitteerde personen.

Shingrix

Een fase III-studie met een follow-up van 3,2 jaar onder meer dan 15.000 oudere volwassenen (ouder dan 50 jaar) schatte de vaccineffectiviteit van Shingrix tegen herpes zoster op 97,2 procent voor twee doses.¹⁹ Dit was onafhankelijk van de leeftijd van toediening.

Een fase III-studie onder bijna 14.000 volwassenen van 70 jaar en ouder liet een vaccineffectiviteit zien van twee doses van 89,8 procent. De effectiviteit tegen herpeszostergerelateerde complicaties was 93,7 procent en 91,6 procent, respectievelijk voor personen van 50 jaar en 70 jaar en ouder.²⁰ Na een follow-up van negen jaar werden geen doorbraakepisodes van herpes zoster gerapporteerd. Er zijn nog geen data gepubliceerd na invoering in de praktijk.

Reactogeniciteitsonderzoek binnen de trial liet zien dat bij een groot deel van de gevaccineerden (84 procent versus 38 procent in placebogroep) klachten werden gerapporteerd zoals pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats en spierpijn, moe zijn en hoofdpijn.¹⁹ De meeste klachten waren matig of mild en van voorbijgaande aard. Na een follow-up van 3,5 jaar was het voorkomen van ernstige klachten vergelijkbaar in de vaccin- en de placebogroep.

Mogelijke verandering dynamiek door varicellazostervaccinatie

Het VZV-vaccin zou in theorie de gordelroosincidentie kunnen beïnvloeden. Ten eerste zou er na verloop van tijd reactivatie kunnen optreden van het vaccinvirus waardoor gordelroos zou kunnen optreden bij gevaccineerde personen. In-vitrostudies laten zien dat de vaccinstam en het wildtype VZV in dezelfde mate kunnen leiden tot latentie van het virus. De vaccinstam is echter in veel mindere mate in staat tot reactivatie. Deze in-vitrobevindingen worden ondersteund door studies onder zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde kinderen, waarbij significant minder vaak herpes zoster optreedt onder gevaccineerde kinderen ten opzichte van kinderen die geïnfecteerd zijn met het wildtypevirus.²¹

Ten tweede zou door vermindering van viruscirculatie na grootschalige vaccinatie tegen waterpokken de kans op exogene boosting door contact met waterpokkenpatiënten kunnen afnemen.^{21,22} Dit zou dan kunnen resulteren in een tijdelijke toename van gordelroos bij de bevolking, die immers eerder een primaire VZV-infectie heeft doorgemaakt en gedurende het leven minder in contact komt met het virus, waardoor de immuniteit minder wordt gestimuleerd. Warren-Gash geeft aan dat zowel endogene als exogene boosting een rol speelt bij reactivatie maar dat de relatieve bijdragen van deze mechanismen controversieel blijven.²¹ Zo is in de Verenigde Staten in 2005 waterpokkenvaccinatie geïntroduceerd en sindsdien is er geen sterke toename van gordelroos gerapporteerd. Dit zou echter ook verklaard kunnen worden door de start met een één-dosis schema en een lage vaccinatiegraad, waardoor VZV-transmissie in stand is gebleven. Andere onderzoekers geven aan dat de rol van exogene boosting minder belangrijk is dan in eerste instantie geschat.

Met behulp van transmissiemodellen is bestudeerd wat het (mogelijke) effect is van exogene boosting op de impact van invoering van varicellavaccinatie op het voorkomen van gordelroos bij de bevolking. Na de invoering van waterpokkenvaccinatie neemt de incidentie af, terwijl de incidentie van herpes zoster zou kunnen toenemen of kan afnemen afhankelijk van de aanname met betrekking tot exogene boosting. Zonder boostingeffect is vaccinatie in Nederland waarschijnlijk kosteneffectief, terwijl met boostingeffect de invoering van waterpokkenvaccinatie niet kosteneffectief is en ook kan leiden tot gezondheidsverlies.²³ In scenario's met boosting kan er ongelijkheid ontstaan in gezondheidseffecten afhankelijk van de generatie. De gezondheidswinst zou gevaccineerde cohorten ten goede komen, maar zou gepaard kunnen gaan met extra ziekte last en kosten ten gevolge van gordelroos in de nog ongevaccineerde cohorten. De auteurs van een dynamische modelleringsstudie concludeerden dat in het Verenigd Koninkrijk het vaccineren van oudere volwassenen tegen herpes zoster, na invoering van waterpokkenvaccinatie, maar een deel van de toename zou kunnen voorkomen, omdat de nieuwe gordelroospatiënten jonger zijn.²⁴

Nederlandse studies naar kosteneffectiviteit van gordelroosvaccinatie met Zostavax geven aan

dat vaccinatie voor 70-jarigen de gunstigste kosteneffectiviteit laat zien. De kosteneffectiviteit is afhankelijk van de gehanteerde grenswaarde. Bij een grenswaarde van 20.000 euro werd gerapporteerd dat deze marginaal kosteneffectief²⁵ of niet kosteneffectief is.²⁶ Bij een grenswaarde van 50.000 euro is deze in beide studies wel kosteneffectief. Bovendien zal door de beperkte vaccineffectiviteit een groot deel van de ziekte last niet worden voorkomen.

Tot slot moeten we er alert op zijn dat varicella ernstiger verloopt bij volwassenen dan bij mensen op jonge leeftijd. Dit impliceert dat bij universele waterpokkenvaccinatie een hoge vaccinatiegraad met voldoende reductie van circulatie van belang is, om te voorkomen dat infectie pas op volwassen leeftijd optreedt.²⁷ Bij afname van immuniteit na waterpokkenvaccinatie en weinig boosting door vermindering van circulatie van het virus, zouden volwassenen die blootgesteld worden aan varicellazostervirus ook ernstige waterpokken kunnen oplopen.²⁸

Vaccinatiebeleid in Nederland en internationaal

Wutzler et al. rapporteerden dat eind 2014 in 33 landen waterpokkenvaccinatie werd aanbevolen.¹⁴ Het Europese Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geeft aan dat in 13 lidstaten waterpokkenvaccinatie wordt aanbevolen.²⁹ In negen lidstaten geldt een algemeen vaccinatieadvies (kinderen tussen circa 12 en 23 maanden) waarbij in ongeveer de helft ook enige vorm van inhalen is geïntroduceerd. In de overige vier lidstaten is er een aanbeveling voor specifieke groepen. Volgens het ECDC wordt herpeszostervaccinatie in zes lidstaten over het algemeen aanbevolen voor volwassenen van 50 jaar en ouder.

Vaccinatie tegen waterpokken en gordelroos is in Nederland op dit moment niet opgenomen in een vaccinatieprogramma en komt ook niet in aanmerking voor vergoeding via de zorgverzekering. Vaccinatie is op eigen kosten beschikbaar binnen de individuele zorg.² In 2016 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht over herpeszostervaccinatie.³⁰ Op dat moment was alleen Zostavax geregistreerd. De raad heeft geadviseerd herpeszostervaccinatie niet op te nemen in een publiek programma en ook geen

onderdeel te laten vormen van essentiële zorg. De raad was van oordeel dat de vaccineffectiviteit onvoldoende was en de duur van de bescherming te beperkt. De commissie gaf aan dat het beschikbaar komen van een nieuw vaccin een reden kan zijn om vaccinatie tegen gordelroos opnieuw af te wegen. Deze nieuwe afweging staat op de agenda van de Gezondheidsraad.

Advisering over waterpokkenvaccinatie staat eveneens op de agenda van de Gezondheidsraad. Er zijn een aantal medische risicogroepen waarvoor waterpokkenvaccinatie is geïndiceerd conform de richtlijn van NVMM en LCI.^{2,31} Dit betreft:

- seronegatieve personen (meestal kinderen) die een immuunsuppressieve behandeling zullen ondergaan;
- seronegatieve kinderen met leukemie, minimaal één jaar in volledige remissie;
- hiv-positieve kinderen die nog VZV-seronegatief zijn, voor zover zij een aantal CD4-T-lymfocyten hebben van $> 0,40 \times 10^9/l$ ($400/mm^3$);
- broertjes en zusjes van kinderen die een chemotherapiebehandeling ondergaan, die nog geen waterpokken hebben gehad;
- seronegatieve vrouwen met een zwangerschapswens om ernstige waterpokken tijdens de zwangerschap te voorkomen evenals congenitaal varicellasyndroom.

Ook zijn er beroepsgebonden risico's waarbij waterpokkenvaccinatie aan te raden is. Dit betreft:

- seronegatieve personen die werken met patiënten die een verhoogd risico op ernstige waterpokken hebben, om te voorkomen dat zij deze patiënten besmetten;
- seronegatieve volwassenen die werken met jonge kinderen ter bescherming van deze volwassenen.

Tot slot kan vaccinatie worden overwogen bij personen afkomstig uit laag-endemische gebieden als blijkt dat zij geen waterpokken hebben doorgemaakt en seronegatief zijn. In verband met het ernstigere beloop van waterpokken op volwassen leeftijd kan voor seronegatieve personen van 12 jaar en ouder waterpokkenvaccinatie worden overwogen.

Referenties

1. Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:728-43.
2. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokken-en-gordelroos> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
3. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus: virology and clinical management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2000;246-75.
4. van Lier A, Smits G, Mollema L, et al. H. Varicella zoster virus infection occurs at a relatively young age in The Netherlands. *Vaccine.* 2013;31:5127-33.
5. 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;25:7866-72.
6. T.M. Schurink-van 't Klooster, H.E. de Melker (editors). *The National Immunisation Programme in The Netherlands. Surveillance and developments in 2016-2017.* National Institute of Public Health and The Environment. RIVM Report 2017-0143.
7. van Lier A, van Erp J, Donker GA, van der Maas NA, Sturkenboom MC, de Melker HE. Low varicella-related consultation rate in the Netherlands in primary care data. *Vaccine.* 2014;32:3517-24.
8. van Lier A, van der Maas NA, Rodenburg GD, Sanders EA, de Melker HE. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2011;11:85.
9. Mahamud A, Marin M, Nickell SP, Shoemaker T, Zhang JX, Bi-alek SR. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. *Clin Infect Dis.* 2012;55:960-6.
10. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137:e20153741. 11.
11. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/waterpokkenvaccinatie> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
12. 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;65:902-5.
13. Streng A, Grote V, Rack-Hoch A, Liese JG. Decline of Neurologic Varicella Complications in Children During the First Seven Years After Introduction of Universal Varicella Vaccination in Germany, 2005-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:79-86.
14. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfiadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:833-43.
15. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gordelroosvaccinatie> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
16. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
17. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health.* 2018;3:e82-e90.
18. Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine.* 2017;35:7231-9.
19. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087-96.
20. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019-32.
21. Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J. Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:1191-201.

22. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58:9-20.
23. van Lier A, Lugnér A, Opstelten W, et al. Distribution of Health Effects and Cost-effectiveness of Varicella Vaccination are Shaped by the Impact on Herpes Zoster. *EBioMedicine.* 2015;2:1494-9.
24. van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine.* 2012.
25. van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:237.
26. de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in the Netherlands. *Vaccine.* 2013;31:1276-83.
27. Germinario C, Gallone MS, Cappelli MG, Tafuri S. Clinical benefits of routine varicella vaccination for adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:1426-8.
28. Duncan JR, Witkop CT, Webber BJ, Costello AA. Varicella seroepidemiology in United States air force recruits: A retrospective cohort study comparing immunogenicity of varicella vaccination and natural infection. *Vaccine.* 2017;35:2351-7.
29. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> (geraadpleegd 14 augustus 2018).
30. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/09.
31. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/varicella/varicella_-_startpagina.htm.