Risicofactoren van postherpetische neuralgie: meta-analyse en veldstudie

Jolien Vanopdenbosch, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Frank Buntinx, ACHG

Co-promotor: Dr. Cathy Matheï, ACHG

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Inhoudsopgave

Abstract 5
1. Inleiding 6
2. Methodes 6
2.1 Literatuurstudie 6
2.1.1 Criteria voor inclusie van studies in deze review 6
2.1.2 Zoekstrategieën voor identificatie van studies voor deze review 7
2.1.3 Selectie van studies 7
2.1.4 Data extractie 7
2.1.5 Kwaliteitsevaluatie 7
2.1.6 Statistische analyse 7
2.2 Veldstudie 7
2.2.1 Beschrijving studie 7
2.2.2 Exclusiecriteria 8
2.2.3 Registratie acute herpes zoster 8
2.2.4 Follow-up 8
3. Resultaten 8
3.1 Literatuurstudie 8
3.1.1 Zoekresultaten 8
3.1.2 Kwaliteitsevaluatie 8
3.1.3 Beschrijving van de geïncludeerde studies 8
3.1.4 Resultaten van de statistische analyse 9
3.2 Veldstudie 10
3.2.1 Populatie 10
3.2.2 Kenmerken zona bij inclusie 10
3.2.3 Therapie 10
3.2.4 Follow-up en identificatie van PHN gevallen 10
4. Discussie 11
5. Conclusie 12
6. Referenties 13
7. Bijlagen 15
7.1 Tabellen 15

7.1.1 Tabel 1: Overzicht van de geïncludeerde studies 15
7.1.2 Tabel 2: Resultaten veldstudie 16
7.1.3 Tabel 3: Kenmerken van de PHN patiënten 17
7.2 Figuren 18
7.2.1 Figuur 1: Overzicht selectieprocedure artikels voor literatuurstudie 18
7.2.2 Figuur 2: Leeftijd als risicofactor voor PHN 19
7.2.3 Figuur 3: Geslacht als risicofactor voor PHN 20
7.2.4 Figuur 4: Hevige acute pijn als risicofactor voor PHN 20
7.2.5 Figuur 5: Ernstige acute rash als risicofactor voor PHN 21
7.2.6 Figuur 6: Trigeminuslokalisatie als risicofactor voor PHN 21
7.2.7: Figuur 7: Prodromale pijn als risicofactor voor PHN 22
7.3 Formulieren veldstudie 23
7.3.1 Infoblad voor de huisarts 23
7.3.2 Informatie- en toestemmingsformulier patiënt 25
7.3.3 Registratie acute herpes zoster 26
7.3.4 Registratie follow-up 28
7.4 Goedkeuring ethische commissie 29
7.4.1 Verzoek tot advies aan ethisch comité 29
7.4.2 Goedkeuring van het ethisch comité 30

Abstract

Achtergrond:
Postherpetische neuralgie heeft een grote impact op levenskwaliteit. De huidige preventie- en behandelingsstrategieën zijn ontoereikend. Het doel van deze thesis is om een beter zicht te krijgen op de epidemiologie en risicofactoren van postherpetische neuralgie.

Methodes:
Een literatuurzoektocht werd uitgevoerd in MEDLINE naar studies over de epidemiologie en risicofactoren van PHN tot december 2014. Studieselectie en kwaliteitscontrole werden door twee onderzoekers onafhankelijk uitgevoerd. Gegevens werden verzameld over leeftijd, geslacht, prodromale pijn, ernst van de pijn, uitgebreidheid en lokalisatie van de rash. Een relatief risico met 95%- betrouwbaarheidsinterval werd berekend en een statistische pooling van de resultaten werd uitgevoerd.
Er werd eveneens een veldstudie bij Vlaamse huisartsen opgezet. Meerderjarige patiënten die zich presenteerden met acute zona konden geïncludeerd worden. Kenmerken van de acute zona en het gevolgde beleid werden verzameld. Een opvolgconsult na 3 maanden evalueerde opnieuw de pijn en de invloed op dagelijks functioneren.

Resultaten:
18 studies uit de 2786 geïdentificeerde artikels voldeden aan de inclusiecriteria. Slechts 12 hiervan waren geschikt voor statistische pooling. Leeftijd (RR 8,73; 95%BI 4,03-18,91), hevige acute pijn (RR 2,43; 95%BI 1,98-2,98), ernstige huiduitslag (RR 2,15; 95%BI 1,44-3,22), prodromale pijn (RR 1,92; 95%BI 1,38-2,66) en een zona in het trigeminusgebied (RR 1,45; 95%BI 1,01-2,07) zijn significante risicofactoren voor PHN.
Door 63 huisartsen werden 50 patiënten geïncludeerd in de veldstudie waarvan er 47 meegenomen werden in de resultaten. De gemiddelde leeftijd was 61 jaar, met 51% mannen. Hiervan kregen 4 patiënten PHN (8,5%). Alle 4 hadden een leeftijd boven 60 jaar, prodromale pijn en hevige acute pijn. De populatie van de veldstudie was te klein voor statistische analyse.

Conclusie:
Onze meta-analyse identificeerde 5 onafhankelijke risicofactoren voor PHN. Zowel uit het literatuuronderzoek als uit de veldstudie blijkt dat de incidentie van PHN relatief laag ligt. In de toekomst zijn grotere studies met een eenduidige definitie van PHN nodig om de risicofactoren en behandelingsopties verder uit te klaren.

keywords: herpes zoster, postherpetische neuralgie, risicofactoren, epidemiologie, meta-analyse

1. Inleiding

Herpes zoster, in de volksmond beter gekend als zona, wordt veroorzaakt door de reactivatie van het varicella zoster virus en manifesteert zich als een pijnlijke, meestal unilaterale vesiculaire huiduitslag met distributie volgens een dermatoom.[10]
Het geschatte levenslange risico op herpes zoster in de algemene populatie ligt rond de 30%, met een sterke toename van de incidentie en de ernst boven de leeftijd van 50 jaar. Met toenemende leeftijd zien we immers een reductie van de T-cel gemedieerde immuniteit tegen het varicella zoster virus, wat kan leiden tot een reactivatie van het virus. [10]
Herpes zoster is dus een vrij frequente aandoening met een incidentie in de Vlaamse huisartsenpraktijk van 3-5/1000 persoonjaren en bij 75-plussers zelfs 7,66/1000 persoonjaren. [21]
Een vroege behandeling van een acute herpes zoster heeft als doel de huiduitslag sneller te genezen, de pijn te verlichten en complicaties te voorkomen. De belangrijkste en meest frequente complicatie van herpes zoster is postherpetische neuralgie (PHN), aanhoudende pijn na de genezing van de initiële zona. Deze pijn kan maanden tot zelfs jaren aanslepen en heeft een grote impact op de levenskwaliteit. Dagelijkse activiteiten, psychisch welzijn en slaap zijn frequent aangetast door PHN. Recent onderzoek toonde een associatie tussen herpes zoster en kankerrisico bij vrouwen boven 65 jaar. [4] Antivirale middelen zoals aciclovir, famciclovir en valaciclovir zijn echter slechts gedeeltelijk effectief in het limiteren van de acute aandoening en zijn onvoldoende betrouwbaar in het voorkomen van PHN. Eens een postherpetische neuralgie optreedt, is de behandeling complex en vaak onvoldoende effectief. Topische lidocaïne, gabapentine en tricyclische antidepressiva zijn frequent gebruikte producten in de aanpak van PHN. [10] Om die reden is men beginnen inzetten op preventie van herpes zoster. Sinds 2006 is Zostavax® op de markt, een levend afgezwakt vaccin waarmee men een significante daling van het aantal herpes zoster en PHN gevallen bij 60-plussers zag. [17] Ook voor postherpetische neuralgie is toenemende leeftijd een bewezen risicofactor. Herpes zoster is dus een belangrijke wereldwijde ziektelast die alleen maar zal toenemen naarmate de populatie verder vergrijst in de nabije toekomst.
Het doel van deze MaNaMathesis is om betere inzichten te krijgen in de risicofactoren voor postherpetische neuralgie. Op basis hiervan kunnen we ook tot een beter begrip van de pathogenese van PHN komen. Deze kennis kan dan bijdragen aan betere behandelings- en preventiestrategieën in de toekomst. Onze thesis bestaat uit twee luiken; enerzijds een literatuurstudie naar de epidemiologie en risicofactoren voor PHN en anderzijds een veldstudie bij Vlaamse huisartsen.

2. Methodes

2.1 Literatuurstudie

2.1.1 Criteria voor inclusie van studies in deze review

2.1.1.1 Types studies en subjects

We includeerden artikels die handelen over de epidemiologie of de risicofactoren van postherpetische neuralgie. Artikels die louter handelen over herpes zoster of over de behandeling van PHN werden niet geïncludeerd, alsook studies gelimiteerd tot kinderen of immuungecompromitteerde patiënten (bv. HIV, kanker, chronische nierinsufficiëntie).

2.1.1.2 Taal

De auteurs opteerden om enkel studies in het Engels of het Nederlands te selecteren.

2.1.2 Zoekstrategieën voor identificatie van studies voor deze review

Er werd een literatuurzoektocht uitgevoerd in MEDLINE (National Library of Medicine) naar studies die gepubliceerd werden tot december 2014. Zowel Medical Subject Headings (MeSH) "Neuralgia", "Postherpetic " als vrije tekstwoorden "postherpetic neuralgia" en “post-herpetic neuralgia" werden gebruikt en gecombineerd als zoektermen. Bijkomend werden de geciteerde referenties van geselecteerde artikels manueel doorzocht naar interessante studies. Zoektermen werden geselecteerd op basis van overleg en na het doornemen van de MEDLINE Thesaurus of subject indexing terms.

2.1.3 Selectie van studies

De selectie van artikels gebeurde onafhankelijk door de twee auteurs. Het selectieproces verliep in verschillende fasen. Initieel werden alle artikels gescreend op basis van titel en abstract en werden potentieel interessante studies weerhouden. Vervolgens werd de volledige tekst gelezen en getoetst aan de hierboven beschreven inclusie- en exclusiecriteria.

2.1.4 Data extractie

Een standaardtabel voor data extractie werd ontwikkeld (excel) waarin voor iedere studie volgende variabelen verzameld werden: studiedesign, land, setting, populatie, besproken risicofactoren, definitie PHN, aantal zonapatiënten, aantal personen die PHN ontwikkelden.
Alle data werd geëxtraheerd door één onderzoeker (MDV) en onafhankelijk gecontroleerd door de tweede (JV).

2.1.5 Kwaliteitsevaluatie

Beide onderzoekers evalueerden onafhankelijk de methodologische kwaliteit van de verschillende studies. Bij onenigheid werd door overleg tot een consensus gekomen. De kwaliteitscontrole werd uitgevoerd door middel van de Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies van de NIH (National Institutes of Health).
De studies werden als goed, matig of zwak gelabeld.

2.1.6 Statistische analyse

De resultaten werden statistisch verwerkt met behulp van RevMan 5.4. Er werd een relatief risico met 95% betrouwbaarheidsinterval berekend voor de dichotome outcomes. Aangezien we heterogeniteit tussen de studies verwachtten, werd gekozen voor het random effects model.
Vervolgens werd een statistische pooling van de resultaten uitgevoerd. Hierbij namen we volgende variabelen mee: leeftijd, geslacht, prodromale pijn, ernst van de pijn, uitgebreidheid en lokalisatie van de rash.

2.2 Veldstudie

2.2.1 Beschrijving studie

Het betreft een prospectief observationele studie in de eerste lijn. Deze studie werd uitgevoerd in overeenstemming met de verklaring van Helsinki (2004) en werd goedgekeurd door de ethische commissie van het UZ Leuven.
Door de onderzoekers werd een groep van 63 Vlaamse huisartsen verzameld om in de periode van maart 2015 tot februari 2016 zonapatiënten te rekruteren voor deze studie. Alle meerderjarige patiënten die zich met een acute herpes zoster in de eruptieve fase bij hun huisarts presenteerden, werden gevraagd om deel te nemen aan deze studie. De deelnemers tekenden een informed consentformulier voor inclusie (zie Informatie- en toestemmingsformulier patiënt).
De diagnose van herpes zoster werd louter klinisch gesteld door de huisartsen, er werden geen bijkomende testen uitgevoerd.

2.2.2 Exclusiecriteria

Alle minderjarige patiënten werden geëxcludeerd. Bij onvolledige registratie of gebrek aan follow-upgegevens werd de patiënt niet opgenomen in de verdere analyse.

2.2.3 Registratie acute herpes zoster

Bij inclusie werd door de huisarts een vragenlijst ingevuld (zie formulier Registratie acute herpes zoster). Hierin werden patiënten gevraagd naar de intensiteit van de pijn. Deze werd gescoord op basis van een VAS-schaal (0-10). Er werd eveneens gevraagd naar belemmering van dagelijkse activiteiten en het gebruik van pijnmedicatie. De patiënt werd gevraagd het karakter van de pijn te beschrijven, enkele voorbeelden werden hierbij gegeven als leidraad (scherp, brandend, tintelend). Het bestaan van prodromale pijn werd ook nagegaan. Verder werd er gevraagd naar de lokalisatie (volgens dermatoom) en de ernst van de rash. De ernst werd gecodeerd als mild, matig of ernstig, op basis van het aantal letsels (respectievelijk <25, 25-50, >50), gedefinieerd als papels, pustels of korsten. De huisarts kon bijkomend nog aangeven of de immuunstatus van de patiënt gecompromitteerd was, bijvoorbeeld door langdurig gebruik van corticoïden of door diabetes mellitus. Tot slot werd gevraagd naar het opstarten van antivirale therapie.

2.2.4 Follow-up

De opvolging na drie maanden gebeurde ofwel door de huisarts, ofwel telefonisch -mits toestemming van de patiënt- door de onderzoekers.
Op dit tijdstip werd de patiënt gevraagd naar de ernst van de pijn (de hoogst gerapporteerde VAS- score sinds inclusie) en het karakter van de pijn (zie formulier Follow-up)
Alle resultaten werden gecodeerd, maar niet geanonimiseerd geregistreerd.

3. Resultaten

3.1 Literatuurstudie

3.1.1 Zoekresultaten

De literatuurzoektocht in Medline leverde 2786 potentieel interessante citaties op. Op basis van titel en abstract kwamen 41 studies in aanmerking voor inclusie. Twee artikels werden irrelevant bevonden na doorlezen van de volledige tekst. Op basis van inclusiecriteria werden nog eens 21 artikels uitgesloten. Uit de resterende 18 artikels probeerden we relevante gegevens over de vooropgestelde risicofactoren te extraheren.
Uiteindelijk werden 12 studies geïncludeerd in de kwalitatieve analyse (zie tabel 1).
Voor een overzicht van de selectieprocedure zie figuur 1.

3.1.2 Kwaliteitsevaluatie

De twaalf geïncludeerde artikels waren van gemengde methodologische kwaliteit. Zeven studies hadden een goede kwaliteit. [2, 5-6, 9, 13, 19-20] Twee studies werden als zwak beoordeeld omwille van respectievelijk retrospectieve interviews van deelnemers [3] en een onduidelijk onderscheid tussen immuuncompetente en immuungecomprommiteerde patiënten. [11] De overige drie artikels waren van matige kwaliteit. [15-16, 18]

3.1.3 Beschrijving van de geïncludeerde studies

Tabel 1 geeft een overzicht van de karakteristieken van de twaalf geïncludeerde studies.
In totaal werden 10957 patiënten bestudeerd. Het aantal patiënten per studie varieerde van 102 [16] tot 5675[11]. Alle studies werden gepubliceerd tussen 1999 en 2014.
De helft van de studies vond plaats in een eerstelijnssetting. [2, 3, 5, 13, 18-19] In de andere helft werden gegevens zowel bij huisartsen als in ziekenhuisfaciliteiten gecollecteerd.[6, 9, 11, 15-16, 20]

Het grootste deel van de geïncludeerde studies zijn prospectieve cohortonderzoeken.[2, 5-6, 9, 13, 16, 19, 20] Drie studies hebben een retrospectief cohortedesign [3, 11, 18] en één studie analyseerde de data van twee RCT's [15]. De duur van de follow-up varieerde tussen de 3 maanden en 7,6 jaar.
Acht studies kaderen in een Europese populatie.[2- 3, 5, 11, 13, 18, 20] Een studie is Aziatisch[6], één Canadees[9] en twee studies werden uitgevoerd in de Verenigde Staten [15-16].
Zoals gedefinieerd in onze inclusiecriteria waren alle patiënten meerderjarig. In vier studies werden zelfs specifiek enkel 50-plussers geïncludeerd. [2-3, 9, 19] De gebruikte definitie van PHN was steeds aanhoudende pijn ≥ 3 maanden na het optreden van de zonale rash. Bij drie studies [6, 9, 19] werd bijkomend gedefinieerd dat de pijn ≥ 3/10 volgens de VAS schaal moet bedragen.
In zes artikels wordt de risicofactor leeftijd behandeld. [2, 6, 9, 11, 13, 18] Elf publicaties bekijken het verband tussen geslacht en PHN. [2-3, 5-6, 9, 11, 15-16, 18, 20] De ernst van de pijn bij onset van de rash wordt in drie artikels onderzocht. [2, 9, 15] Hevige acute pijn wordt in twee van deze studies gedefinieerd als pijn met VAS ≥ 7/10 [2,9] en in de derde als ernstige pijn gerapporteerd door de patiënt[15]. Prodromale pijn wordt als risicofactor besproken in vijf studies. [6, 9, 15-16, 18] In zes onderzoeken wordt de lokalisatie van de zonale huiduitslag als risicofactor bekeken. [3, 6, 9, 15-16, 18] Het effect van de uitgebreidheid van de zonale rash bij onset wordt onderzocht in vijf studies.[3, 6, 9, 15, 19] De huiduitslag werd bij vier studies als ernstig beschouwd bij ≥ 50 vesikels. [6, 9, 15, 19] De vijfde studie keek naar littekenvorming. [3]
De gepubliceerde incidentie van postherpetische neuralgie varieert van 2.6% [18] tot 30.9%[20].

3.1.4 Resultaten van de statistische analyse

Per risicofactor werd een pooling uitgevoerd op basis van de studies die over deze factor handelen. Zo nodig werden in tweede instantie de studies met zwakke kwaliteit uitgesloten.

3.1.4.1 leeftijd

In figuur 2 zijn de resultaten weergegeven van de pooling voor leeftijd als risicofactor voor PHN. Leeftijd >50 jaar is een significante risicofactor met RR: 5,57 met 95%-BI (2,96- 10,50) en I^2=39%. Na exclusie van de zwakke studies is dit RR: 8,73 met 95%-BI (4,03-18,91) en I^2=0%.
Ook bij poolen met een leeftijd >70 jaar blijft leeftijd als significante risicofactor voor het ontwikkelen van PHN overeind. Wel zien we hierbij een toegenomen heterogeniteit (86%)en een lager relatief risico (3,43 met 95%-BI (1,74-6,74)).

3.1.4.2 geslacht

Figuur 3 geeft de pooling weer voor geslacht als risicofactor voor PHN. We zien een trend naar iets meer PHN gevallen bij vrouwen, maar deze bereikt net geen significantie (RR: 1,15 met 95%-BI (0,95 tot 1,38) en I^2= 44%), ook niet na exclusie van de zwakke studies (RR: 1,66 met 95%-BI (0,86-1,31) en I^2=40%).

3.1.4.3 hevige acute pijn

Uit de pooling weergegeven in figuur 4 komt hevige pijn bij een acute herpes zosterinfectie als een significante risicofactor voor het ontstaan van postherpetische neuralgie (RR: 2,43 met 95%-BI (1,98 tot 2,98) en I^2= 0%).

3.1.4.4 Ernstige acute huidletsels

Figuur 5 visualiseert de resultaten van de pooling voor uitgebreidheid van de rash als risicofactor voor PHN. Met een RR van 2.25 met 95%-BI (1,64-3,10) en I^2=39% is een ernstige rash in de acute fase een significante risicofactor voor het ontwikkelen van postherpetische neuralgie.
Na het weglaten van de zwakke studies krijgen we een RR van 2,15 met 95%-BI (1,44-3,22) en I^2=52%.

3.1.4.5 Lokalisatie van de huidletsels

Een zona in het trigeminusgebied blijkt eveneens een significant verhoogd risico te geven op PHN in vergelijking met andere lokalisaties (zie figuur 6). Relatief risico bedraagt 1,42 met 95%-BI (1,05-1,92) en I^2=0%. Na het weglaten van de zwakke studies geeft dit een RR van 1,45 met 95%-BI (1,01-2,07) en I^2=8%.

3.1.4.6 Prodromale pijn

Uit pooling blijkt dat pijn voor het ontstaan van de zonale rash een significant verhoogd risico biedt op PHN (figuur 7). Het relatieve risico is 1,92 met 95%-BI (1,38-2,66) en I^2=1%.

3.2 Veldstudie

De resultaten van de veldstudie zijn weergegeven in tabel 2.

3.2.1 Populatie

Vijftig patiënten werden geïncludeerd voor de veldstudie. Hiervan werden twee personen uitgesloten omdat ze minderjarig waren. Een derde patiënt viel af omdat er geen follow-upgegevens verkregen werden. De overige 47 personen werden meegenomen in de resultaten. Hiervan zijn er 24 mannen (51,1%) en 23 vrouwen. Zes personen waren immuungecompromiteerd (12,8%).
De gemiddelde leeftijd was 61 jaar. De grootste groep bevond zich tussen 50-70 jaar (46,8%), 25,5% was jonger dan 50 jaar en 27,7% ouder dan 70.

3.2.2 Kenmerken zona bij inclusie

De overgrote meerderheid (80,9%) meldde zich binnen de week na het ontstaan van de zona aan bij zijn arts. Slechts 8,5% zocht pas hulp na twee weken.
Iets meer dan de helft van de patiënten (55,3%) had minder dan 25 huidletsels, slechts een minderheid (6,4%) had een zeer uitgebreide rash (>50 letsels).
De zonale rash kwam voornamelijk thoracaal voor (61,7%), gevolgd door cervicaal (14,9%), trigeminaal (10,6%) en lumbaal (10,6%). Bij slechts één patiënt bevond de rash zich sacraal.
Prodromale pijn trad op bij 57,4%.
De gemiddeld gerapporteerde VAS-score was 4,5. Vijftien personen gaven een score ≥ 7 en eveneens 15 personen scoorden hun pijn ≤ 2/10.
Bij 23 personen had de pijn invloed op hun dagelijkse activiteiten (48,9%).
Ongeveer de helft van de patiënten rapporteerde het karakter van de pijn als brandend, prikkelend of tintelend (55,3%). Bij 38,2% was er sprake van scherpe of stekende pijn. Veertien personen (29,8%) gaven overgevoeligheid aan. Jeuk werd door zeven patiënten vermeld (14,9%). Drie patiënten (6,4%) noteerden een voos of slapend gevoel ter hoogte van het aangetaste dermatoom.

3.2.3 Therapie

Door 51,1% van de patiënten werd pijnstilling gebruikt. Bij 83% werd door de huisarts antivirale therapie opgestart.

3.2.4 Follow-up en identificatie van PHN gevallen

Slechts vier patiënten rapporteerden nog pijn bij de follow-up na drie maanden. Dit komt overeen met een incidentie van 8,5%.
De kenmerken van deze patiënten staan beschreven in tabel 3.
Twee mannen en twee vrouwen kregen postherpetische neuralgie. Eén patiënt was immuungecompromiteerd. De gemiddelde leeftijd was 67 jaar en iedereen was ouder dan 50 jaar. Alle patiënten vermeldden prodromale pijn. Drie patiënten hadden een matig ernstige huiduitslag met 25-50 letsels, de vierde persoon had <25 letsels. Drie zona's presenteerden zich thoracaal, de vierde cervicaal. Drie patiënten werden binnen de week na het ontstaan van de rash geïncludeerd, de vierde pas na 14 dagen, dit weliswaar omdat mevrouw voordien opgenomen was in het ziekenhuis. Alle patiënten rapporteerden een pijn met VAS ≥ 7 bij inclusie en voelden zich in hun dagelijkse activiteiten belemmerd door hun zona infectie. Bij iedereen werd door de huisarts antivirale therapie opgestart en iedereen nam

ook pijnstilling in de acute fase. De pijn werd beschreven als prikkelend, tintelend, scherp, brandend en overgevoeligheid.
Na drie maanden waren de VAS-scores respectievelijk 6, 9, 2 en 2. Iedereen voelde zich nog belemmerd in dagelijkse activiteiten en alle vier de patiënten werden behandeld voor hun neuropathische pijn.

4. Discussie

Samenvatting van de bevindingen

Onze systematische literatuurreview identificeerde 12 artikels waaruit we gegevens extraheerden over de risicofactoren van postherpetische neuralgie bij een acute herpes zosterinfectie. Uit analyse blijkt dat leeftijd, hevige acute pijn, ernstige huiduitslag, prodromale pijn en een zona in het trigeminusgebied een significant verhoogd risico bieden op het ontwikkelen van postherpetische neuralgie. Geslacht komt in onze studie niet als significante risicofactor naar voor.

De populatie van onze veldstudie is te klein voor statistische analyse maar toont wel dezelfde trends. De vier geïdentificeerde PHN patiënten hadden een leeftijd boven 60 jaar, rapporteerden allemaal prodromale pijn en hevige acute pijn. De meesten hadden een matig ernstige huiduitslag.

Interpretatie van de bevindingen

De etiologische mechanismen waarmee de gevonden risicofactoren aanleiding geven tot postherpetische neuralgie zijn tot op heden onvoldoende uitgeklaard. [12] Een acute zosterinfectie resulteert in perifere en centrale zenuwschade maar het specifieke mechanisme waardoor de aanhoudende pijn ontstaat, is nog onduidelijk. Wel zijn er enkele hypotheses. [1] Een eerste is dat persisterende aanwezigheid van het varicella zoster virus na een episode van acute zoster, in hogere concentratie dan tijdens de latentieperiode, aanleiding geeft tot chronische pijn. De tweede zegt dat er een toegenomen neuronale excitabiliteit en veranderde pijnperceptie gezien wordt na een acute zosterinfectie die veroorzaakt is door neurale schade. De bevinding dat ernstige acute pijn en een uitgebreide rash risicofactoren zijn voor PHN sluit aan bij de hypothese dat grotere neurale schade door ernstigere infectie bijdraagt tot het ontstaan van PHN.[12] Met toenemende leeftijd zien we verminderde celgemedieerde immuniteit, waardoor verhoogde viruslevels bij zoster reactivatie kunnen voorkomen. Dit speelt mogelijk een rol in het ontstaan van postherpetische neuralgie.

sterktes en zwaktes van deze studie

Deze review heeft enkele belangrijke beperkingen.
Op basis van de zoekstrategie kunnen studies over het hoofd gezien zijn. Er werd immers maar van één database gebruik gemaakt. Wel werden de referenties van geselecteerde artikels doorzocht om zo dit risico te verkleinen. Om praktische redenen werden enkel Engels- en Nederlandstalige artikels geselecteerd. De onderzoekers denken echter niet dat hierdoor belangrijke publicaties over het onderwerp gemist werden.
Bijna alle geselecteerde studies stelden de diagnose van herpes zoster louter op klinische bevindingen en deden geen virologische testing. Hoewel algemeen wordt aanvaard dat zona een klinische diagnose is, kan dit geleid hebben tot de misclassificatie van zona patiënten.
Publicatie bias is natuurlijk bij iedere literatuurreview een risico.
Het gepubliceerde onderzoek over de risicofactoren van postherpetische neuralgie blijkt zeer heterogeen. Zo is er bijvoorbeeld geen consensus over de exacte definitie van PHN. De noodzakelijke duur van de pijn varieert in de literatuur van 1 tot 6 maanden en ook de verwachte ernst van de pijn varieert. De studies gebruiken ook uiteenlopende definities van de klinische kenmerken bij een acute zosterinfectie zoals ernstige rash of hevige acute pijn. Door ons te beperken tot die studies met

definities waar wij zelf het meeste achterstonden, reduceerden we weliswaar het aantal artikels dat in aanmerking kwam voor selectie, maar beperkten we anderzijds de heterogeniteit binnen onze selectie.
Een volgend punt van heterogeniteit is de setting van de geselecteerde studies. Patiënten die zich presenteren in de tweede lijn zijn een geselecteerd publiek met vaak ernstigere pathologie. De gerapporteerde incidentie van PHN ligt dan ook hoger bij studies in ziekenhuissetting dan bij eerstelijnsstudies.
Ook het studiedesign varieert tussen de geselecteerde artikels. Een nadeel van retrospectief onderzoek is de kwaliteit van de data. Deze kunnen onvolledig geregistreerd zijn. Bovendien wordt er bij retrospectief onderzoek vaak gerekend op het geheugen van de deelnemers. Dit leidt eerder tot onderrapportage. In onze literatuurstudie ligt de gemiddelde incidentie van PHN opmerkelijk lager bij de retrospectieve studies in vergelijking met de prospectieve.
Een belangrijke sterkte van deze review is dat de Cochrane methodologie gevolgd werd.[14]
De geïncludeerde populatie van de veldstudie was te klein om voor statistische analyse in aanmerking te komen. Wel werden de gegevens verzameld op basis van strikte definities van PHN en de verschillende te onderzoeken risicofactoren. Er was slechts één loss to follow-up.

Implicaties

Uit onze review blijkt dat de incidentie van postherpetische neuralgie relatief laag ligt. Daarom is verder onderzoek naar de risicofactoren van PHN met grotere studiepopulaties nodig zodat grotere power bereikt wordt en ook kleinere effecten kunnen opgepikt worden.
Consensus over de definitie van postherpetische neuralgie is cruciaal om de heterogeniteit tussen studies in de toekomst terug te dringen. De definitie die wij voorstellen is aanhoudende pijn meer dan 3 maanden na het ontstaan van de zonale rash. Dit is de meest courante definitie in de recente literatuur.
Toekomstige studies moeten gericht zijn op de preventie en behandeling van postherpetische neuralgie. Antivirale middelen zijn onvoldoende betrouwbaar in het voorkomen van PHN en eens de complicatie optreedt, is de behandeling vaak complex en onvoldoende effectief. De laatste jaren wordt meer en meer gefocust op het voorkomen van herpes zoster. Sinds 2006 is Zostavax®, een levend afgezwakt varicella zoster vaccin, op de markt en in de EU goedgekeurd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie. De Shingles Prevention Study toonde aan dat Zostavax® de incidentie van herpes zoster en het ontstaan van PHN significant vermindert bij 60-plussers. De ZEST-studie bewees dat het vaccin de incidentie van herpes zoster met bijna 70% vermindert in de leeftijdscategorie 50-59 jaar. Het vaccin wordt algemeen goed getolereerd.[17] De werkzaamheid op lange termijn is nog onvoldoende bewezen, er werd reeds een significante afname van de immunogeniciteit vijf jaar na vaccinatie vastgesteld.[7] De nood aan en het beste tijdstip voor een boostervaccinatie moeten nog worden onderzocht. Kosteneffectiviteitstudies zijn volop lopende. De meeste studies suggereren een optimale leeftijd voor vaccinatie ≥60 jaar.[8]
Vaccinatie tegen herpes zoster heeft dus zeker potentieel om de ziektelast verbonden aan de aandoening sterk te reduceren. Verder onderzoek naar risicofactoren van PHN kan hierbij een belangrijke rol spelen om vaccinatie gerichter en dus meer kosteneffectief in te zetten.

5. Conclusie

De huidige strategieën voor de aanpak van acute herpes zoster en de behandeling van de geassocieerde postherpetische neuralgie zijn onvoldoende effectief. In deze review identificeerden we vijf risicofactoren voor het ontstaan van postherpetische neuralgie: leeftijd, hevige acute pijn, ernstige acute huidletsels, trigeminale zona en prodromale pijn.
Verder onderzoek op basis van grotere studies met hogere power is nodig om bijkomende risicofactoren voor PHN te objectiveren. Daarenboven moet ook de predictieve waarde van verschillende combinaties van deze risicofactoren onderzocht worden. Het uiteindelijke doel is het opstellen van een preventief algoritme waarmee artsen in de eerste lijn op basis van klinische symptomen bij een acute herpes zoster

het risico op PHN bij de individuele patiënt kunnen inschatten. Op basis hiervan kunnen nieuwe behandelings- of preventiestrategieën bekeken worden.

6. Referenties

1. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. The Lancet Neurology 2010; 9: 807-819.

2. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, et al. Patients perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. J Pain 2012; 153: 342-349.

3. Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevelance of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. Eur J Pain 1999; 3: 335-342.

4. Buntinx F, Bartholomeeusen S, Belmans A, et al. Association between recent herpes zoster but not herpes simplex infection and subsequent risk of malignancy in women: a retrospective cohort study. Epidemiol Infect 2014; 142: 1008–1017.

5. Cebrian-Cuenca AM, Diez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centers in the valencian community of Spain. BMC Infect Dis 2011; 11: 302-314.

6. Cho SI, Lee CH, Park G, et al. Use of S-LANS, a tool for screening seuropathic pain, for predicting postherpetic neuralgia in patients after acute Herpes zoster events: a single-center, 12-month, prospective cohort study. The Journal of Pain 2014; 15(2): 149-156.

7. Cook SJ, Flaherty DK. Review of the Persistence of Herpes Zoster Vaccine Efficacy in Clinical Trials. Clin Ther 2015; 37: 2388–2397.

8. Damm O, Ultsch B, Horn J, et al. Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries. BMC Public Health 2015; 15:533.

9. Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. J Pain 2010; 11(11): 1211-1221.

10. Gan EY, Tian EA, Tey HL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. Am J Clin Dermatol 2013; 14:77-85.

11. Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. BMC Infect Dis 2010; 10: 230-241.

12. Harpaz R, Nagel MA, Schmader K, et al. Roundtable on postherpetic neuralgia-what, why, how long, and what's next? Popul Health Manag 2012; 15: 385-390.

13. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, et al. Prevalence of postherpetic neuralgia after single episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. BMJ 2000; 321: 1-4.

14. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.

15. Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545-1551.

16. Katz J, McDermott MP, Cooper E, et al. Psychological risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. J Pain 2005; 6(12): 782-790.

17. Keating GM. Shingles (Herpes Zoster) Vaccine (Zostavax®): A Review of Its Use in the Prevention of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Adults Aged ≥50 Years. Drugs 2013; 73:1227–1244.

18. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract 2002; 19: 471-475.

19. Opstelten W, Zuithoff NPA, Van Essen G, et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. J Pain 2007; 132: 52-59.

20. Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, et al. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. BMC Medicine 2010; 8:58-68.

21. Truyers C, Elli S, Goderis G, et al. Twintig jaar huisartsenpraktijk in Vlaanderen (1994-2013). Leuven: Acco; 2015. p. 43.

7. Bijlagen

7.1 Tabellen

7.1.1 Tabel 1: Overzicht van de geïncludeerde studies

Studie	Onderzoekstype	Land	Periode	Setting	Definitie PHN	Aantal HZ patiënten	aantal PHN patiënten	Incidentie PHN	Bestudeerde risicofactoren
Helgason 2000	prospectief	Ijsland	Januari 1990- juni 1995	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	391	28	7,20%	Leeftijd
Bouhassira 2011	prospectief	Frankrijk	Juni 2007 - juni 2008	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	1089	127	11,70%	Leeftijd, geslacht, hevige acute pijn
Cebrian-Cuenca 2011	prospectief	Spanje	December 2006 - november 2007	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	130	18	13,80%	Geslacht
Opstelten 2007	prospectief	Nederland	September 2001 - februari 2004	huisarts	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 3 maanden na zona	598	46	7,70%	Geslacht, ernstige acute huidletsels
Opstelten 2002	retrospectief	Nederland	Augustus 1994 - juli 1999	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	837	22	2,60%	Leeftijd, geslacht, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Bowsher 1999	retrospectief	Verenigd Koninkrijk	Interview in 1994	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	255	39	15,20%	Geslacht, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels
Cho 2014	prospectief	Korea	Mei 2010 - april 2012	specialist (dermatoloog)	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 3 maanden na zona	305	19	6,20%	Leeftijd, geslacht, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Drolet 2010	prospectief	Canada	Oktober 2005 - juli 2006	gemengd	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 3 maanden na zona	249	56	22,50%	Leeftijd, geslacht, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn, hevige acute pijn
Katz 2005	prospectief	Verenigde Staten	Niet gekend	gemengd	Pijn ≥ 3,5 maanden na zona	102	20	30,90%	Geslacht, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Parutti 2010	prospectief	Italië	Mei 2006 - april 2008	gemengd	Pijn ≥ 3 maanden na zona	435	130	20,60%	Geslacht
Gialloreti 2010	retrospectief	Italië	2003 - 2005	gemengd	Gebruik van pijnmedicatie ≥ 3 maanden na zona	5675	350	6,20%	Leeftijd, geslacht
Jung 2004	Gegevens uit RCT's	Verenigde Staten	Niet gekend	gemengd	Pijn ≥ 3 maanden na zona	855	153	17,90%	Geslacht, hevige acute pijn, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn

7.1.2 Tabel 2: Resultaten veldstudie

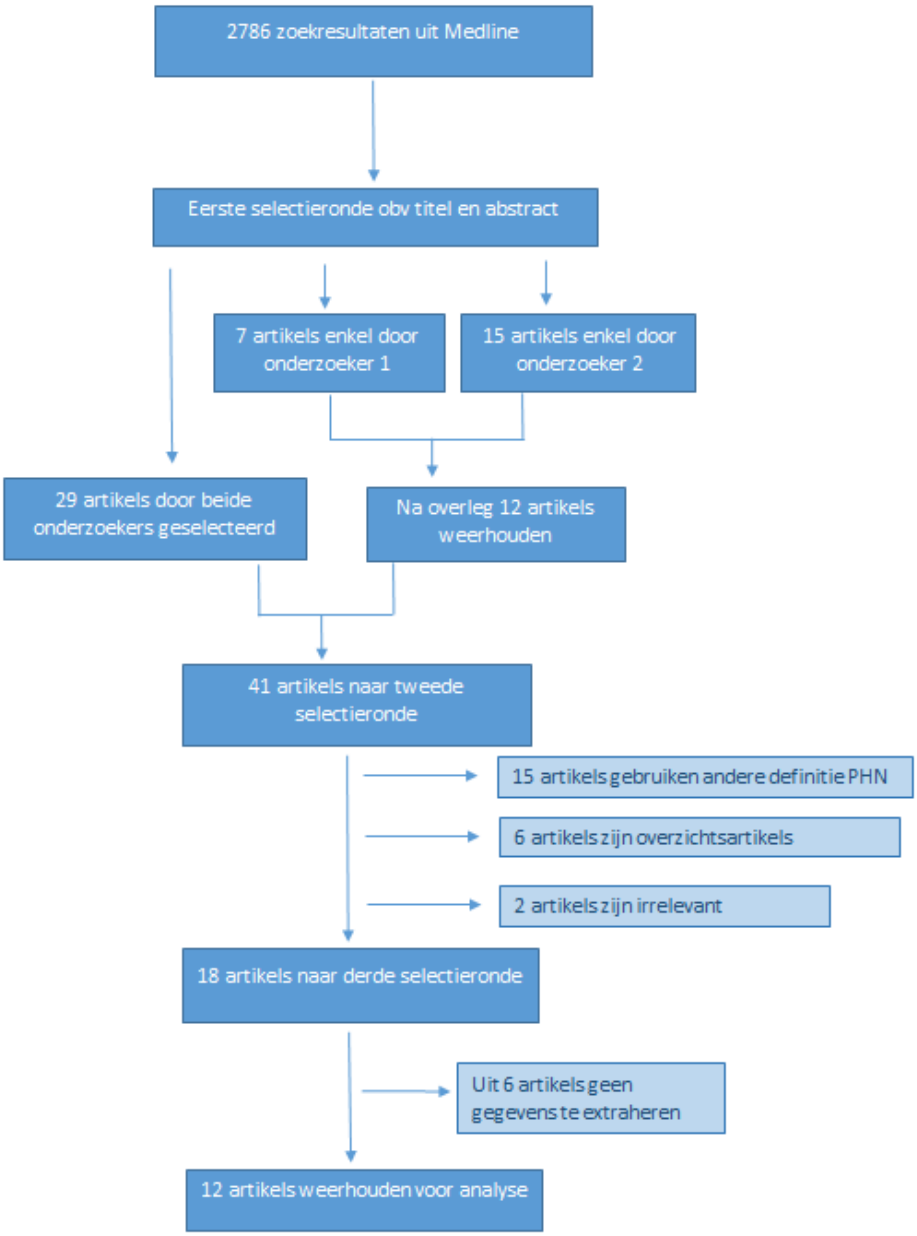
	Zonapatiënten		ontwikkeling PHN			
	N=47		ja N=4		neen N=43	
Kenmerken bij presentatie	N	%	N	%	N	%
Demografische kenmerken						
Leeftijd						
< 50 jaar	12	25,5	0	0	12	27,9
50-70 jaar	22	46,8	4	100	18	41,9
> 70 jaar	13	27,7	0	0	13	30,2
Gemiddelde leeftijd	61		67		60	
Geslacht						
man	24	51,1	2	50	22	51,2
vrouw	23	48,9	2	50	21	48,8
Immuunstatus						
normaal	41	87,2	3	75	38	88,4
gecomprommiteerd	6	12,8	1	25	5	11,6
Kenmerken van de zona						
Duur van de huidletsels bij presentatie						
< 7 dagen	38	80,9	3	75	35	81,4
7-14 dagen	5	10,6	0	0	5	11,6
> 14 dagen	4	8,5	1	25	3	7
Uitgebreidheid van de huidletsels						
< 25 letsels	26	55,3	1	25	25	58,1
25-50 letsels	18	38,3	3	75	15	34,9
> 50 letsels	3	6,4	0	0	3	7
Lokalisatie van de huidletsels						
trigeminaal	5	10,6	0	0	5	11,6
cervicaal	7	14,9	1	25	6	14
thoracaal	29	61,7	3	75	26	60,5
lumbaal	5	10,6	0	0	5	11,6
sacraal	1	2,1	0	0	1	2,3
Prodromale pijn						
ja	27	57,4	4	100	23	53,5
neen	20	42,6	0	0	20	46,5
VAS-score						
≤ 2	15	31,9	0	0	15	34,9
3 tot 6	17	36,2	0	0	17	39,5
≥ 7	15	31,9	4	100	11	25,6
Gemiddelde VAS	4,5		8		4,2	
Invloed op ADL						
ja	23	48,9	4	100	19	44,2
neen	24	51,1	0	0	24	55,8
Pijnkarakter						
scherp/stekend	18	38,2	3	75	15	34,9
brandend/prikkelend/tintelend	26	55,3	2	50	24	55,8
jeukend	7	14,9	0	0	7	16,3
overgevoeligheid	14	29,8	2	50	12	27,9
voosheid/slapend	3	6,4	0	0	3	7
Behandeling						
Pijnstilling						
ja	24	51,1	4	100	20	46,5
neen	23	48,9	0	0	23	53,5
Antivirale therapie						
ja	39	83	4	100	35	81,4
neen	8	17	0	0	8	18,6

7.1.3 Tabel 3: Kenmerken van de PHN patiënten

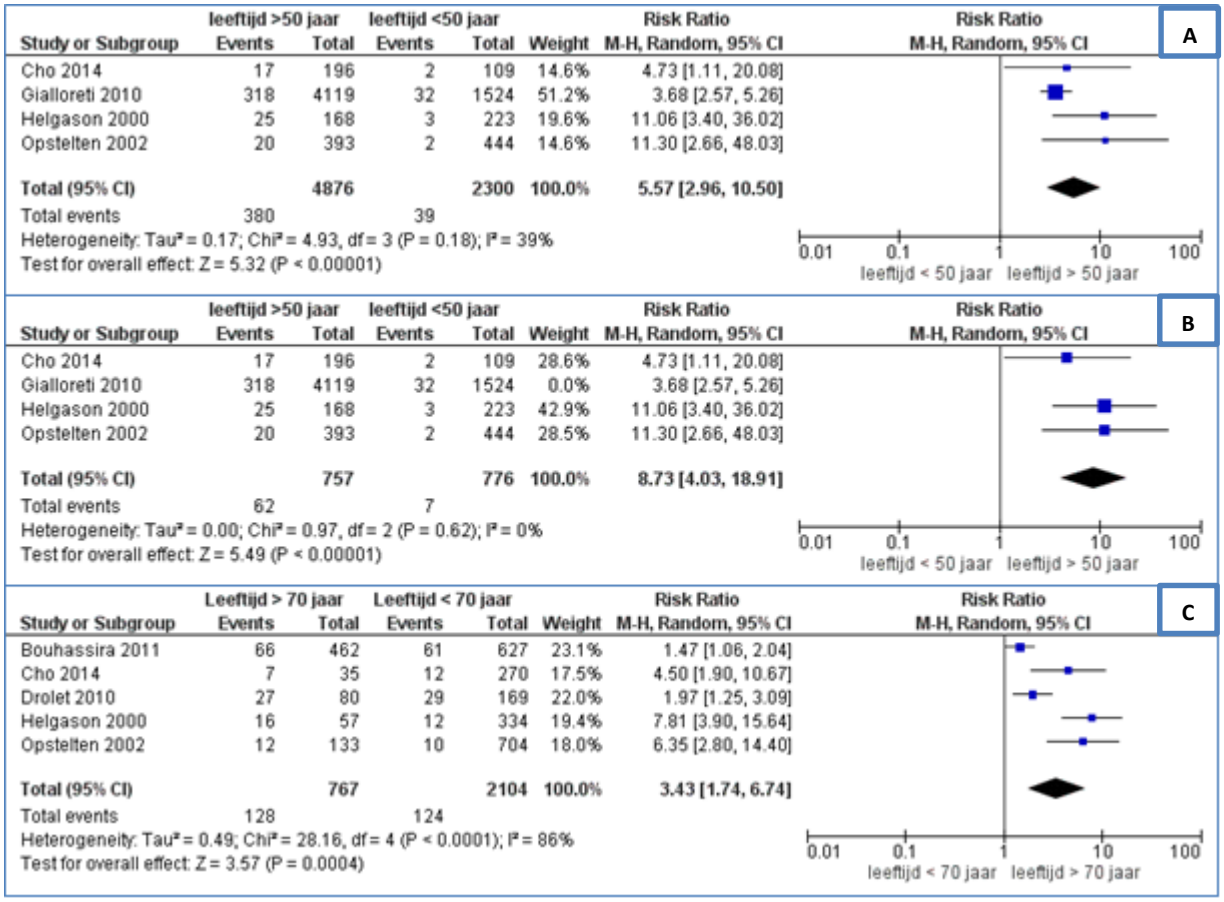
	PHN 1	PHN 2	PHN 3	PHN 4
Demografische kenmerken				
leeftijd	65	65	69	70
geslacht	man	vrouw	man	vrouw
immuunstatus	normaal	gecompromiteerd	normaal	normaal
Kenmerken van de zona				
Duur van de huidletsels bij presentatie	< 7 dagen	> 14 dagen	< 7 dagen	< 7 dagen
uitgebreidheid van de huidletsels	25-50	25-50	25-50	< 25
lokalisatie van de huidletsels	thoracaal	thoracaal	cervicaal	thoracaal
Prodromale pijn	ja	ja	ja	ja
VAS-score	7	8	8	10
Invloed op ADL	ja	ja	ja	ja
Pijnkarakter	prikkelend, overgevoeligheid, scherp, stekend	brandend, tintelend	scherp	scherp, overgevoelig
Behandeling				
Pijnstilling	ja	ja	ja	ja
Antivirale therapie	ja	ja	ja	ja
Kenmerken van de PHN				
VAS-score	6	9	2	2
Invloed op ADL	ja	ja	ja	ja
Pijnkarakter	prikkelend, tintelend, scherp, overgevoeligheid	brandend	overgevoeligheid	scherp, overgevoelig
Medicatie	Paracetamol, NSAID, anti-epilepticum	tricyclisch antidepressivum	lokaal anestheticum, paracetamol, opiaat	paracetamol, opiaat

7.2 Figuren

7.2.1 Figuur 1: Overzicht selectieprocedure artikels voor literatuurstudie

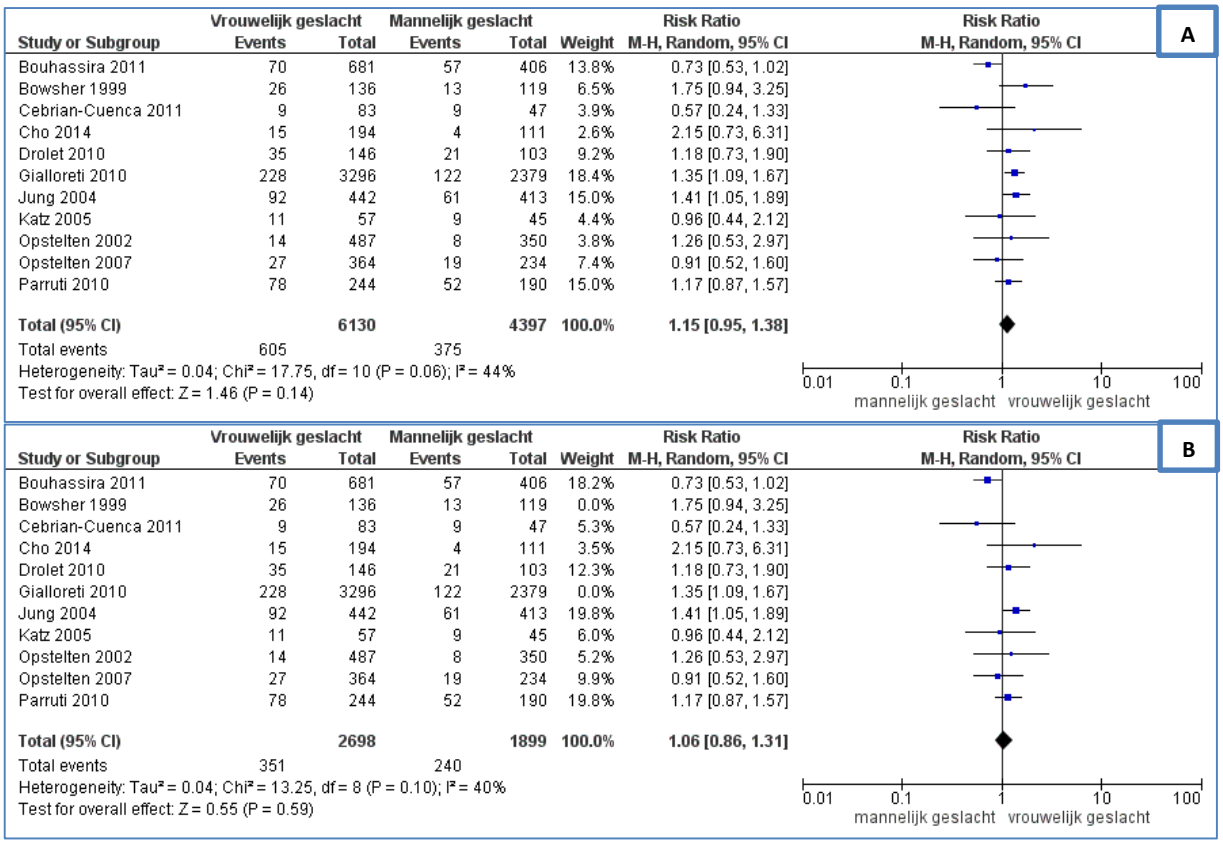


7.2.2 Figuur 2: Leeftijd als risicofactor voor PHN



A: Forest plot met leeftijd > 50 jaar als risicofactor voor PHN.
B: Forest plot met leeftijd > 50 jaar als risicofactor voor PHN waarbij de zwakke studies zijn weggelaten.
C: Forest plot met leeftijd >70 jaar als risicofactor voor PHN.

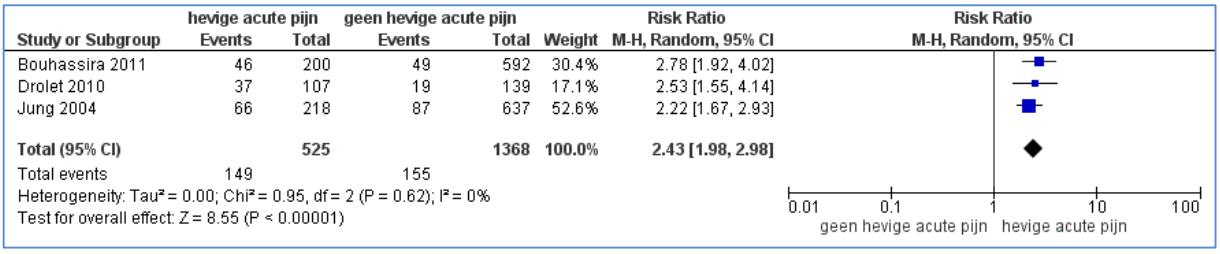
7.2.3 Figuur 3: Geslacht als risicofactor voor PHN



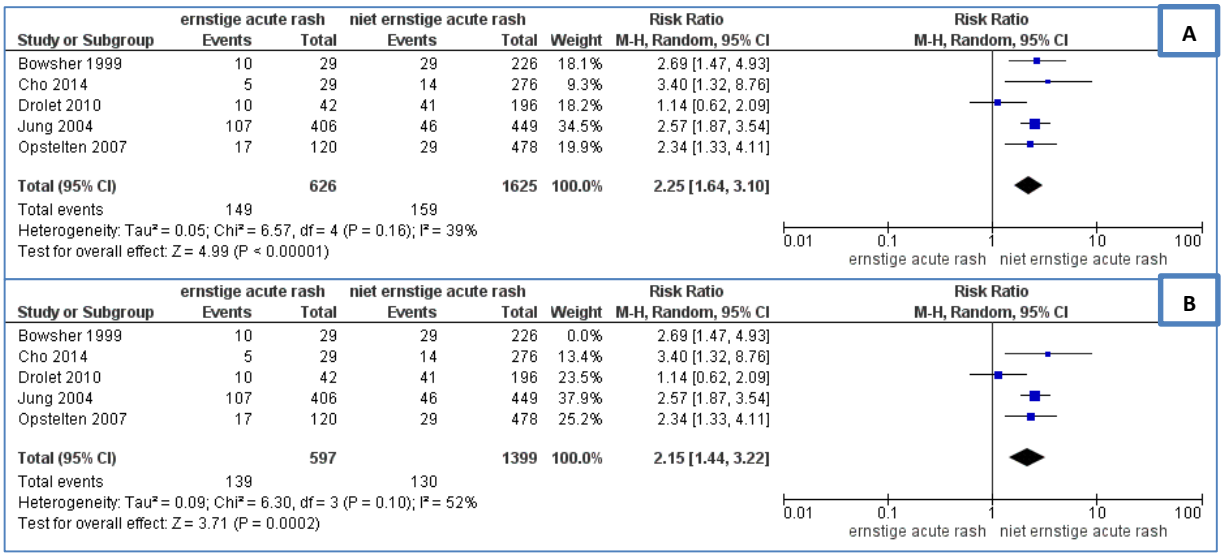
A: Forest plot met geslacht als risicofactor voor PHN.

B: Forest plot met geslacht als risicofactor voor PHN waarbij de zwakke studies zijn weggelaten.

7.2.4 Figuur 4: Hevige acute pijn als risicofactor voor PHN

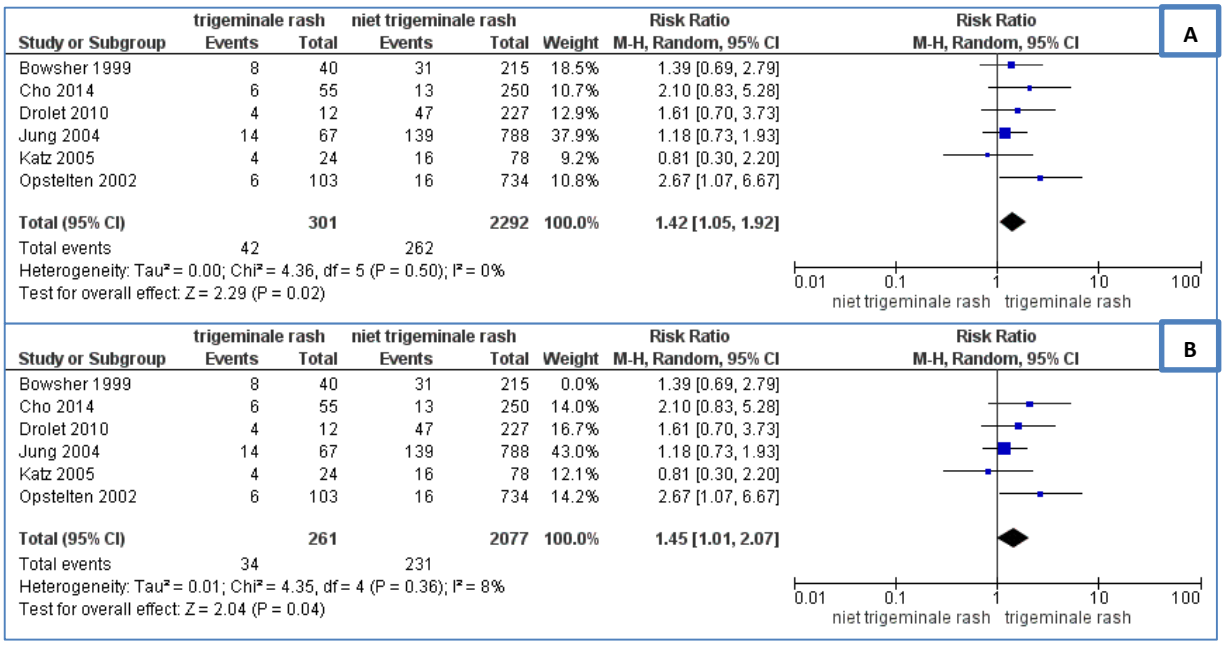


7.2.5 Figuur 5: Ernstige acute rash als risicofactor voor PHN



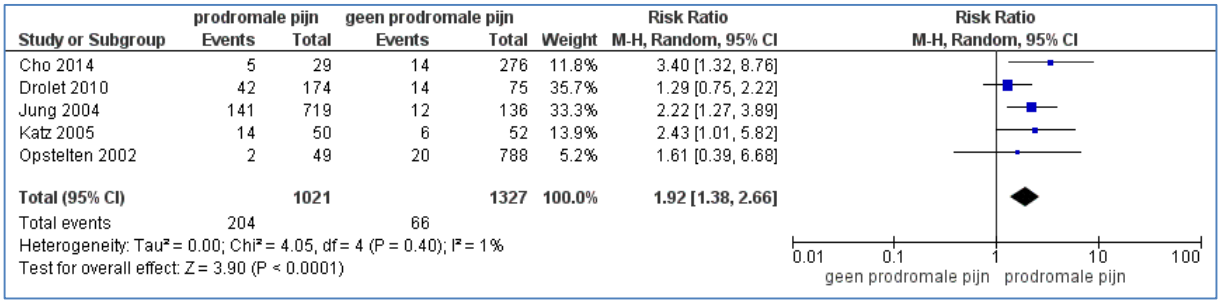
A: Forest plot met ernstige acute rash als risicofactor voor PHN.
B: Forest plot met ernstige acute rash als risicofactor voor PHN waarbij de zwakke studies zijn weggelaten.

7.2.6 Figuur 6: Trigeminuslokalisatie als risicofactor voor PHN



A: Forest plot met trigeminus lokalisatie als risicofactor voor PHN.
B: Forest plot met trigeminus lokalisatie als risicofactor voor PHN waarbij de zwakke studies zijn weggelaten.

7.2.7: Figuur 7: Prodromale pijn als risicofactor voor PHN



Study or Subgroup	prodromale pijn Events	Total	geen prodromale pijn Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Cho 2014	5	29	14	276	11.8%	3.40 [1.32, 8.76]
Drolet 2010	42	174	14	75	35.7%	1.29 [0.75, 2.22]
Jung 2004	141	719	12	136	33.3%	2.22 [1.27, 3.89]
Katz 2005	14	50	6	52	13.9%	2.43 [1.01, 5.82]
Opstelten 2002	2	49	20	788	5.2%	1.61 [0.39, 6.68]
Total (95% CI)		**1021**		**1327**	**100.0%**	**1.92 [1.38, 2.66]**
Total events	204		66			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.05, df = 4 (P = 0.40); I² = 1%
Test for overall effect: Z = 3.90 (P < 0.0001)

7.3 Formulieren veldstudie

7.3.1 Infoblad voor de huisarts

Kunnen wij voorspellen of een patiënt met zona meer of minder kans heeft om een postherpetische neuralgie te krijgen?
Geachte huisarts,
Alvast bedankt dat u instemt om mee te werken aan het onderzoek met bovenstaand onderwerp. Met een incidentie tussen 3 en 5/1000 personen per jaar is zona een vrij frequente maar in vele gevallen een onschuldige aandoening. Vijf tot dertig procent van deze mensen ontwikkelen echter een postherpetische neuralgie (PHN), die gedurende een erg wisselende periode veel last kan geven.
Het doel van dit manamawerk zou er in bestaan na te gaan in welke mate we vroegtijdig kunnen voorspellen welke mensen met zona een PHN zullen ontwikkelen en welke niet.
Hiervoor hebben we een prospectieve observationele studie opgezet. Gezien de lage incidentie van herpes zoster en zeker van PHN hebben wij een aanzienlijk aantal huisartsen nodig voor de registratie. We hopen op de medewerking te kunnen rekenen van een 60-tal huisartsen. Geschat wordt dat elke huisarts gedurende de 9 à 12 maanden van registratie 3 tot 4 nieuwe zona patiënten zal includeren.

Wat moet u doen?
De bedoeling is dat u bij elke nieuwe diagnose van zona aan de patiënt vraagt of deze wil meewerken aan de studie. Hiervoor vindt u verder in deze omslag een informatie- en toestemmingsformulier dat de patiënt dient te lezen en goed te keuren (handtekening). Dit formulier dient u zelf bij te houden. Wel is het zo dat elke patiënt maar één keer geregistreerd kan worden. Ook minderjarigen en wilsonbekwamen mogen niet worden opgenomen in deze studie.
Wanneer u de goedkeuring van de patiënt heeft, vult u het document '*Registratie van een acute herpes zoster* ' in. Dit document stuurt u dan met een van de bijgevoegde geadresseerde enveloppen op naar de onderzoekers. Indien het voor u makkelijker is, kan u het formulier ook faxen of inscannen en mailen. De nodige contactgegevens zijn telkens terug te vinden onderaan de registratieformulieren. Essentieel voor het onderzoek is dat we kunnen beschikken over follow-up gegevens na een periode van 3 maanden. Ofwel kunt u zelf (telefonisch)contact opnemen met de patiënt en het document '*Registratie follow-up 3 maanden na zona diagnose*' overlopen, invullen en bezorgen aan de onderzoekers. Ofwel kunt u (in samenspraak met de patiënt) ervoor kiezen dat de onderzoekers instaan voor de telefonische follow-up. Hiervoor dient dit wel te zijn aangegeven op het registratieformulier (inclusief telefoonnummer patiënt).

Wat vindt u in deze bundel?
Achtereenvolgens vindt u volgende documenten in deze omslag:

- In vijfvoud een bundeltje met volgende documenten:
    - Het informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt.
    - Het document: 'Registratie van een acute herpes zoster '.
    - Het document: 'Registratie follow-up 3 maanden na zona diagnose'.
- Zes geadresseerde enveloppen.

Hoe verloopt het verder?
Gezien de lage incidentie zal u maandelijks een herinneringsmail krijgen dat de studie lopende is. Hierbij zal u ook op de hoogte worden gehouden van het door u en het in totaal aantal geregistreerde patiënten. Indien u vragen of opmerkingen heeft mag u altijd contact opnemen (telefonisch of via e-mail) met een van de onderzoekers.

Tot slot…
Ten slotte willen we u nogmaals zeer hartelijk danken voor uw medewerking aan dit onderzoek.

Met vriendelijke groeten,

Dr. Maarten De Vries - 0472/51 56 25 - maarten.devries@student.kuleuven.be
Dr. Jolien Vanopdenbosch - 0484/24 85 44 - jolien.vanopdenbosch@student.kuleuven.be

Promotor: Prof. Dr. Frank Buntinx - Frank.Buntinx@med.kuleuven.be
Co-promotor: Dr. Cathy Matheï - Catharina.Mathei@med.kuleuven.be

Faxnummer: 014/86 19 60

7.3.2 Informatie- en toestemmingsformulier patiënt

Kunnen wij voorspellen of een patiënt met zona meer of minder kans heeft om een postherpetische neuralgie te krijgen?
Geachte meneer/mevrouw,
Zoals U wel weet krijgt een deel van de mensen met zona te maken met pijn of allerlei andere gevoelsgewaarwordingen tijdens of na de huiduitslag. In het kader van onze Masterthesis in de opleiding Huisartsgeneeskunde, doen wij onderzoek naar langdurige pijn bij patiënten die een zona doormaken. Deze studie heeft als doel om risicofactoren bloot te leggen waardoor mensen met een zona beter behandeld kunnen worden. Hiervoor werken wij samen met uw huisarts, die van zona patiënten een aantal gegevens zal registreren zoals: leeftijd, geslacht, ernst van de pijn en de huidletsels.
Wanneer u deelneemt aan de studie, zullen voor dit onderzoek geen speciale onderzoeken gebeuren, maar zult u mogelijk wel nog telefonisch gecontacteerd worden na 3 maanden. Dit zal gebeuren door uw huisarts of door de onderzoekers. Daarbij zal enkel nagevraagd worden of u op dat momenten nog klachten heeft en hoe erg die zijn. De deelname aan deze studie is volledig op vrijwillige basis. U hoeft niet deel te nemen als u dat niet wenst. Als u deelneemt aan deze studie, mag u steeds uw deelname op elk moment beëindigen, zonder dat u daar enig nadeel van zal ondervinden. U hoeft hiervoor geen reden op te geven. Uw beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen zal geen enkele invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen die u krijgt, noch op de relatie met de behandelende arts. Er zijn voor u geen kosten verbonden aan het onderzoek. Deelname biedt u ook geen direct voordeel, maar u draagt positief bij aan de continue zoektocht naar een betere aanpak van zona in de toekomst. Als deelnemer heeft u steeds het recht om de onderzoeker te vragen welke gegevens over u verzameld worden in het kader van de studie. Daarnaast kan u ook steeds inzage krijgen in uw persoonlijke informatie.
Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke ethische commissie; de Commissie voor Medische Ethiek van de KU Leuven. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk en volgens de meest recente versie van de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen die deelnemen aan klinische studies.

Voor verdere informatie kan u steeds contact opnemen met de onderzoekers:
Dr. Maarten De Vries - 0472/51 56 25 - maarten.devries@student.kuleuven.be
Dr. Jolien Vanopdenbosch - 0484/24 85 44 - jolien.vanopdenbosch@student.kuleuven.be
Promotor: Prof. Dr. Frank Buntinx - Frank.Buntinx@med.kuleuven.be
Co-promotor: Dr. Cathy Matheï - Catharina.Mathei@med.kuleuven.be

<u>Toestemming tot gegevensregistratie:</u>
Ik bevestig dat ik de nodige tijd gekregen heb om het informatieformulier omtrent de studie te lezen en dat al mijn vragen hierbij beantwoord werden.
Ik stem toe in deelname aan dit onderzoek en ik geef toestemming om de gegevens verzameld in het kader van dit onderzoek wetenschappelijk te analyseren en te publiceren. Tevens ga ik akkoord met mogelijke telefonische contactname door de onderzoekers voor de bevraging van resterende symptomen na een periode van 3 maanden.

Naam: Datum: Handtekening:

7.3.3 Registratie acute herpes zoster

Datum:

Stempel arts:

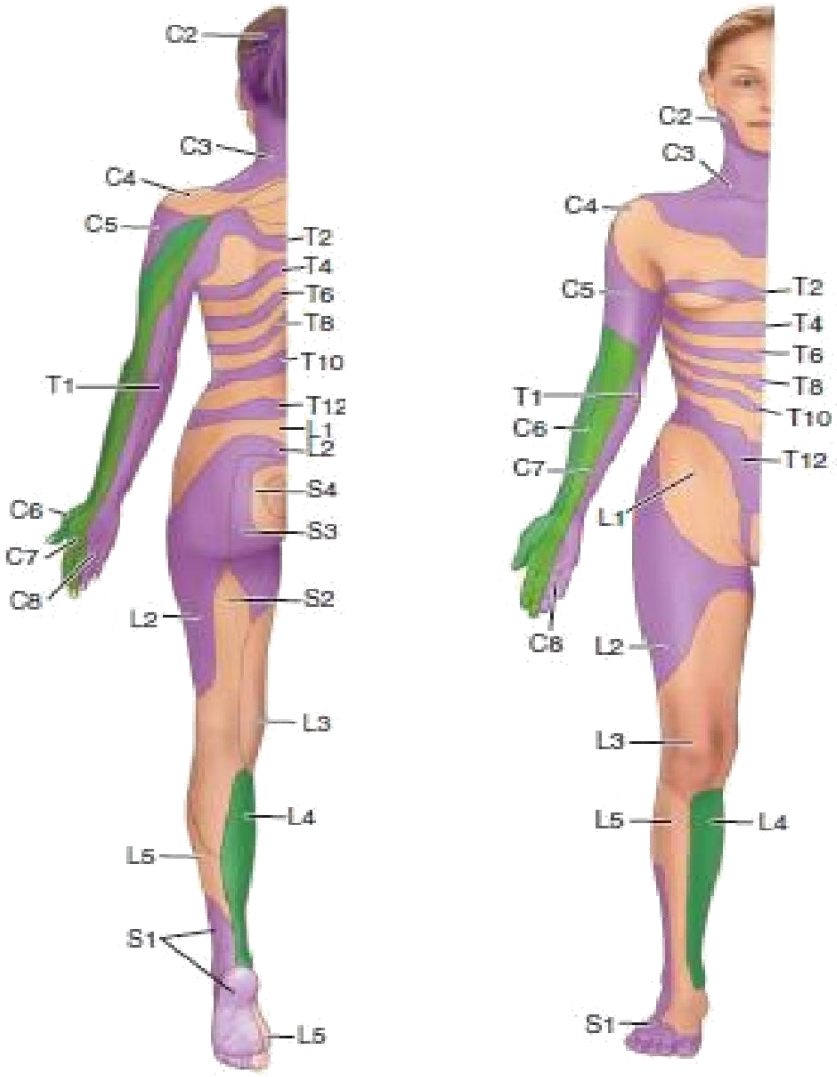
- **Id. patiënt:** geboortedatum (JJMMDD – eerst jaar, dan maand, dan dag), het geslacht (M of V) en de eerste twee letter van de achternaam (alle voorvoegsels zoals 'de' en 'van' inclusief).
  Voorbeeld: Ann van Dijck, vrouwelijk, geboren op 17 maart 1965 → id. patiënt = 650317-V-VA
- **VAS-score:** pijnschaal van 0 tot 10 met 0 geen pijn en 10 de ergst voor te stellen pijn.
- **Belemmering algemeen dagelijkse activiteiten:** de voor de patiënt normale dagdagelijkse bezigheden niet meer naar behoren kunnen uitvoeren zoals het beroep, huishouden, hobby's,…
- **Prodromale pijn:** pijn in zelfde dermatoom voorafgaand aan de zonale rash.
- **Zonale rash – individuele letsels :** vesikels, pustels, verkorste vesikels.

Vul gegevens aan op stippellijn en omcirkel wat past:

Id. patiënt: (JJMMDD – geslacht – eerste 2 letters familienaam)	…….			
Tijdsduur huidletsels:	< 7 dagen aanwezig	7-14 dagen aanwezig	> 14 dagen aanwezig	
Pijn intensiteit nu:	VAS-score: …… / 10			
	Belemmering algemeen dagelijkse activiteiten: J / N			
	Pijnmedicatie opgestart: J / N	Welke? ……		
Pijn karakter nu:	scherp	bonzend	brandend	prikkelend
	tintelend	overgevoeligheid	voosheid	Anders: ……
Prodromale pijn:	J / N			
Lokalisatie zonale rash: (Voor dermatoom z.o.z.)	Dermatoom: ……	aangezicht	hoofd	
	nek	romp	arm	been
Ernst zonale rash - aantal individuele letsels:	< 25 letsels	25-50 letsels	>50 letsels	
Antivirale therapie gestart:	J / N			
Immuun status: (Immuunziekte – medicatie)	Normaal	Gecompromitteerd door : …… ……		
Opmerkingen:				

Alleen in te vullen indien onderzoekers moeten instaan voor de telefonische follow-up

Naam patiënt:	……
Telefoonnummer patiënt:	……



Contactgegevens onderzoekers:

Dr. Maarten De Vries - 0472/51 56 25 - maarten.devries@student.kuleuven.be
Dr. Jolien Vanopdenbosch - 0484/24 85 44 - jolien.vanopdenbosch@student.kuleuven.be

Faxnummer: 014/86 19 60

Postadres:

Maarten De Vries
Polderstraat 17D
2260, Westerlo

OF

Jolien Vanopdenbosch
Muizenstraat 168
1981, Hofstade

7.3.4 Registratie follow-up

Datum:

Stempel arts:

- **Id. patiënt:** geboortedatum (JJMMDD – eerst jaar, dan maand, dan dag), het geslacht (M of V) en de eerste twee letter van de achternaam (alle voorvoegsels zoals 'de' en 'van' inclusief).
  Voorbeeld: Ann van Dijck, vrouwelijk, geboren op 17 maart 1965 → id. patiënt = 650317-V-VA
- **VAS-score:** pijnschaal van 0 tot 10 met 0 geen pijn en 10 de ergst voor te stellen pijn.
- **Belemmering algemeen dagelijkse activiteiten:** de voor de patiënt normale dagdagelijkse bezigheden niet meer naar behoren kunnen uitvoeren zoals het beroep, huishouden, hobby's,…

Vul gegevens aan op stippellijn en omcirkel wat past:

Id. patiënt: (JJMMDD – geslacht – eerste 2 letters familienaam)	…….			
Pijn intensiteit nu:	VAS-score: …… / 10			
	Belemmering algemeen dagelijkse activiteiten: J / N			
	Pijnmedicatie nu: J / N		Welke? ……	
Pijn karakter nu:	scherp	bonzend	brandend	prikkelend
	tintelend	overgevoeligheid	voosheid	Anders:

Contactgegevens onderzoekers:

Dr. Maarten De Vries - 0472/51 56 25 - maarten.devries@student.kuleuven.be
Dr. Jolien Vanopdenbosch - 0484/24 85 44 -

jolien.vanopdenbosch@student.kuleuven.be Faxnummer: 014/86 19 60

Postadres:
Maarten De Vries
Polderstraat 17D
2260, Westerlo

OF

Jolien Vanopdenbosch
Muizenstraat 168
1981, Hofstade

7.4 Goedkeuring ethische commissie

7.4.1 Verzoek tot advies aan ethisch comité

Student(en):
Jolien Vanopdenbosch
Maarten De Vries
Promotor:
Frank Buntinx (Frank.Buntinx@med.kuleuven.be - u0012319 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:
multicentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is:
Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.
Het onderzoek is:
Prospectief observationeel onderzoek
Gebruikte methode:
prospectief onderzoek waarbij interviews of vragenlijsten worden gebruikt

BIJKOMENDE GEGEVENS:

Achtergrond:
Met een incidentie tussen 3 en 5/1000 personen per jaar is zona een vrij frequent voorkomende aandoening, die in de meeste gevallen na enkele weken vanzelf ook weer verdwijnt. Vijf tot dertig procent van deze mensen ontwikkelen echter een postherpetische neuralgie (PHN), die gedurende een erg wisselende periode heel veel last kan geven. Er wordt momenteel gewerkt aan allerhande vormen van behandeling om een PHN te voorkomen of te behandelen.
Het doel van dit manamawerk zou er in bestaan na te gaan in welke mate wij vroegtijdig kunnen voorspellen welke mensen met zona een PHN zullen ontwikkelen.
Hiervoor zullen wij een prospectieve observationele studie opzetten bij een 60tal Vlaamse huisartsen van patiënten met een nieuwe diagnose van zona. We hebben als doel om van 200 herpes zoster patiënten follow-up gegevens te verzamelen. Op deze manier willen we risicofactoren voor de ontwikkeling van een PHN bestuderen.
Voor dit onderzoek definiëren wij PHN als elke vorm van pijn die drie maanden of langer aanhoudt na het optreden van een zonale rash.

Vraagstelling:
Kunnen wij voorspellen of een patiënt met zona meer of minder kans heeft om een postherpetische neuralgie te krijgen? Volgende risicofactoren willen wij onderzoeken a.d.h.v. prospectief observationeel onderzoek:
Maarten:
- Leeftijd
- Geslacht
- Ernst en karakter acute pijn

Jolien:
- Prodromale pijn
- Lokalisatie van zona
- Ernst van acute huidletsels

Methodologie:
Hiervoor zullen wij een prospectieve observationele studie opzetten bij een 60tal Vlaamse huisartsen van patiënten met een nieuwe diagnose van zona. We hebben als doel om van 200 herpes zoster patiënten follow-up gegevens te verzamelen. Op deze manier willen we risicofactoren voor de ontwikkeling van een PHN bestuderen. De huisartsen worden persoonlijk uitgenodigd door de onderzoekers om mee te werken aan het onderzoek. Ze krijgen een informatiebrochure met de nodige inlichtingen (zie bijlagen).

7.4.2 Goedkeuring van het ethisch comité

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven

Beste student
Dear student

Uw aanvraag werd aanvaard door de ethische commissie van het UZ Leuven. Dit wil zeggen dat de ethische commissie van oordeel is dat uw studie volgens de gangbare ethische normen wordt uitgevoerd.
Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan u deze mail als bewijs van goedkeuring door een ethische commissie aan het betreffende tijdschrift doorgeven.

Your application was accepted by the Ethics Committee of the University Hospitals Leuven. This means that the Ethics Committee acknowledges that your study is carried out according to the prevailing ethical standards.
If you plan to publish your masterthesis you can use this mail as approval by the ethics committee.

Met vriendelijke groeten

An Stockmans