

# Kartläggning av sambandet mellan varicellavaccinet och förekomst av herpes zoster

## - en scoping review



Godkänt  
C. Schuster  
20230911

Författare:  
Carolina Schuster von Bärnrode, ST läkare  
Närhälsan Brämregårdens vårdcentral

Rapport: 280637 FoU i VGR, 2023

**Litteraturstudie 2023**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280637>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän  
inom kurs *MFM340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp  
Kursort: Göteborg

**Handledare:**

Gamal Abd El-Gawad, med dr  
Cleopatra Medical Center

**Studierektor:**

Erik Åberg, Specialist i allmänmedicin

# Sammanfattning

## Bakgrund

Varicella (vattkoppor) är en vanlig virussjukdom, orsakad av varicella zoster virus (VZV), som för det mesta drabbar barn. Efter infektion lägger sig viruset latent och kan så småningom orsaka herpes zoster (HZ). Sjukdomen kan förebyggas effektivt med vaccin och har i flera länder införts i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Hope Simpson-hypotesen som formulerades för runt 60 år sedan har legat till grund för förståelsen av hur HZ reaktiveras efter en VZV-infektion, bland annat har den antagit att cirkulerande VZV i samhället skyddar mot ett HZ-utbrott hos individen genom att förstärka immunförsvaret.

Därför har det funnits en oro för hur epidemiologin för HZ kan påverkas av införandet av vaccinet på bred front och cirkulerande virusnivåer sjunker.

## Syfte

Att kartlägga långtidseffekter på hur varicellavaccinet (VV) påverkat förekomsten av HZ i länder där VV ingår i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

## Metod

Scoping review, kartläggande litteraturstudie. Databasinsamling utfördes i SCOPUS och PubMed och sammanlagt inkluderades 6 artiklar som kunde besvara frågeställningarna.

## Resultat

För barn som har fått VV har incidensen av HZ minskat. För vuxna, som genomgått infektion av varicella, har incidens ökat efter införandet av allmänt VV i barnvaccinationsprogrammet, denna ökning har med tiden avtagit.

## Konklusion

För barn som får VV verkar risken för att viruset ska lägga sig latent och reaktiveras till HZ minska avsevärt. På lång sikt skulle man kunna minska den totala HZ incidensen. Incidensen av HZ ökar hos vuxna som varit infekterade av

varicella, men den ökningen är inte tydligt kopplat till introduktion av barnvaccinationsprogrammet. Men fler långtidsstudier behövs för att förstå varför VZV reaktiveras och om VV skyddar mot HZ senare i livet.

**Nyckelord**

*Vattkoppsvaccin, barnvaccinationsprogram, bältros*

# Innehåll

Bakgrund .....	1
Varicella.....	1
Varicellavaccinet .....	2
Argument för och emot allmän vaccination .....	3
Syfte .....	3
Frågeställningar.....	3
Metod.....	4
Studiedesign.....	4
Urval .....	4
Datainsamling och analys.....	4
Etik i inkluderade studier .....	5
Resultat .....	5
Sökresultat .....	5
Epidemiologi för herpes zoster hos barn .....	8
Epidemiologi för herpes zoster hos vuxna .....	8
Diskussion.....	9
Styrkor och svagheter med studien .....	11
Konklusion.....	11
Referenslista.....	12
Bilaga 1 .....	14

# Bakgrund

Varicella zosterviruset (VZV) är ett mycket smittsamt virus som finns i hela världen. Viruset kan orsaka varicella och herpes zoster, (HZ). Sjukdomen kan förebyggas med varicellavaccin (VV). I flera länder i världen, däribland USA har man sedan snart 30 år tillbaka introducerat VV i det allmänna barnvaccinationsprogrammet (1). Användningen av VV i Europa är varierande. En del länder rekommenderar att vaccinet ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet, några länder endast till riskgrupper och andra länder har inga rekommendationer alls (2). Osäkerheten kring hur ett allmänt vaccinationsprogram mot VZV påverkar epidemiologin av varicella och HZ har gjort att flera länder i Europa, däribland Sverige avvaktat med introduktion av VV i barnvaccinationsprogrammet (2). Just nu finns en pågående utredning vid Folkhälsomyndigheten (FHM) om Sverige ska införa varicella- och HZ vaccin i nationella vaccinationsprogrammet (3).

I Bilaga 1 sammanfattas vilka länder i världen som inkluderat VV i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

## **Varicella**

Varicella (vattkoppor) är en virusjukdom som orsakas av varicella zostervirus (VZV) och tillhör gruppen herpesvirus. Sjukdomen är mycket smittsam och överförs mellan människor via luftburen aerosol eller genom direktkontakt med utslaget. Den orsakar främst feber och värk i kroppen, och senare bildas utslag som utvecklas till vesiklar på kroppen. Hos friska barn är sjukdomen oftast mild. Men sjukdomsförloppet kan vara mer allvarligt hos spädbarn, barn med nedsatt immunförsvar och vuxna. Viruset lägger sig sedan latent i nervsystemets basala ganglier och det kan senare reaktiveras och ge upphov till HZ. HZ i sin tur ger upphov till ett, ofta smärtsamt, ensidigt makulopapulärt eller vesikulärt utslag. Personer över 50 år drabbas främst, men även barn och unga vuxna kan drabbas. Cirka 30% av seropositiva personer utvecklar HZ, 10-20% av dem riskerar att utveckla post-herpetisk neuralgi (4). I världen och även i Sverige ser man en generellt ökande incidens av HZ (5, 6).

Riskfaktorer för att utveckla HZ är till stor del okända men stigande ålder, sjunkande cellmedierat immunförsvar samt minskat cirkulerande VZV ökar risken för ett HZ utbrott hos individen, som anses vara en del av förklaringen (7). Det sistnämnda utgår från Hope Simpsons-hypotesen som formulerade att reaktivering av VZV styrs av dels endogen subklinisk reaktivering och exogen aktivering av immunförsvaret genom att exponeras för viruset, följaktligen betyder antagandet att om det cirkulerande VZV minskar kraftigt i samband med introduktion av ett allmänt VV så kommer HZ incidensen att öka i den äldre befolkningen (8) (9). Utifrån detta resonemang har matematiska modeller utvecklats för att förutspå förloppet inför en eventuell introduktion av VV, vilket har visat en ökning i HZ incidens efter att VV har introducerats (10, 11).

I Sverige smittas de flesta som barn, det är endast 3% av alla barn under 12 år som fortfarande inte har antikroppar mot VZV (12).

### ***Varicellavaccinet***

I Japan utvecklades 1974 ett vaccin mot varicella med syftet att ges till barn med leukemi där VZV var livshotande (13). Vaccinet är ett försvagat levande vaccin som har visat sig vara mycket effektivt och säkert för att motverka varicella. Effekten uppges vara 70-90% mot varicella och 95-100% mot allvarlig sjukdom (13). USA introducerade år 1995, som första landet i världen, VZV-vaccinet i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Sedan 2006 har man i USA även introducerat två-dos regim för att uppnå varaktiga antikroppar och förebygga utbrott av VZV (14). Därefter har fler länder i världen introducerat vaccinet i allmänna barnvaccinationsprogram (1). En översikt över länder som har introducerat VZV-vaccinet i allmänt barnvaccinationsprogram finns i bilaga 1. Vaccinet används även för att förebygga mot HZ, men skiljer sig då i dos. Enligt Världshälsoorganisationens (WHO) positionsbrev (senast uppdaterat 2014) kan man rekommendera vaccinering om VZV-spridningen har en stor påverkan på folkhälsan samt om en vaccinteckning på över 80 % under lång period kan uppnås. De länder som väljer att introducera VV bör även beakta den eventuella påverkan på HZ (13).

## ***Argument för och emot allmän vaccination***

Fördelar med vaccinet är att det är mycket säkert, med sällan förekommande allvarliga biverkningar och skyddar effektivt mot allvarlig sjukdom (15). Detta förbygger sjukhusinläggningar och sparar pengar för samhället.

Dessutom finns studier som visar att man efter vaccinering har en påtagligt minskad risk att utveckla HZ senare i livet då det försvagade levande vaccinet inte ger möjlighet att reaktiveras i samma utsträckning (15).

De nackdelar av vaccinet som har uppmärksammats är att det kan ske ett övergående skifte uppåt i åldersfördelningen i incidens av VZV när man börjar vaccinera barn i en viss ålder. De barn som inte får vaccin och heller inte hunnit bli smittade av virus riskerar att bli smittade senare i livet när cirkulerande VZV minskar i takt med vaccinationen (16). Samt att minskade cirkulerande VZV riskerar att öka incidensen av HZ i den äldre befolkningen som tidigare har förutspåtts enligt Hope Simpsons-hypotes (7).

## **Syfte**

Att kartlägga långtidseffekter på hur varicellavaccinet påverkat förekomsten av herpes zoster i länder där varicellavaccination ingår i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

## **Frågeställningar**

Skyddar man individen från herpes zoster i vuxen ålder när man vaccinerar mot varicella i barndomen?

Ökar förekomsten av herpes zoster i den äldre befolkningen när cirkulerande VZV avtar i samhället?

# Metod

## ***Studiedesign***

Studien är en litteraturöversikt, även benämnd scoping review. Den ämnar åt att kartlägga ett forskningsfält och eventuellt identifiera kunskapsluckor för vidare forskning. Till skillnad från en systematisk översikt kan man ha en vidare frågeställning i kartläggande syfte, inklusion- och exklusionskriterier kan fastställas allteftersom kunskap och bredd i ämnet har erhållits i förhållande till tid och resurser. Därutöver är kvalitetsgranskning av inkluderade artiklar inte nödvändig så som i en systematisk översikt (17).

## ***Urval***

Studien utgick från PIO-design.

Population: länder där varicellavaccinet ingår i barnvaccinationsprogrammet

Intervention: varicellavaccin

Utfall: Förekomst av herpes zoster

Artiklar som har studerat korttidseffekterna (mindre än 10 år) av vaccinet, och de som är baserade på modeller, samt fallstudier har exkluderats. Sökningen begränsades till artiklar på engelska samt för åren 2012 till 2023 då studien riktade in sig på att få ett så långt perspektiv som möjligt men också fånga in så många artiklar som möjligt.

## ***Datansamling och analys***

Datansamling gjordes i två databaser, SCOPUS och PubMed och utfördes i april 2023.

Söksträngen i PubMed utformades enligt följande: (herpesvirus vaccine OR oka varicella vaccine OR chickenpox vaccine OR herpesvirus immunization) AND (childhood vaccination program OR national vaccination program) AND (varicella zoster OR herpes zoster OR shingles). Söksträngen identifierades med hjälp av MeSH termer.

Sökningen i SCOPUS utformades som separata sökblock som sedan kombinerades. Trunkering användes för att fånga upp alternativa ändelser och stavelser: "vaccination program\*" or "national vaccination program\*" "herpesvirus vaccine" or "oka varicella vaccine" or "chickenpox vaccine" or "herpesvirus immunization"

Sökningen och sökträffarna samlades i referenshanteringsprogrammet Endnote analyserades systematiskt och dokumenterades enligt PRISMA i figur 1.

### ***Etik i inkluderade studier***

Eftersom denna studie är en litteraturöversikt bedöms etisk prövning inte vara nödvändig. Inkluderade studier krävde inget etiskt godkännande då samtliga studiers material var tagna från databaser med aidentifiering.

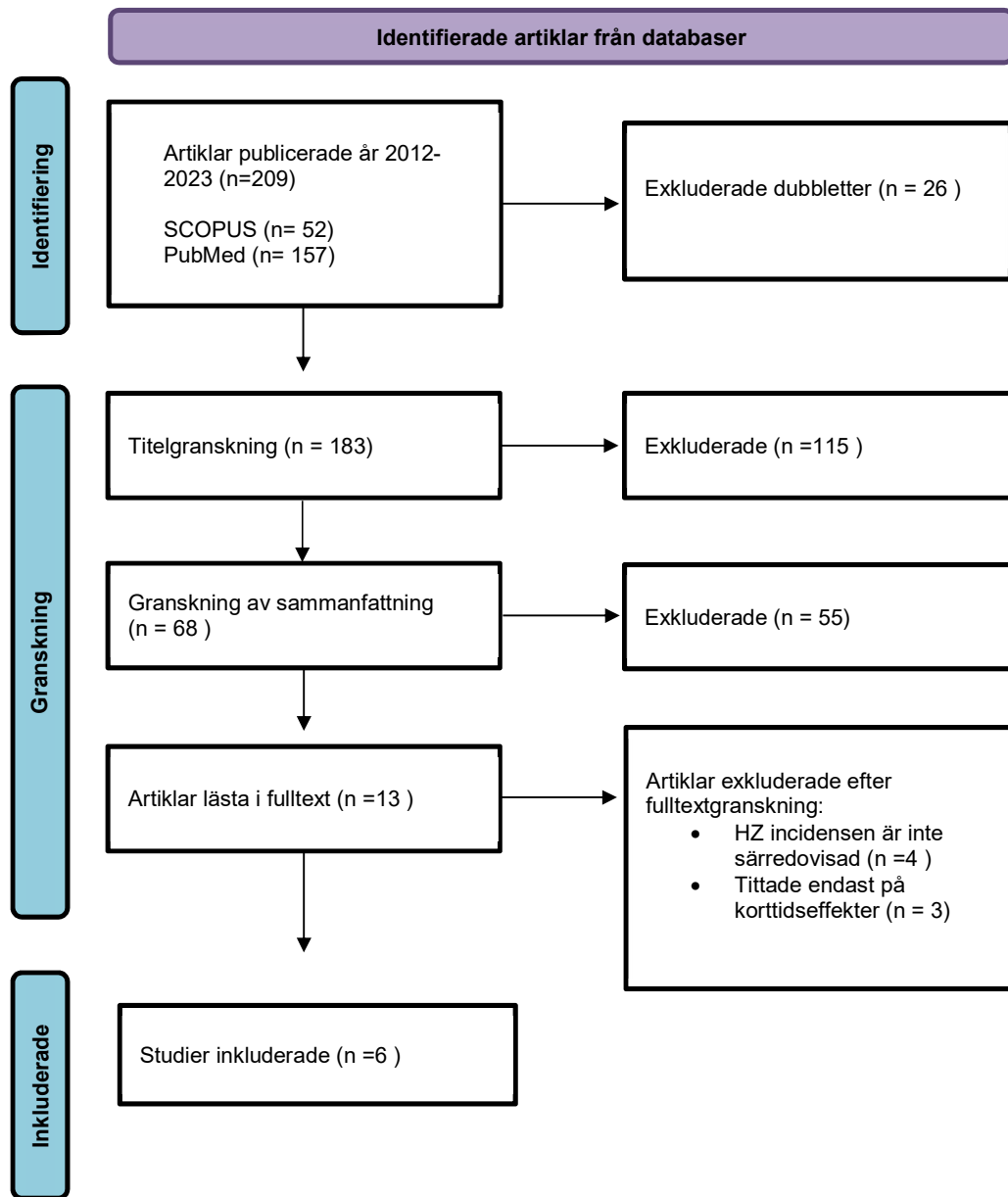
## **Resultat**

### ***Sökresultat***

Artiklar identifierades i två databaser PubMed och SCOPUS med sammanlagt 209 artiklar. Via referenshanteringsprogrammet EndNote kunde 26 dubletter identifieras. Efter titelgranskning kunde 115 exkluderas då de inte besvarade studiens frågeställningar. Totalt lästes 68 sammanfattningar där 55 kunde exkluderas på grund av att de innefattade exklusionskriterierna. Därefter återstod 13 artiklar som lästes i fulltext varav 4 exkluderades då man inte redovisat incidensen av herpes zoster, 3 artiklar exkluderades då man endast tittade på korttidseffekterna.

Urvalsprocessen är sammanfattad i Figur 1. Samtliga inkluderade studier var retrospektiva kohortstudier med en stor studiepopulation som man fann i medicinska databaser. Tre av artiklarna omfattar barnpopulation, två artiklar tittar på hela populationen och en tittar endast på den äldre befolkningen >65 år. För att identifiera HZ användes ICD-9 eller ICD-10 systemet (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 9th/10 th revision) i 5 av 6 av artiklarna (18, 19, 20, 21, 22) medan i Civen et al. (23) användes ” unilateralt maculopapulärt eller vesiculärt utslag involverande ett eller flera dermatom”. Artiklarna sammanfattas i tabell 1.

**Figur 1 Urvalsprocess för datainsamling**



**Tabell 1 Sammanställning av inkluderade studier**

Artikel Författare, år, land	Studiedesign Period	Syfte	Population Antal	Huvudsakliga resultat
<b>Rafferty et al. 2021 Canada (18)</b>	Retrospektiv kohort 1993-2018	Påverkan av VZV vaccination på pediatrik HZ epidemiologi i Canada	0-18 år 924 124	HZ incidens minskade med 64% efter allmän vaccination hos barn. Barn som hade fått två doser vaccin löpte 41% lägre risk att utveckla HZ jämfört med 1 dos.
<b>Harpaz et al. 2018 USA (19)</b>	Retrospektiv kohort  1998-2016	Epidemiologi av HZ i USA hos barn	0-18 år 13 084 793	HZ incidens minskade med 70-80% beroende på åldersgrupp. Efter vaccination såg man att könsskillnaden i incidens mellan flickor och pojkar jämnades ut.
<b>Civen et al. 2016 USA (23)</b>  <b>Civen et al. 2009 USA (24)</b>	Retrospektiv kohort 2007-2010  2000-2006	HZ incidens i åldern 0-19 år efter införande av VZV vaccinet i Antelope Valley tilläggsartikel	0-19 år  118 000	Barn < 10 år minskade HZ incidensen med 84% från 2000 till 2010. Bland 10-19 åringarna såg man en ökande incidens med 13%.
<b>Choi et al 2019 Syd Korea (20)</b>	Retrospektiv kohort  2003-2015	Effekten av VZV vaccination på vattkoppor och HZ under i Sydkorea	Hela populationen  50 miljoner	HZ incidensen ökade under pre-vaccinationstiden 2003-2005, därefter såg man en kraftigare ökning 2006-2008, från 2010-2015 en liknande ökning som före allmän vaccination
<b>Leung 2022 (21)</b>	Retrospektiv kohort  1998-2019	Jämföra HZ hos barn födda före och efter vaccinationsprogrammets start i USA	1-29 år vaccinerade jämfört med >30 år ovaccinerade  58 363 035	I den ovaccinerade gruppen ses en ökning av HZ incidens fram till år 2015/2016 då det blev en plateau. I de äldsta åldersgrupperna >60 år uppstod plateaun tidigare 2007. För individer födda efter vaccinstart, hade en låg incidens även över tid.
<b>Hales et al. 2017 USA (22)</b>	Retrospektiv kohort  1992-2010	Fastställa om VZV vaccinationsprogrammet har påverkat HZ incidensen i amerikanska populationen > 65 år	>65 år  2 845 353	HZ incidensen ökade med 40% från 1992 till 2010, men inga evidens för en statistisk signifikant ökning efter introduktionen av VZVprogrammet.

## ***Epidemiologi för herpes zoster hos barn***

I samtliga tre inkluderade artiklar (18, 19, 23) som undersökt HZ incidens bland barn har man noterat en tydlig minskning av HZ incidens i den åldersgrupp som fått VV i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Samtliga studier var stora retrospektiva kohortstudier med data från databaser med långa observationstider som innefattande perioden före och efter implementering av ett allmänt VV. När resultat delades in i åldersintervall kunde man se att minskningen i incidens av HZ var störst i de yngsta åldersgrupperna, medan i de äldre åldersgruppen kunde man se en mindre tydlig minskning. I Rafferty et al. (18) minskade incidensen med 70-80% för åldern 1-14 år men bara 41 % minskning i incidens i åldern 15-19 som började först efter 2011, 10 år efter introduktion av vaccinationsprogrammet. Man visade även att det fanns en skillnad i incidens beroende på hur många doser man hade fått. Incidensen minskade med ytterligare 41 % hos barn som hade fått två doser jämfört med en dos vaccin. I Civen et al. (23) såg man en incidensminskning i åldern <10 år med 84 % men en ökning med 13 % i incidens i åldersgruppen 10-19 år under de första 10 åren efter introduktionsstart. I Harpaz et al. (19) minskade incidensen i de yngsta åldersgrupperna med 70-80% medan incidensen ökade i åldersgrupperna med barn och unga vuxna födda före vaccinstart 1996.

## ***Epidemiologi för herpes zoster hos vuxna***

I den vuxna populationen, som i allmänhet har blivit infekterade av VZV har man i alla inkluderade studier (20, 21, 22) sett en ökning av HZ incidens efter implementering av VV i det allmänna barnvaccinationsprogrammet, dock har man även kunnat se en ökning i incidens redan före vaccinationsstart som framkommer i både Hales et al. (22) och Choi et al. (20).

Medelålder för incidens var 76,9 år 1992 och 77,9 år 2010 i en population > 65 år som redovisades Hales et al. (22).

I Leung et al. (21) såg man en ökning från 4 till 6,3 promille för hela populationen > 30 år men en avtagande ökning i HZ incidens för åldersgrupperna 40-59 år och en minskande trend i den äldsta åldersgruppen >70 år från år 2015 respektive 2016.

## Diskussion

Den här studien har kartlagt förekomsten av HZ hos vaccinerade samt hur incidensen av HZ har påverkats av ett allmänt vaccinationsprogram i den äldre ovaccinerade befolkningen. Sammanfattningsvis har incidensen av HZ för vaccinerade barn sjunkit med 70-80%. För den redan infekterade vuxna befolkningen som bär viruset latent har man däremot sett en ökning av HZ incidensen.

Resultaten för barn och vuxna diskuteras separat nedan.

Det finns tydliga tecken till att VV minskar risken att utveckla HZ som barn. Samtliga av de inkluderade artiklarna visar liknande resultat, vilket även stämmer överens med tidigare forskning (24, 25). Detta är speciellt tydligt i Leung et al. (21) och Harpaz et al. (19) där man ser en stegvis minskning av HZ incidens allt eftersom respektive åldersgrupp blivit vaccinerade. I de äldre åldersgrupperna såg man inte en lika tydlig minskning, eller till och med en ökning i incidens. I Civen et al. (23) där man kunde se en ökande incidens bland 10-19 åringar kunde man även notera att 55 % av de barnen hade varit infekterade av varicella och inte vaccinerade. Ytterligare en förklaring kan vara att de äldsta barnen endast fått en dos vaccin, då introduktion av en andra dos år 2006 i USA ytterligare minskade genombrottsfall av VZV.

Osäkerheten med studierna är att HZ generellt sett är ovanligt hos barn, i samtliga studier har förekomsten uppmätts till mellan 0,01-0,03 % under mätperioderna. Detta kan leda både till feldiagnostisering (andra diagnoser är mer sannolika), inte minst hos de som fått vaccin. Barn får dessutom milda symptom som man eventuellt inte ens uppsöker vård för. Samtliga orsaker kan göra att man underskattar HZ incidensen. Samt att de flesta diagnoserna av HZ inte var laboratorieverifierade.

Fördelarna är att de inkluderade studierna var baserade på stora populationer över lång tid för att se hur trenden förändrats.

För den vuxna, redan infekterade populationen har det funnits en oro inför att införa ett allmänt VV baserat på reaktiveringsteorin av Hope Simpson som tidigare beskrivits i artikeln. Utifrån den har man förutspått att det borde innebära att HZ incidensen ökar markant med en högre vaccinationstäckning och därmed minskad exponering för VZV (8, 9). Rimligtvis borde även debutåldern för HZ sjunka om cirkulerande VZV minskar men som framkommer i Hales et al. (22) så har debutålder för HZ inte förändrats. Visserligen kunde man i de inkluderade studierna se en ökande incidens av HZ hos vuxna efter introduktion av VV, men ökningen såg man redan före introduktionen av ett allmänt VV. Detta är i enlighet med tidigare studier som även visat att HZ incidensen har ökat över tid i länder som inte har ett allmänt VV. Någon förklaring till detta har man ännu inte funnit, men förslag så som stigande ålder i befolkningen, ökat användande av immunosupprimerande läkemedel och immunosupprimerande sjukdomar har angivits som förklaringar (5, 6, 26, 27).

Även de inkluderade studierna för vuxna var baserade på stora populationer som följdes över en längre period, inkluderat en period före vaccinationsstart som i Choi et al. (20) och Hales et al. (22). Dock var perioden före vaccinationsstart relativt sett kort (2-4 år) vilket medför osäkerhet kring hur trenderna förändrades jämfört med perioden som mättes efter vaccinstart. Men som tidigare nämnts så har liknande data visats i andra studier även i länder utan allmän VV. Ytterligare en styrka med studierna var att i Hales et al. (22) ville man utesluta andra faktorer som eventuellt kunde påverka att HZ incidensen ökade. Man jämförde om hälsosökande beteendet hade ökat med 10 andra vanligt förekommande diagnoser i öppenvården men jämfört med de diagnoserna så fanns det inte något generellt ökat hälsosökande beteende. Man jämförde även incidensen med en immunokompetent grupp för att utesluta att antalet immunosupperimerade patienter hade påverkat att HZ incidensen hade stigit. Men detta kunde man inte heller påvisa.

I Leung et al. (21) hade man endast beräknat HZ incidensen från akutmottagning, vilket kan underskatta HZ incidensen då de flesta rimligtvis besöker en motsvarighet till vårdcentral om de inte är en svår form av HZ.

## ***Styrkor och svagheter med studien***

Styrkor med denna studie är att resultatet från de inkluderade studierna är entydiga vilket stärker trovärdigheten. Studien har funnit populationer från USA, Kanada och Sydkorea som visar på en generaliserbarhet. Dock har studier från länder i Europa inte kunnat inkluderas i studien då de infört VV relativt nyligen i sina barnvaccinationsprogram. Sådana studier hade varit mer relevant för att jämföra med svensk hälso- och sjukvård.

Utifrån de sökkriterier som användes så kan tidigare studier från exempelvis USA ha missats då deras vaccinationsprogram pågått i snart 30 år. Å andra sida så har de senaste årens forskningsresultat varit av störst intresse för att mer specifikt se hur HZ incidensen förändras över tid då HZ reaktiveras efter så många år, samt att de inkluderade studierna har sträckt sig över många år och täckt in även perioden före vaccinstart.

För att svara på frågan om man med VV kan skydda individen mot bältros i vuxen ålder så kunde inte min kartläggning svara på den frågan utan de studier som fanns var på barn 0-18 år.

## **Konklusion**

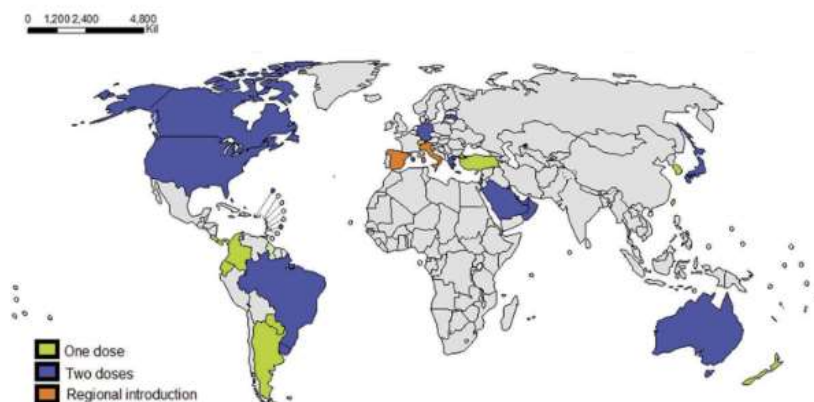
För barn som får VV verkar risken för att viruset ska lägga sig latent och potentiellt reaktiveras till HZ minska avsevärt. Om detta i framtiden sant kan bekräftas så kommer HZ att vara en mycket ovanlig sjukdom. Fler långtidsstudier behövs dock för att förstå om VV skyddar mot HZ senare i livet.

Incidensen av HZ ökar hos vuxna som varit infekterade av varicella, men den ökningen är inte tydligt kopplat till introduktion av barnvaccinationsprogrammet. Fler studier för att förstå bakgrunden till hur HZ reaktiveras och orsaken till den ökande incidens vi ser idag utan VV i det allmänna vaccinationsprogrammet behövs.

# Referenslista

1. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):645-57.
2. Betta M, Landi A, Manfredi P, Laurino M. Models for optimally controlling varicella and herpes zoster by varicella vaccination: a comparative study. *Med Biol Eng Comput*. 2019;57(5):1121-32.
3. Folkhälsomyndigheten. Utredningar om nationella vaccinationsprogram 2022 [updated 221122; cited 2023 0315]. Available from: Utredningar om nationella vaccinationsprogram — Folkhälsomyndigheten
4. Vattkoppor och Bältros [Internet]. Folkhälsomyndigheten2023 [updated 230210; cited 23 0315]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/vattkoppor-och-baltros/>.
5. van Oorschoot D, Vroeling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(6):1714-32.
6. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586.
7. 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(9334):678-82.
8. RE H-S. The nature of Herpes Zoster: a longterm study and a new hypothesis. *Section of General Practice*. 1965;58:9-20.
9. Harpaz R, van Hoek AJ. Point-Counterpoint: The Hope-Simpson Hypothesis and Its Implications Regarding an Effect of Routine Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence. *Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(suppl\_2):S57-s62.
10. Marchetti S, Guzzetta G, Flem E, Mirinaviciute G, Scalia Tomba G, Manfredi P. Modeling the impact of combined vaccination programs against varicella and herpes zoster in Norway. *Vaccine*. 2018;36(8):1116-25.
11. Rafferty E, McDonald W, Qian W, Osgood ND, Doroshenko A. Evaluation of the effect of chickenpox vaccination on shingles epidemiology using agent-based modeling. *PeerJ*. 2018;6:e5012.
12. Grimheden P BR, Hjern A, Nilsson A, Eriksson M. Vattkoppor inte alltid en harmlös barnsjukdom. *Läkartidningen*. 2009;106:580-2.
13. WHO position paper on Varicella vaccination Internet: WHO; 2014 [updated 140620; cited 23 0413]. Available from: Varicella (who.int).
14. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.
15. Gershon AA. Live-attenuated varicella vaccine. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(1):65-81, viii.
16. Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC medicine* [Internet]. 2009 2009/05//; 7:[26 p.].
17. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005;8(1):19-32.
18. Rafferty E, Reifferscheid L, Russell ML, Booth S, Svenson LW, MacDonald SE. The impact of varicella vaccination on paediatric herpes zoster epidemiology: a

- Canadian population-based retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;40(11):2363-70.
19. Harpaz R, Leung JW. The Epidemiology of Herpes Zoster in the United States During the Era of Varicella and Herpes Zoster Vaccines: Changing Patterns Among Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(2):345-7.
  20. Choi JK, Park SH, Park S, Choi SM, Kim SH, Lee DG, et al. Trends in varicella and herpes zoster epidemiology before and after the implementation of universal one-dose varicella vaccination over one decade in South Korea, 2003-2015. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2554-60.
  21. Leung J, Dooling K, Marin M, Anderson TC, Harpaz R. The Impact of Universal Varicella Vaccination on Herpes Zoster Incidence in the United States: Comparison of Birth Cohorts Preceding and Following Varicella Vaccination Program Launch. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 4):S470-s7.
  22. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(11):739-45.
  23. Civen R, Marin M, Zhang J, Abraham A, Harpaz R, Mascola L, et al. Update on Incidence of Herpes Zoster Among Children and Adolescents After Implementation of Varicella Vaccination, Antelope Valley, CA, 2000 to 2010. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(10):1132-6.
  24. Civen R, Chaves SS, Jumaan A, Wu H, Mascola L, Gargiullo P, et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):954-9.
  25. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-68.
  26. Chao DY, Chien YZ, Yeh YP, Hsu PS, Lian IB. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000-2008. *Epidemiol Infect*. 2012;140(6):1131-40.
  27. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-9.



Americas	Country	Vaccine	Funded dosis	1st and 2nd dose introduction (year)	Schedule (1st; 2nd dose)
	Argentina	Varicella	1	2015	15 m;
	Bahamas (the)	Varicella	2	2012	12 m; 4–5 y;
	Barbados	Varicella	1	2012	12 m;
	Brazil	MMRV, Varicella	2	2013, 2017	15 m; 4 y
	Canada	MMRV or Varicella	2	2001, 2012	12–15 m; 18 m–6 y
	Colombia	Varicella	1	2015	12 m
	Costa Rica	Varicella	1	2007	15 m
	Ecuador	Varicella	1	2011	15 –23 m
	Panama	Varicella	2	2013	15 m – 4 y;
	Paraguay	Varicella	1	2013	15 m;
	Puerto Rico	Varicella	2	1997	12 m; 4–5 y
	United States of America (the)	Varicella	2	1995, 2006	> 12 m; 4 y
	Uruguay	Varicella	2	1999	12 m; 5 y
Eastern Mediterranean	Bahrain	Varicella	2	no data	12 m; 3 y
	Kuwait	MMRV	2	2017	12, 24 m; 12 y
	Oman	Varicella	1	2010	12 m;
	Qatar	Varicella	2	2002	12 m; 4–6 y
	Saudi Arabia	Varicella	2	1998, mandatory since 2008	18 m; 6 y
	United Arab Emirates (the)	Varicella	2	2012	12 m; 5–6 y
Europe	Andorra	Varicella	2	no data	15 m; 3 y
	Finland	Varicella	2	2017	18 m; 6 y
	Germany	MMRV, Varicella	2	2004, 2009	11–14 m; 15–23 m
	Greece	MMRV, Varicella	2	2006, 2009	12–15 m; 4–6 y
	Israel	MMRV, Varicella	2	2008	12 m; 6 y
	Italy	MMRV or Varicella	2		13–15 months; 5–6 years;
	Sicily			2003	2y
	Veneto			2005	15 months, 3y
	Puglia			2006	13 months; 5–6y
	Toscana			2008	13–15 months; 5–6y
	Basilicata			2010	13 months; 6y
	Calabria			2010	13–15 months; 5–6y
	Sardinia			2011	13 months; 6y
	Friuli-Venezia-Giulia			2013	13 months; 6y
	Latvia	Varicella	1	2008	12–15 m
	Luxembourg	MMRV	2	2010	12, 15–23 m
	San Marino	Varicella	2	no data	15 m; 10 y
	Spain	Varicella	2	2016	15 m; 3–4 y
	Madrid	Program withdrawn nov/2013		2006	15 m
	Navarre			2007	15 m, 3y
	Ceuta			2009	18 m, 24 m
	Melilla			2009	15 m, 24 m
	Switzerland	Varicella	1	no data	11–15 y;
	Turkey	Varicella	1	2013	12 m
Western Pacific	Australia	MMRV, Varicella	2	2005	18 m; 10–15 y
	Japan	Varicella	2	2014	12; 18 m
	New Zealand	Varicella	1	2017	15 m
	Niue	Varicella	1	2017	15 m
	Republic of Korea (the)	Varicella	1	2005	12–15 m
	Taiwan	Varicella	1	2004	12–18 m

Tabell över länder som har introducerat varicellavaccin till och med 2018 hämtad från Varela et al.





