Risicofactoren voor postherpetische neuralgie bij zonapatiënten: Een literatuur- en veldstudie.

Maarten De Vries (Katholieke universiteit Leuven)

Promotor: Prof. Dr. Frank Buntinx (Katholieke Universiteit Leuven)
Co-promotor: Prof. Dr. Cathy Mateï (Katholieke Universiteit Leuven)

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde 2016

Inhoudsopgave

Samenvatting 5

1 Inleiding 6

2 Methodologie 6

2.1 Literatuurstudie 6

2.1.1 Zoekstrategie 6

2.1.2 Selectieprocedure 7

2.1.3 Data extractie 7

2.1.4 Kwaliteitsbeoordeling 7

2.1.5 Analyse methode 8

2.2 Veldstudie 8

2.2.1 Studie ontwerp 8

2.2.2 Registratie van zona en patiënten en organisatie van follow-up 8

2.2.3 Exclusie criteria 8

2.2.4 Materiaal 8

2.2.5 Data analyse 9

3 Resultaten 9

3.1 Literatuurstudie 9

3.1.1 De selectie van relevante artikels 9

3.1.2 Beschrijving van de weerhouden studies 10

3.1.3 Resultaten van de kwaliteitsbeoordeling 12

3.1.4 Resultaten van de analyse 12

3.2 Veldstudie 15

3.2.1 Beschrijving van de patiënten populatie 17

3.2.2 Kenmerken van de herpes zosterinfectie bij onset 17

3.2.3 Aanpak van de acute herpes zosterinfectie door de huisarts 17

3.2.4 Follow-up gegevens en identificatie van PHN patiënten 17

4 Discussie 18

4.1 Overzicht van de bevindingen 18

4.2 Interpretatie van deze bevindingen 19

4.3 Sterktes en zwaktes van deze studie 19

4.4 Implicaties voor de toekomst 20

5 Conclusie 20

6 Referenties 21
7 Bijlagen 23
Bijlage 1: Goedgekeurd protocol 23
Bijlage 2: Gunstig advies Ethisch Comité 30
Bijlage 3: Formulieren van de veldstudie 31
Bijlage 4: Abstract (English) 37

Risicofactoren voor postherpetische neuralgie bij zonapatiënten: Een literatuur- en veldstudie.

Samenvatting

Inleiding:
Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest frequente complicatie van herpes zoster (zona). Men spreekt van PHN bij langdurige pijn, hyperesthesie en/of allodynie in het betreffende dermatoom. PHN is moeilijk te behandelen en veroorzaakt vaak langdurig fysiek en emotioneel lijden bij de patiënt. Het vinden van risicofactoren voor het ontwikkelen van een PHN kan meer inzicht geven in de pathogenese en zo kan mogelijks een efficiëntere behandeling worden gecreëerd.
Onderzoeksvraag:
Wat zijn de risicofactoren voor de ontwikkeling van PHN na een recente herpes zoster reactivatie?
Methodologie:
Er werd een literatuurstudie opgezet naar studies die handelden over risicofactoren van PHN. De selectie en kwaliteitsbeoordeling van de artikels gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Indien mogelijk werd er data over potentiele risicofactoren geëxtraheerd en een pooling met berekening van het relatief risico uitgevoerd.
Daarnaast werd er een prospectieve observationele veldstudie opgezet bij 63 Vlaamse huisartsen waarbij gegevens van patiënten met een recente zona werden geregistreerd. Na drie maanden volgde een follow-up moment. De veldstudie liep van maart 2015 tot en met januari 2016.
Resultaten:
Twaalf artikels werden in de literatuurstudie geïncludeerd. Hogere leeftijd, hevige acute pijn, prodromale pijn, ernstige acute huidletsels en trigeminale lokalisatie waren significante risicofactoren voor PHN. Het geslacht was geen risicofactor voor PHN.
In de veldstudie werden 47 zonapatiënten geïncludeerd waarvan er vier een PHN ontwikkelden. Al de geïdentificeerde PHN patiënten waren ouder dan 60 jaar en hadden een klinisch ernstige acute zona doorgemaakt. Gezien het geringe aantal was het niet relevant om een statistische pooling uit te voeren.
Conclusie:
Er is veel heterogeniteit in de beschikbare literatuur over risicofactoren voor PHN. Desondanks kunnen we hogere leeftijd en felle initiële pijn beschouwen als risicofactoren voor PHN. Toch is er een noodzaak aan grote epidemiologische studies van goede kwaliteit om bijkomende risicofactoren en vooral patiëntenkarakteristieken bloot te leggen, zodat er nieuwe behandelingsinzichten voor PHN kunnen worden bekomen.

Trefwoorden: herpes zoster, postherpetische neuralgie, risicofactoren.

1 Inleiding

Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest frequente complicatie van herpes zoster (zona). Herpes zoster wordt veroorzaakt door een reactivering van het varicella-zostervirus (VZV). De primaire infectie manifesteert zich klinisch als waterpokken. In Europa is de VZV seropositiviteit bij 30 plussers 95-100% (1). Het virus blijft na primo-infectie latent aanwezig in de sensibele ganglia en kan reactiveren in de vorm van een zona. Dit uit zich als unilateraal en segmentaal gegroepeerde blaasjes op een erythemateuze bodem. Deze huidletsels beperken zich tot één of enkele naast elkaar gelegen dermatomen en gaan vaak gepaard met pijn of ander sensibiliteitsstoornissen. Met een incidentie tussen de 3 en 5 per 1000 patiënten per jaar bij de Vlaamse huisarts komt herpes zoster regelmatig voor (2). Men spreekt van PHN bij pijn, hyperesthesie en/of allodynie in het betreffende dermatoom die ten minste 30 dagen na het ontstaan van de huidafwijkingen aanwezig is. De exacte termijn voor PHN is echter niet eenduidig vastgelegd. Afhankelijk van de gehanteerde definitie van PHN, de studieopzet en de setting ontwikkelen 5 tot 30 % van de zona patiënten een PHN (3). De meeste studies over PHN zijn tot dusver gebeurd in de tweede lijn en dus bij meer of minder geselecteerde patiënten. PHN is moeilijk te behandelen en veroorzaakt vaak langdurig fysiek en emotioneel lijden bij de patiënt (4, 5). Een belangrijke gekende risicofactor voor het ontwikkeling van een zona en PHN is de leeftijd. Met de toenemende vergrijzing wordt er in de toekomst dan ook een toename van deze aandoening verwacht. Daarnaast is ook de kankerincidentie bij ouderen na het doormaken van een zona verhoogd (6, 7)

De belangrijkste doelstelling bij de behandeling van zona patiënten is het voorkomen van belangrijke complicaties zoals PHN (8). Hiervoor wordt aan bepaalde patiëntengroepen geadviseerd om antivirale middelen op te starten.

In dit werk gaan we op zoek naar risicofactoren voor het ontwikkelen van een PHN. Kennis van belangrijke risicofactoren kan bijdragen tot meer gerichte en dus efficiëntere therapie. Verder kunnen deze predictoren zorgen voor meer inzicht in de pathogenese van PHN en helpen bij de verdere ontwikkeling en de studie van de toepasbaarheid van preventieve interventies zoals vaccins. Onze zoektocht naar risicofactoren bestaat uit twee delen: enerzijds een zoektocht met data-extractie uit de bestaande literatuur en anderzijds de verslaggeving van een eigen opgezette veldstudie bij 63 Vlaamse huisartsen.

2 Methodologie

2.1 Literatuurstudie

2.1.1 Zoekstrategie

Alvorens te zoeken naar relevante artikels werd de volgende PICO opgesteld:

- **Patient:** Patiënten met een recente herpes zoster reactivatie.
- **Intervention:** Risicofactor x (of combinatie).
- **Comparison:** Afwezigheid van risicofactor x.
- **Outcome:** PHN

Om geen artikels te missen werd PHN voorlopig beschouwd als zoster geassocieerde pijn die minstens 30 dagen persisteert na het verschijnen van de huidletsels.Met deze PICO in het achterhoofd werd er gezocht in de Medline database door middel van de Pubmed zoekmachine.

Volgende zoekterm werd gebruikt: '(Postherpetic OR Post-herpetic OR Herpes OR Zoster) AND Neuralgia'. Er werd ook gezocht op de MESH-term 'Neuralgia, Postherpetic'. Er werd alleen gezocht naar Engelstalige of Nederlandstalige artikels die gepubliceerd zijn voor november 2014.

2.1.2 Selectieprocedure

Als eerste selectieronde hebben twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar de bekomen artikels gescreend op basis van titel en vervolgens op abstract. In geval van verschil van mening werd consensus bekomen via discussie. Er werden enkel publicaties geselecteerd die handelden over de epidemiologie van PHN of over mogelijke risicofactoren voor de ontwikkeling van PHN. Artikels die uitsluitend handelden over herpes zoster of over de behandeling van PHN werden niet geselecteerd. Zowel de gemeenschappelijk geselecteerde artikels als de artikels waarover beide onderzoekers na onderling overleg akkoord waren, werden weerhouden. In deze fase werd ervoor gezorgd vooral zo sensitief mogelijk te zijn.

In de volgende selectieronde werd de volledige tekst van de weerhouden artikels door beide onderzoekers gelezen. Alleen de artikels die PHN definieerden als 'persisterende pijn drie maanden na het ontstaan van de huidletsels' werden weerhouden. Artikels die enkel gegevens beschreven over immuungecompromiteerde patiënten werden geëxcludeerd. Ook reviews werden niet verder meegenomen in de selectie aangezien daar geen gegevens uit geëxtraheerd kunnen worden. Deze werden wel gebruikt om via de literatuurlijst nog bijkomende originele studies op te sporen (sneeuwbalmethode).

In een laatste selectieronde werd er nagegaan of er uit de overblijvende studies gegevens over potentiele riscofactoren te extraheren waren. Er werd gezocht naar gegevens over één of meerdere van volgende riscofactoren:

- **Leeftijd:** gegevens moeten voorhanden zijn voor verschillende leeftijdsgroepen.
- **Geslacht:** gegevens moeten voorhanden zijn voor beide geslachten.
- **Hevige acute pijn:** gegevens moeten voorhanden zijn voor hevige acute pijn gedefinieerd als visueel analoge schaal (VAS) ≥ 2/3 bij onset of als belemmering van dagelijkse activiteiten (ADA).
- **Ernstige acute huidletsels:** gegevens moeten voorhanden zijn over het al dan niet aanwezig zijn van ernstige acute huidletsels gedefinieerd als ≥ 47 letsels bij onset of littekens na drie maanden.
- **Lokalisatie van de huidletsels:** gegevens moeten voorhanden zijn over de lokalisatie van de huidletsels.
- **Prodromale pijn:** gegevens moeten voorhanden zijn over het al dan niet voorkomen van prodromale pijn gedefinieerd als pijn voorafgaand aan de huidletsels in hetzelfde dermatoom.

2.1.3 Data extractie

Eén onderzoeker (MDV) heeft de data over de risicofactoren geëxtraheerd uit de weerhouden artikels en 2x2 tabellen opgesteld. De andere onderzoeker (JV) heeft deze data gecontroleerd. Verschillen in beoordeling werden door discussie opgelost.

2.1.4 Kwaliteitsbeoordeling

De kwaliteit van de weerhouden artikels werd door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld doormiddel van de 'Quality Assesment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies'. Na het overlopen van de veertien criteria werd de kwaliteitswaarde van elk artikel

geschaald gaande van goed naar middelmatig en uiteindelijk naar zwak. Discrepanties in de beoordeling werden onderling overlegd en opgelost.

2.1.5 Analyse methode

Er werden enkel dichotome gegevens verzameld. Om te corrigeren voor mogelijke confounders werd er bij de berekening van het relatief risico (RR) gebruikt gemaakt van de methode van Mantel-Haenszel (9). De invloed van de individuele risicofactoren op de ontwikkeling van PHN werd weergegeven door het RR met 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI). Voor de pooling werd er gekozen voor het random effects model om te corrigeren voor de heterogeniteit tussen de verschillende studies. De mate van heterogeniteit werd weergegeven met de I^2 toets. Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met behulp van Review Manager 5.3.

2.2 Veldstudie

2.2.1 Studie ontwerp

Er werd een prospectieve observationele studie opgezet waarbij gegevens van patiënten met een recente zona werden geregistreerd. Drie maanden na het begin van deze zona werd er gecontroleerd op PHN. Vooraleer de studie op te zetten werd er goedkeuring verkregen van de ethische commissie van de faculteit geneeskunde van de KU Leuven (nummer: mp04857, bijlage 1 en 2).

2.2.2 Registratie van zona en patiënten en organisatie van follow-up

De twee onderzoekers hebben door middel van persoonlijke contacten zoveel mogelijk huisartsen proberen te overtuigen om mee te doen met de registratie. Gedurende de periode van maart 2015 tot en met januari 2016 werd er aan de huisartsen gevraagd om bij het diagnostiseren van een zona een registratieformulier in te vullen. Daarvoor diende eerst een geïnformeerde toestemming van de patiënt te worden bekomen. De huisarts diende deze registratie door te sturen aan de onderzoekers door middel van briefwisseling, e-mail of fax. Voor de follow-up werd de patiënt drie maanden na de registratie opgebeld en bevraagd over residuele pijnklachten. Gezien de lange registratieperiode werd er maandelijks een herinneringsmail naar alle huisartsen gestuurd.

2.2.3 Exclusie criteria

Gegevens van zonapatiënten die minderjarig of wilsonbekwaam zijn werden niet meegenomen in het vervolg van de studie. Ook zonapatiënten waarvan de registratie onvolledig was of waarvan de follow-upgegevens ontbraken werden geëxcludeerd.

2.2.4 Materiaal

Elke huisarts die instemde om deel te nemen aan dit onderzoek, kreeg een informatiebrochure over het doel en de procedure van de registratie. Verder kreeg elke huisarts in drievoud een bundel bestaande uit een informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt, een registratieformulier voor een acute zona, en een follow-up formulier. Deze formulieren zijn bijgevoegd als bijlage 3. Volgende gegevens werden geregistreerd bij de diagnose van een acute zona: leeftijd, geslacht, tijdsduur van de huidletsels, huidige pijnintensiteit, huidig pijnkarakter, aan- of afwezigheid van prodromale pijn, lokalisatie en ernst van de huidletsels, al dan niet een behandeling opgestart met antivirale therapie en de immuunstatus van de patiënt. Tijdens het follow-upmoment werd er bij residuele pijn gevraagd naar de huidige intensiteit en het huidige karakter van de pijn.

2.2.5 Data analyse

Alle gegevens werden ingevoerd in een Excelbestand. Ook de berekening van gemiddelden en bijhorende standaarddeviatie werd uitgevoerd met Excel 2010.

3 Resultaten

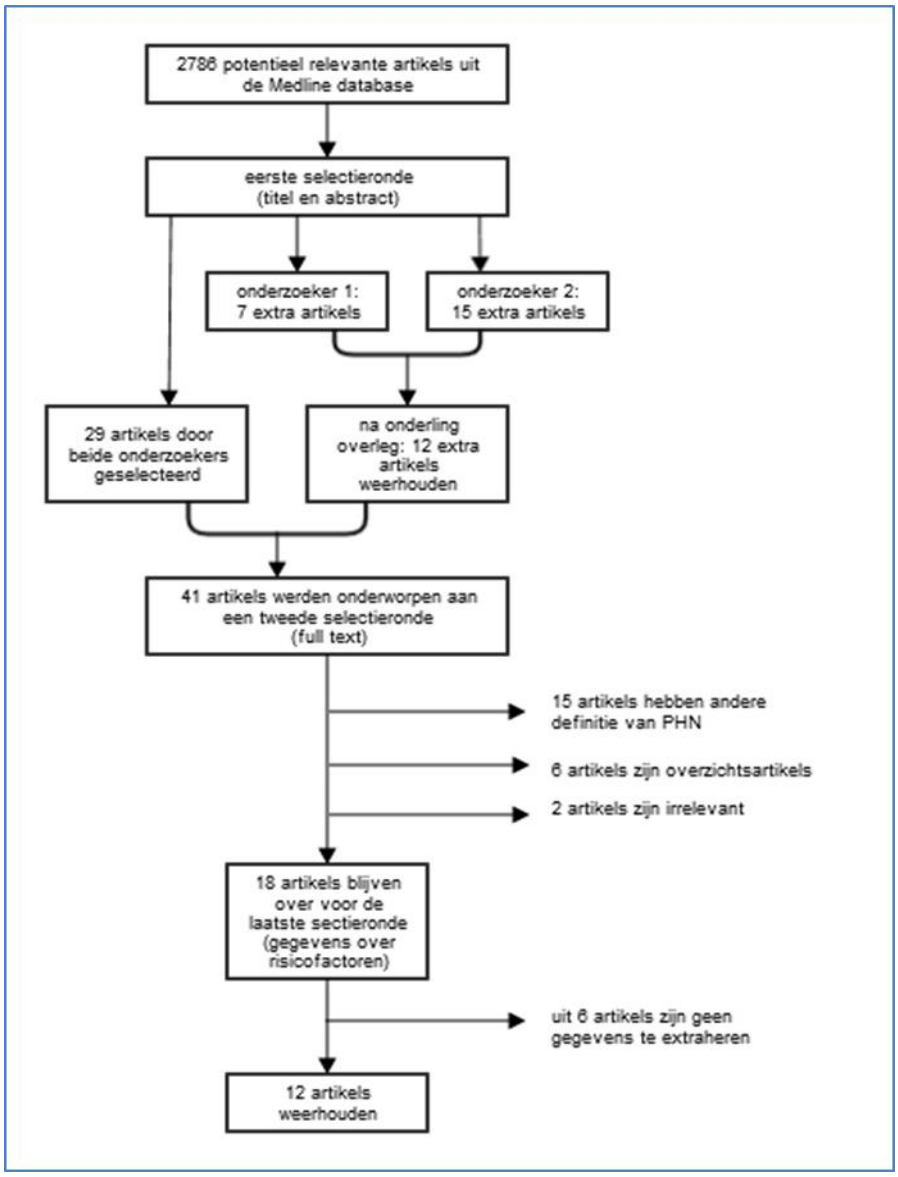
3.1 Literatuurstudie

3.1.1 De selectie van relevante artikels

Er werden 2786 potentieel relevante artikels gevonden in de Medline database. Na de eerste selectieronde werden 30 artikels door beide onderzoekers geselecteerd waarvan één artikel een commentaar op een ander artikel was. Daarnaast waren nog 22 artikels door maar door één van beide onderzoekers geselecteerd. Na onderling overleg werden hiervan nog 12 bijkomende artikels geselecteerd zodat er in totaal 41 artikels overbleven.

Na de tweede selectieronde vielen er 15 artikels af omdat er een andere definitie van PHN werd gehanteerd dan diegene die werd vooropgesteld. Daarnaast vielen nog zes reviews af. Tenslotte werden nog twee artikels als irrelevant beschouwd: het ene was een commentaar op een ander artikel, het andere handelde over risicofactoren voor een ernstige rash bij een acute zona. Deze stappen gebeurden in consensus tussen beide beoordelaars.

Uit 12 van de 18 overblijvende artikels waren gegevens te extraheren voor ten minste één van de te onderzoeken risicofactoren. Uit zes artikels (10-15) waren gegevens te extraheren over verschillende leeftijdsgroepen, uit 11 artikels (10-12, 14-21) over beide geslachten, uit drie artikels (11, 15, 20) over de risicofactor acute hevige pijn, uit vijf artikels (10, 11, 19-21) over de risicofactor ernstige acute huidletsels, uit zes artikels (10, 11, 14, 18-20) over de lokalisatie van de huidletsels en tenslotte uit vijf artikels (10, 11, 14, 18, 20) waren er gegevens te extraheren over eventuele prodromale pijn. Een overzicht van de ganse selectieprocedure staat weergegeven in figuur1.



Figuur 1: een overzicht van de selectieprocedure van de artikels.

3.1.2 Beschrijving van de weerhouden studies

Een overzicht van de weerhouden artikels wordt weergegeven in tabel 1. Acht studies (10, 11, 13, 15-18, 21) zijn prospectieve cohort onderzoeken, drie studies (12, 14, 19) zijn retrospectieve cohort onderzoeken en bij één studie (20) zijn de gegevens geëxtraheerd uit interventiestudies over behandelingsopties voor PHN. Bij zes studies (13-16, 19, 21) zijn al de gegevens afkomstig uit de huisartsensetting. Bij de andere studies (10-12, 17, 18, 20) zijn de gegevens verzameld vanuit een gemengde setting, namelijk zowel uit de huisartsenpraktijk als uit een specialistisch ziekenhuismilieu. Bij alle studies wordt PHN gedefinieerd als zoster geassocieerde pijn die ≥ 3 maanden na de huidletsels persisteert. Bij drie van deze studies wordt er nog een extra voorwaarde gesteld over de pijnintensiteit. Bij deze studies wordt er voor een PHN een VAS ≥ 3/10 vereist (10, 11, 21). Het aantal geïncludeerde zona patiënten varieert van 102 in de kleinste studie (18) tot 5675 in de grootste studie (12). Ook in de proportie van PHN bij zona patiënten zijn er grote verschillen gaande van 2,6% (14) tot 30,9% (17). Hierbij valt op dat de PHN proportie in het algemeen lager zijn in de huisartsensetting ten opzichte van deze in de gemengde setting. Tenslotte dient opmerkt te worden dat in vier studies (11, 15, 19, 21) alle geïncludeerde zona patiënten ouder zijn dan 50 jaar.

Studie	Onderzoekstype	Land	Periode	Setting	Definitie PHN	Aantal HZ patiënten	Aantal PHN patiënten	Proportie PHN	Bestudeerde risicofactoren
Helgason 2000	prospectief	Ijsland	Januari 1990- juni 1995	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	391	28	7,16%	Leeftijd
Opstelten 2002	retrospectief	Nederland	Augustus 1994 – juli 1999	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	837	22	2,62%	Leeftijd, geslacht, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Bouhassira 2011	prospectief	Frankrijk	Juni 2007- juni 2008	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	1089	127	11,66%	Leeftijd, geslacht, hevige acute pijn
Cebrian-Cuenca 2011	prospectief	Spanje	December 2006 – november 2007	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	130	18	13,85%	Geslacht
Bowsher 1999	retrospectief	Verenigd Koninkrijk	Interview in 1994	huisarts	Pijn ≥ 3 maanden na zona	255	39	15,29%	Geslacht, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels
Opstelten 2007	prospectief	Nederland	September 2001 – februari 2004	Huisarts	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 3 maanden na zona	598	46	7,69%	Geslacht, ernstige acute huidletsels
Cho 2014	prospectief	Korea	Mei 2010 – april 2012	Specialist (dermatol oog)	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 90 dagen na zona	305	19	6,23%	Leeftijd, geslacht, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Drolet 2010	prospectief	Canada	Oktober 2005 – juli 2006	gemengd	Pijn met VAS ≥ 3/10 en ≥ 90 dagen na zona	249	56	22,49%	Leeftijd, geslacht, hevige acute pijn, ernstige acute huidletsels ,lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Gialloreti 2010	retrospectief	Italië	2003 - 2005	gemengd	Pijnmedicatie ≥ 3 maanden na zona	5675	350	6,17%	Leeftijd, geslacht
Parruti 2010	prospectief	Italië	Mei 2006 – april 2008	gemengd	Pijn ≥ 3 maanden na zona	435	130	29,89%	Geslacht
Katz 2005	prospectief	Verenigde Staten	Niet gegeven	gemengd	Pijn ≥ 3,5 maanden na zona	102	20	19,61%	Geslacht, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn
Jung 2004	Gegevens uit RCT's	Verenigde Staten	Niet gegeven	gemengd	Pijn ≥ 3 maanden na zona	855	153	17,89%	Geslacht, hevige acute pijn, ernstige acute huidletsels, lokalisatie huidletsels, prodromale pijn

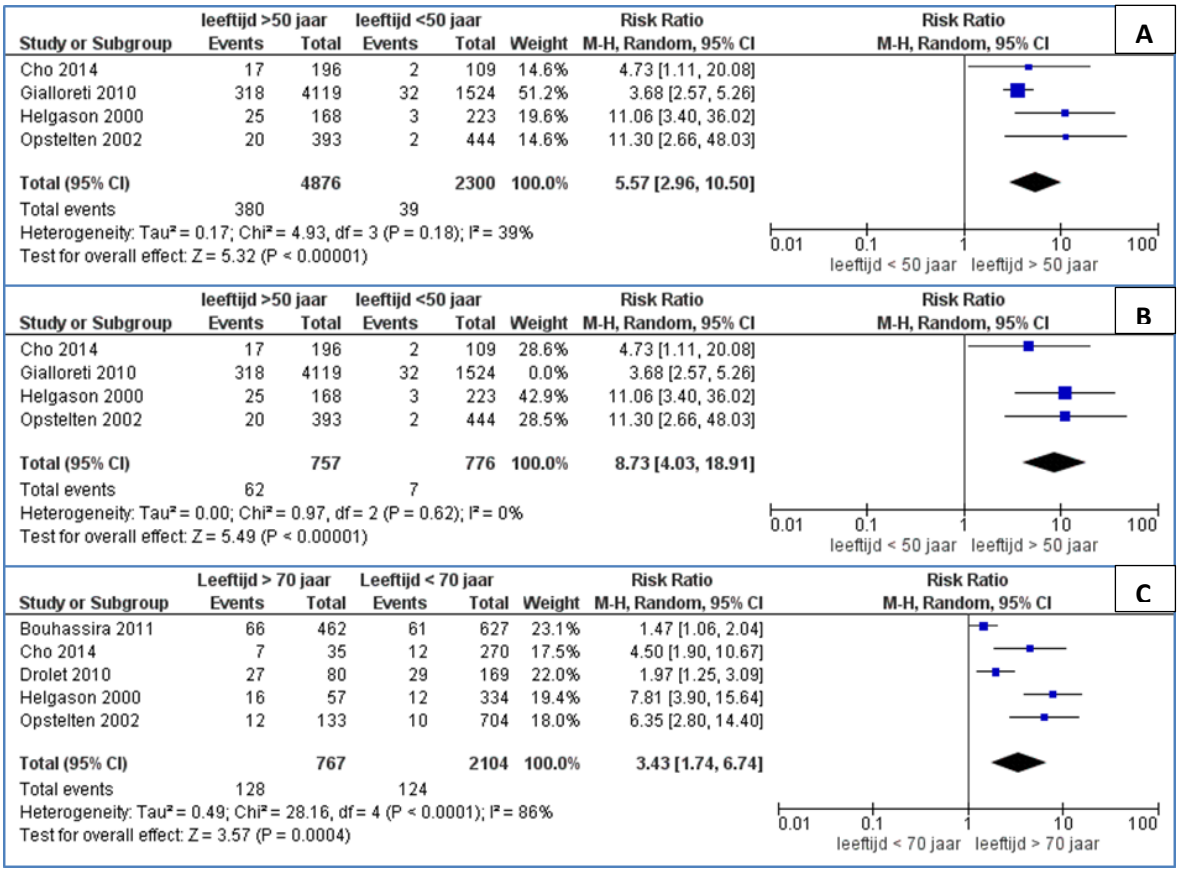
Tabel 1: Overzicht van de 12 weerhouden artikels.

3.1.3 Resultaten van de kwaliteitsbeoordeling

De 12 weerhouden artikels werden aan een kwaliteitsbeoordeling onderworpen door middel van de 'Quality Assesment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies'. De kwaliteit van zeven artikels (10, 11, 13, 15-17, 21) werd als goed beschouwd. Drie artikels (14, 18, 20) werd een middelmatige kwaliteitswaarde toebedeeld. Twee artikels werden beoordeeld als zwak. Het eerste artikel (19) kreeg een zwakke beoordeling omdat de gegevens bekomen waren door een interview van de populatie over het verleden waarbij de patiënt zich zijn eigen ziektevoorgeschiedenis diende te herinneren. Het tweede artikel (12) kreeg een zwakke beoordeling omdat er bij de pooling geen onderscheid meer werd gemaakt tussen de immuun competente en incompetente populatie. Beide beoordelaars kwamen tot deze zelfde conclusie.

3.1.4 Resultaten van de analyse

In wat volgt worden de resultaten van de pooling besproken aan de hand van een forest plot en dit voor elke individuele risicofactor. Telkens wordt een pooling gedaan van de gegevens afkomstig uit alle studies. Indien van toepassing wordt dit herhaald met weglating van de studies met zwakke kwaliteit.



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.

(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)

Algemeen

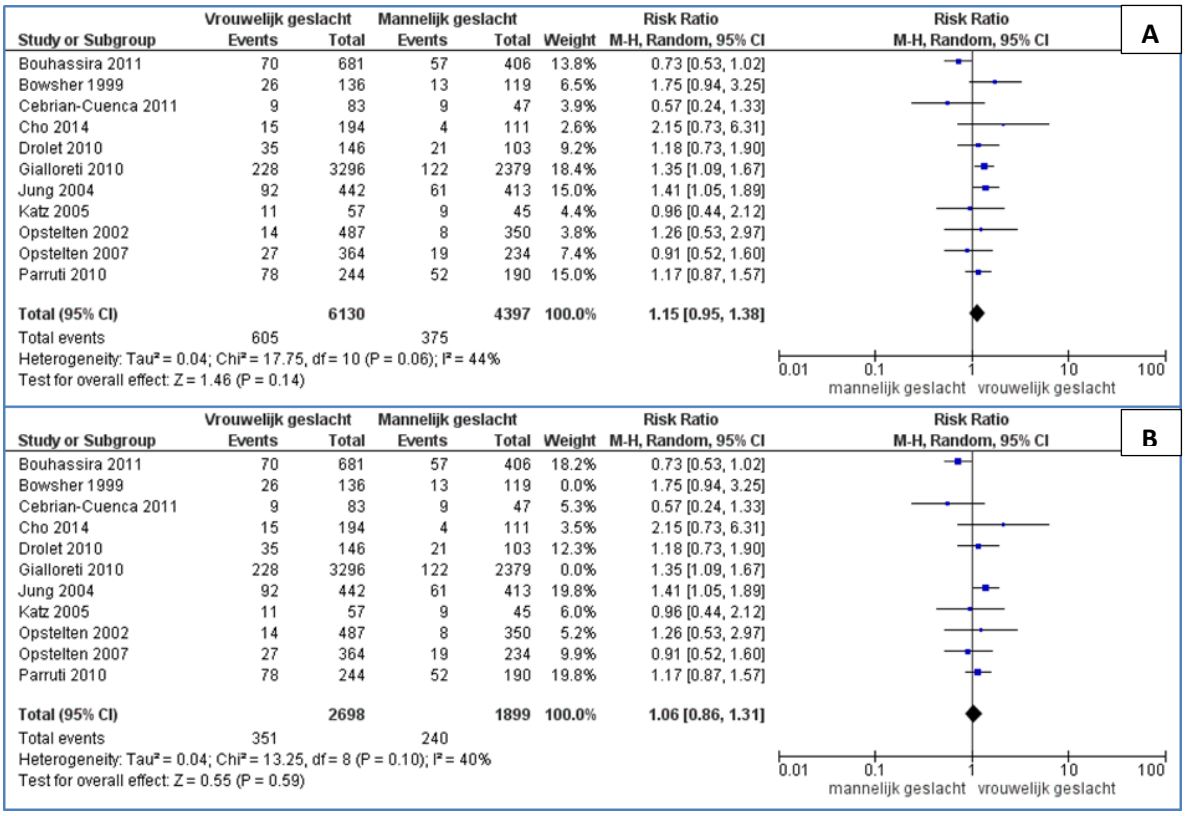
De gemiddelde proportie van PHN bij zonapatiënten berekend met de gegevens uit de 12 studies bedraagt 13,4 ± 8,0%. Bij het weglaten van de twee zwakke studies bedraagt deze 13,9 ± 8,5%. Wanneer we alleen de prospectieve studies in rekenschap nemen is dat 15,2 ± 8,0%. Wanneer we hetzelfde doen met de retrospectieve studies is het 8,0 ± 6,5%. De proportie is gemiddeld 9,7 ± 4,8% in de studies uit de huisartsensetting en 19,2 ± 8,6% in de studies uit de gemengde (=huisarts én ziekenhuis) setting.

Leeftijd

Figuur 2 geeft de resultaten weer van de pooling voor leeftijd als risicofactor van PHN. Figuur 2A toont aan dat een leeftijd > 50 jaar als een significante risicofactor voor PHN kan beschouwd worden (RR: 5,57; 95%-BI 2,96 tot 10,50 en I^2=39%). Wanneer we de zwakke studies uit de pooling weglaten verandert deze vaststelling niet (RR: 8,73; 95%-BI 4,03 tot 18,91 en I^2=0%) (Figuur 2B). Ook wanneer we poolden met een leeftijd van > 70 jaar als risicofactor zien we dat een verhoogde leeftijd als een significante risicofactor voor PHN wordt weerhouden (Figuur 2C), zij het met een lager RR (3,43) en een grotere mate van heterogeniteit (95%-BI 1,74 tot 6,74 en I^2=86%) .

Geslacht

Verder werd nagegaan of de ontwikkeling van PHN een geslachtelijke voorkeur heeft. Figuur 3 geeft weer dat het vrouwelijke geslacht licht voorbeschikt blijkt te zijn. Met een RR van 1,15; 95%-BI 0,95 tot 1,38 en I^2= 44% of 1,06; 95%-BI 0,86 tot 1,31 en I^2=40% wanneer men de zwakke studies heeft uitgeselecteerd, kan men echter niet spreken over een significant verschil.



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.

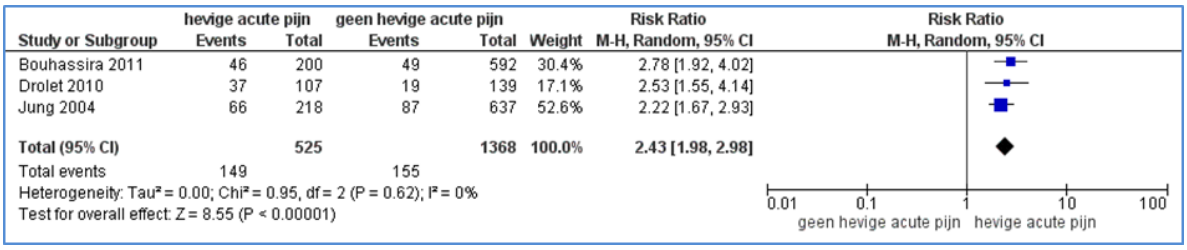
(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)

Hevige acute pijn

Uit drie studies konden gegevens geëxtraheerd worden over hevige acute pijn als risicofactor voor PHN. De resultaten van de pooling staan weergegeven in figuur 4. Met een RR van 2,43; 95%-BI 1,98 tot 2,98 en I^2= 0% kan men stellen dat hevige acute zonapijn duidelijk en significant het risico op PHN verhoogd.

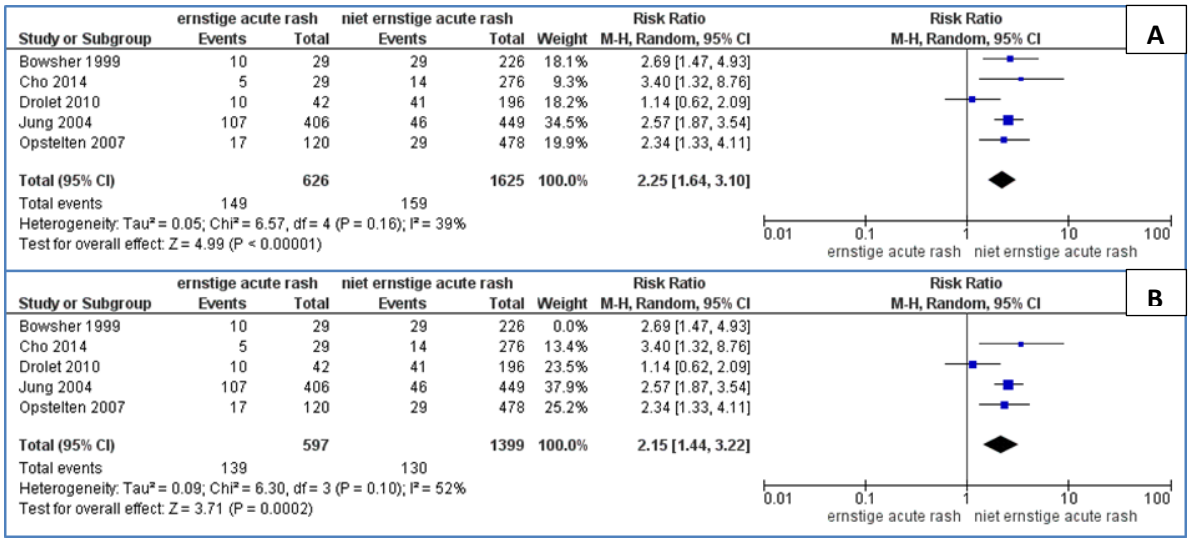
Ernstige acute huidletsels

Figuur 5 geeft de resultaten van de pooling voor ernstige acute huidletsels weer. Zowel wanneer alle relevante studies worden meegenomen als wanneer we de zwakke uitselecteren, zijn ernstige acute huidletsels een significante risicofactor voor PHN (RR resp. 2,25; 95%-BI 1,64 tot 3,10 en I^2=39% en 2,15; 95%-BI 1,44 tot 3,22 en I^2=52%).



Figuur 4: Hevige acute pijn als risicofactor voor PHN.

(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)



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.

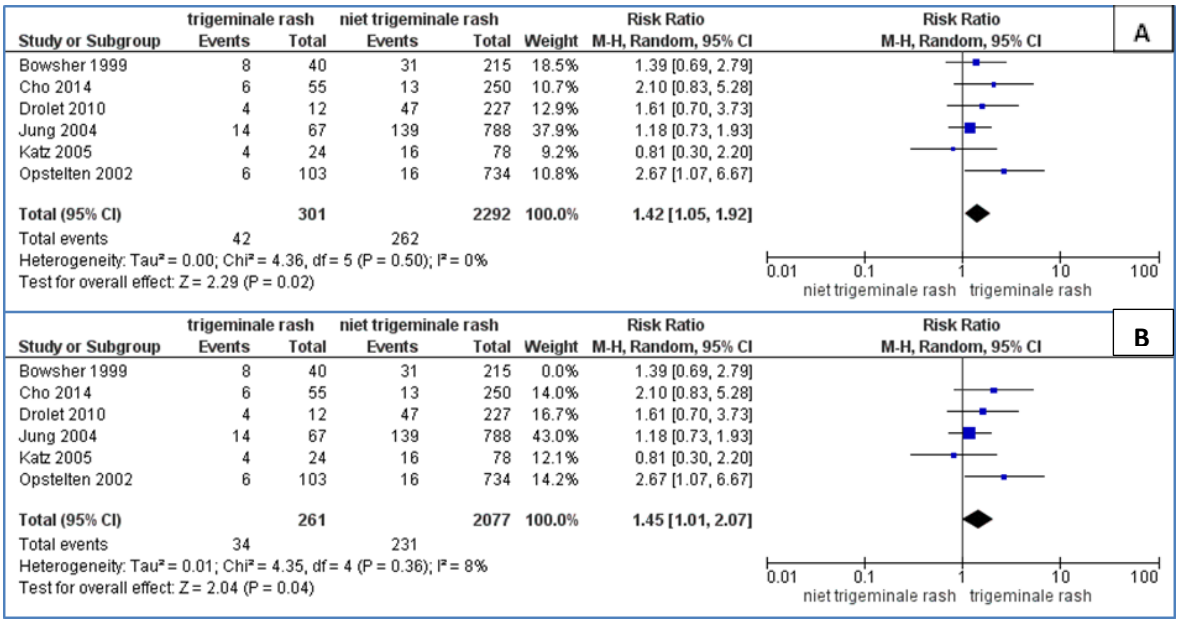
(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)

Lokalisatie van de huidletsels

Uit de resultaten van de pooling van de studies in verband met de lokalisatie van de rash blijkt dat trigeminale zona een beperkte, maar toch statistisch significante risicofactor is op PHN. Het RR bedraagt 1,42; 95%-BI 1,05 tot 1,92 en I^2=0%. Ook wanneer men de zwakke studies weglaat uit de pooling blijft het risico significant verhoogd (RR: 1,45; 95%-BI 1,01 tot 2,07 en I^2=8%). Beide gevallen worden weergegeven in figuur 6.

Prodromale pijn

Tenslotte blijkt uit de laatste pooling dat bij prodromale pijn het risico op PHN significant verhoogt (figuur 7). Het RR is 1,92; 95%-BI 1,38 tot 2,66 en I^2=1%.

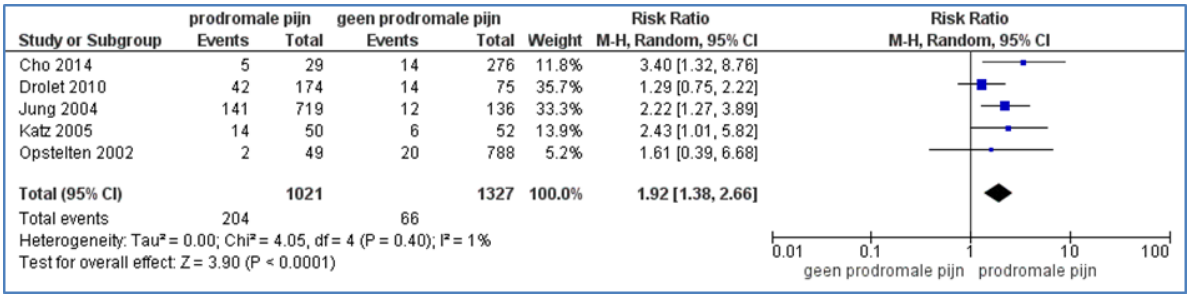


Figuur 6: Trigeminuslokalisatie als risicofactor voor PHN.

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.

(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)



Figuur 7: Prodromale pijn als risicofactor voor PHN.

(Risk ratio: relatief risico; M-H, Random, 95% CI: Mantel-Haenszel met random effects model en 95%-betrouwbaardheidsinterval)

3.2 Veldstudie

De resultaten van de veldstudie staan weergegeven in tabel 2.

	Geïncludeerde zona patiënten		Ontwikkeling PHN			
	N=47		ja N=4		nee N=43	
Kenmerken bij onset	%	N	%	N	%	N
Demografische gegevens						
Leeftijd						
▪ < 50j	25,53	12	0,00	0	27,91	12
▪ 50-70j	46,81	22	100,00	4	41,86	18
▪ > 70j	27,66	13	0,00	0	30,23	13
▪ Gemiddelde leeftijd	62 ± 20 jaar		67 ± 2 jaar		60 ± 20 jaar	
Geslacht						
▪ Man	51,06	24	50,00	2	51,16	22
▪ Vrouw	48,94	23	50,00	2	48,84	21
Immuunstatus						
▪ normaal	87,23	41	75,00	3	88,37	38
▪ gecompromitteerd	12,77	6	25,00	1	11,63	5
Kenmerken van de zona						
Tijd tussen ontstaan van de huidletsels en de registratie						
▪ < 7dagen	80,85	38	75,00	3	81,40	35
▪ 7-14dagen	10,64	5	0,00		11,63	5
▪ > 14 dagen	8,51	4	25,00	1	6,98	3
Ernst van de huidletsels						
▪ < 25 letsels	55,32	26	25,00	1	58,14	25
▪ 25-50 letsels	38,30	18	75,00	3	34,88	15
▪ > 50 letsels	6,38	3	0,00	0	6,98	3
Lokalisatie van de huidletsels						
▪ trigeminaal	10,64	5	0,00	0	11,63	5
▪ cervicaal	14,89	7	25,00	1	13,95	6
▪ thoracaal	61,70	29	75,00	3	60,47	26
▪ lumbaal	10,64	5	0,00	0	11,63	5
▪ sacraal	2,13	1	0,00	0	2,33	1
Prodromale pijn						
▪ aanwezig	57,45	27	100,00	4	53,49	23
▪ afwezig	42,55	20	0,00	0	46,51	20
VAS-score						
▪ ≤ 2	31,91	15	0,00	0	34,88	15
▪ 3-6	36,17	17	0,00	0	39,53	17
▪ ≥ 7	31,91	15	100,00	4	25,58	11
▪ Gemiddelde VAS-score	4,51 ± 2,87		8,25 ± 1,26		4,16 ± 2,73	
Belemmering ADL						
▪ aanwezig	48,94	23	100,00	4	44,19	19
▪ afwezig	51,06	24	0,00	0	55,81	24
Pijnkarakter						
▪ scherp/stekend	38,30	18	75,00	3	34,88	15
▪ brandend/ prikkelend/ tintelend	57,45	27	50,00	2	58,14	25
▪ jeukend	14,89	7	0,00	0	16,28	7
▪ overgevoeligheid	31,91	15	50,00	2	30,23	13
▪ voosheid/ slapend	8,51	4	0,00	0	9,30	4
Aanpak van de zona						
Pijnmedicatie						
▪ opgestart	51,06	24	100,00	4	46,51	20
▪ niet opgestart	48,94	23	0,00	0	53,49	23
Antivirale therapie						
▪ opgestart	82,98	39	100,00	4	81,10	35
▪ niet opgestart	17,02	8	0,00	0	18,60	8

Tabel 2: kenmerken van de HZ infectie bij onset en ontwikkeling van PHN of niet.

3.2.1 Beschrijving van de patiënten populatie

In totaal werden er 50 zonapatiënten geregistreerd voor deze studie. Drie patiënten vielen af omdat ze ofwel minderjarig waren (n=2) of omdat er geen follow-up gegevens bekomen werden (n=1). Hieruit volgt dat 47 patiënten de studie hebben doorlopen. Eenenvijftig procent was mannelijk en 49% was vrouwelijk. De overgrote meerderheid van de geïncludeerde patiënten had een normale immuniteit (87%, n=41). De gemiddelde leeftijd bedroeg 62 ± 20 jaar. De jongste geïncludeerde patiënt was 19 jaar, de oudste 92 jaar. Volgens hun leeftijd werden de patiënten onderverdeeld in drie groepen: 26% was jonger dan 50 jaar (n=12); 47% had een leeftijd tussen 50 en 70 jaar(n=22) en 28% was ouder dan 70 jaar (n=13).

3.2.2 Kenmerken van de herpes zosterinfectie bij onset

De huidletsels

Bij de overgrote meerderheid van de patiënten was de zonale rash < 7 dagen oud op het registratiemoment (81%, n=38). Bij 11% (n=5) van de patiënten was de rash tussen 7 en 14 dagen oud. Tenslotte was bij 9% (n=4) van de geregistreerde patiënten de rash ouder dan 14 dagen. De meeste patiënten hadden < 25 huidletsels (55%, n=26) , 38% (n=18) hadden tussen de 25 en 50 letsels, een kleine minderheid had > 50 letsels (6%, n=3). Het meest aangedane dermatoomniveau was het thoracale (62%, n=29), gevolgd door het cervicale (15%, n=7), het lumbale en trigiminale (elk 11%, n=6) en tenslotte het sacrale (2%, n=1).

De pijn

Bij 57% van de patiënten was er sprake van prodromale pijn (n=27). De gemiddelde VAS-score bij de registratie was 4,51 ± 2,87. Afhankelijk van de VAS-score werden er 3 groepen gemaakt: 32% van de patiënten had een VAS –score ≤ 2 (n=15), 36% had een VAS-score tussen 3 tot en met 6 (n=17), 32% had een VAS-score van ≥ 7 (n=15). Negenenveertig procent van de patiënten gaf aan dat hun algemeen dagelijkse activiteiten (ADL) belemmerd werden door de pijn (n=23). De meest voorkomende pijnsensaties bij de acute zona behoorden tot de categorie branden/prikkend/tintelend (57%) gevolgd door de categorie scherp/stekend (38%), overgevoeligheid (32%), jeukend (15%) en ten slotte voosheid/slapend (9%).

3.2.3 Aanpak van de acute herpes zosterinfectie door de huisarts

Bij 51% van de herpes zoster patiënten werd er gestart met pijnmedicatie (n= 24). Daarnaast werd er bij 39 (83%) gestart met antivirale therapie.

3.2.4 Follow-up gegevens en identificatie van PHN patiënten

Slechts 4 van de 47 geregistreerde patiënten hadden na drie maanden nog pijn in het aangedane dermatoom. De proportie zona patiënten die PHN ontwikkelen is dus 8,5%. De kenmerken van de PHN patiënten staan beschreven in tabel 3. Evenveel mannen als vrouwen ontwikkelde PHN. Eén PHN patiënt was gekend met een immuniteitsstoornis. De gemiddelde leeftijd bedroeg 67 ± 2 jaar. Drie van de vier patiënten hadden een matig ernstige rash met tussen de 25 en 50 huidletsels. De andere patiënt had <25 letsels. De letsels situeerde zich bij de meerderheid op thoracaal niveau (75%), bij de andere op cervicaal niveau (25%). Voorafgaand aan de huidletsels hadden alle patiënten pijn gevoeld in het desbetreffende dermatoom. Tijdens de acute fase werd er voor alle vier een VAS-score gerapporteerd van ≥7 en was er belemmering van de ADL. De pijn manifesteerde zich vooral als scherp of stekende gewaarwordingen, maar ook als prikkelend en overgevoeligheid. In alle gevallen werd er in de acute fase pijnmedicatie en antivirale therapie opgestart.

Na drie maanden was de VAS-score bij drie patiënten gedaald en in bij één patiënt gestegen. Nog steeds was er belemmering van de ADA en stonden de patiënten onder pijnmedicatie.

Kenmerk	PHN patiënt 1	PHN patiënt 2	PHN patiënt 3	PHN patiënt 4
Demografische gegevens				
leeftijd	65 jaar	69 jaar	65 jaar	68 jaar
Geslacht	Man	Man	Vrouw	Vrouw
Immuunstatus	Normaal	Normaal	Gecompromitteerd	Normaal
Kenmerken van de zona				
Tijd tussen ontstaan van de huidletsels en de registratie	< 7 dagen	< 7 dagen	> 14 dagen	< 7 dagen
Ernst van de huidletsels	25-50 letsels	25-50 letsels	25 – 50 letsels	< 25 letsels
Lokalisatie van de huidletsels	Thoracaal	Cervicaal	Thoracaal	Thoracaal
Prodromale pijn	Aanwezig	Aanwezig	Aanwezig	Aanwezig
VAS-score	7	8	8	10
Belemmering ADA	Ja	Ja	Ja	Ja
Pijnkarakter	Scherp/stekend/ prikkelend/ overgevoelig	Scherp	Tintelend/ brandend	Scherp/ overgevoelig
Aanpak van de zona				
pijnmedicatie	Opgestart	Opgestart	Opgestart	Opgestart
Antivirale therapie	Opgestart	Opgestart	Opgestart	Opgestart
Kenmerken van de PHN				
VAS-score	6	2	9	2
Belemmering ADA	Ja	ja	Ja	Ja
Pijnkarakter	Scherp/ Prikkelend/ tintelend/ overgevoeligheid	Overgevoeligheid	brandend	Scherp
(type) Pijnmedicatie	Paracetamol, NSAID, anti-epileptica	Paracetamol, narcotische analgetica, lokale anesthetica	Tricyclische antidepressiva	Paracetamol, narcotische analgetica

Tabel 3: kenmerken van de geïdentificeerde PHN patiënten.

4 Discussie

4.1 Overzicht van de bevindingen

In onze literatuurstudie includeerden we 12 artikels waaruit we data over risicofactoren voor PHN bij zonapatiënten konden extraheren. Zoals algemeen aangenomen wordt, en ook al beschreven staat in andere reviews (22, 23), bleken ook in onze studie leeftijd samen met veel pijn en meer uitslag belangrijke en statistisch significante risicofactoren voor PHN te zijn. In mindere mate gold dit ook voor een trigeminale lokalisatie van de zona-infectie.

Onze veldstudie was te klein om deze bevindingen statistisch te staven/toetsen, toch volgen de bekomen resultaten dezelfde tendensen: Al de geïdentificeerde PHN patiënten waren namelijk ouder dan 60 jaar en hadden een klinisch ernstige acute zona doorgemaakt.

4.2 Interpretatie van deze bevindingen

Men kan de risicofactoren voor PHN verdelen in twee grote groepen. Zo zijn er risicofactoren die het potentieel hebben om het vaccinatiebeleid te beïnvloeden zoals leeftijd en geslacht. De andere onderzochte risicofactoren zijn klinische kenmerken van de zosterinfectie en hebben dit potentieel dus niet. Toch kan ook onderzoek naar deze risicofactoren belangrijk zijn. Zo kunnen ze ons meer inzicht geven in de pathogenese van persisterende pijnsyndromen. Een acute zosterinfectie leidt tot schade in zowel het perifeer als in het centraal zenuwstelsel (22). Op welke manier deze schade resulteert in een chronisch pijnsyndroom is minder duidelijk. Er wordt gepostuleerd dat de pijn het gevolg is van een chronische en talrijkere aanwezigheid van het VZV in het dermatoom waardoor er zenuwschade en een verhoogde neuronale excitabiliteit ontstaat. Dit gaat op zijn beurt zorgen voor veranderingen in de pijnperceptie (24). Als men deze redenering verder trekt, kan men stellen dat ernstige acute zona-infecties met hevige acute pijn en uitgebreide rash vooral bij oudere mensen voor meer zenuwschade zorgen en dus een hogere kans geven op PHN. Bij ouderen gaat de celgemedieerde immuniteit achteruit waardoor bij reactivatie het VZV talrijker en langduriger in het dermatoom aanwezig kan blijven. Hierdoor kan er bij ouderen dus meer zenuwschade ontstaan, wat een verklaring biedt voor de grotere kans op PHN ontwikkeling in deze groep (25).

4.3 Sterktes en zwaktes van deze studie

De beschikbare literatuur over risicofactoren voor PHN is zeer heterogeen . Zo wordt er in verschillende artikels vaak een andere definitie voor PHN gebruikt. Hierbij zijn dan duur van de pijn en de pijnintensiteit de belangrijke variabelen. Ook worden er vaak verschillende definities voor gelijkaardige risicofactoren gebruikt. Door een duidelijke afbakening van de definitie van PHN en de verschillende risicofactoren werd geprobeerd om de heterogeniteit in deze literatuurstudie te minimaliseren. Dit had als gevolg dat er maar 12 artikels de selectieronden overleefden. Doch deze 12 artikels hadden het potentieel om gepoold te worden. Een andere belangrijke bron van heterogeniteit is het studiedesign. Zo kan er bij retrospectief opgezette onderzoeken gemakkelijker sprake zijn van bias door onderrapportering. Enerzijds doordat bij dit type van studiedesign correcte codering van levensbelang is, anderzijds doordat de patiënt de arts opnieuw dient te contacteren. Zo kan voorvallen dat de patiënt milde pijnklachten heeft en op eigen initiatief pijnstillers neemt of dat hij een andere arts heeft geraadpleegd waardoor een PHN gemist kan worden. Bij prospectieve studies daarentegen gaat de onderzoeker na verloop van tijd opnieuw contact opnemen met de patiënt en zo voorkomen dat er een PHN gemist kan worden. Dit heeft tot gevolg dat bij retrospectieve studies de incidentie van PHN vaak wordt onderschat. Dit kan het grote verschil verklaren in gemiddelde incidentie van PHN tussen de prospectieve en retrospectieve artikels uit onze literatuurstudie. Ook met de studiesetting moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van resultaten. Zo zal een ziekenhuissetting onder meer door selectie, meer ernstige zona-infecties behandelen dan een eerstelijnssetting en dus ook relatief meer PHN gevallen registreren.

Verder werd er in onze literatuurstudie onderscheidt gemaakt tussen de artikels op basis van de kwaliteitsbeoordeling. Wanneer we onze kwaliteitsbeoordeling vergelijken met deze van Zuurmond etal. (23) komt dit nagenoeg overeen. Zo werd er aan zes van de zeven gemeenschappelijke artikels een zelfde kwaliteit toegeschreven. In beide studies werden Bouhassira 2011, Opstelten 2007 en Parutti 2010 als kwaliteitsvol beschouwd. Het verschil in beoordeling van Drolet 2010 is te verklaren doordat bij Zuurmond etal. alleen de artikels die een score van >75% haalden een goede kwaliteit kregen, terwijl er in onze studie maar drie kwaliteitsgradaties waren namelijk zwak, gemiddeld en

goed. Zo behaalde Drolet 2010 maar 62% op zijn kwaliteitsbeoordeling en kreeg het in tegenstelling tot in onze studie geen goede maar een gemiddeld kwaliteit toebedeeld. Jung 2004, Katz 2005 en Opstelten 2002 werden in beide studies gemiddeld van kwaliteit ingeschat.
Wat de veldstudie betreft, werd PHN eenduidig gedefinieerd als persisterende pijn drie maanden na het ontstaan van de huidletsels. Ook de te registreren risicofactoren werden duidelijk omschreven. Doch was de studieopzet te klein en de registratieperiode te kort om de data te kunnen onderwerpen aan een statistische analyse en belangrijke besluiten te kunnen trekken.

4.4 Implicaties voor de toekomst

Om in de toekomst aan goed epidemiologisch onderzoek te kunnen doen, is het nodig om een eenduidige definitie van PHN vast te leggen. In deze studie werd gekozen voor een tijdsduur van minstens drie maanden om het chronische karakter van PHN te waarborgen en omdat de medische kosten stijgen met de tijdsduur van de pijn (16). Gezien de relatieve zeldzaamheid van PHN dienen de studies voldoende groot te zijn qua populatie en tijdsduur. Goede epidemiologische studies zijn nodig om risicofactoren en patiëntenkarakteristieken bloot te leggen, zodat er nieuwe behandelingsinzichten voor zona en PHN kunnen worden bekomen. De huidige behandelingsstrategieën schieten duidelijk te kort (1). Een vrij nieuwe behandelingsstrategie is het vaccineren van gezonde risicopatiënten. Zo is er met Zostavax ®, goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) in 2006 (26), het eerste VZV vaccin op de markt gekomen. Het is geregistreerd ter preventie van HZ en PHN bij 50-plussers. De efficaciteit bij ouderen werd aangetoond in de 'Shingles prevention study' (27). Doch moet volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) elk land voor zichzelf beslissen of vaccineren kosteneffectief is (28). Om een algemene aanbeveling te kunnen doen zijn er nog te weinig gegevens bekend over de optimale leeftijd voor vaccinatie en de beschermingsduur van het vaccin. Zo blijkt uit verschillende kostenefficiëntiestudies dat een beschermingsduur van minstens 10 jaar nodig is om vaccineren de moeite waard te maken (29-31). Het vinden van nieuwe risicofactoren voor PHN kan ervoor zorgen dat vaccinatie gerichter kan gebeuren en kostenefficiënter wordt.

5 Conclusie

In deze thesis werden hoge leeftijd en uitingen van een klinisch ernstige acute zona-infectie zoals prodromale pijn, hevige acute pijn en ernstige huidletsels aangetoond als risicofactor voor de ontwikkeling van PHN. Verder gaat een zona in het trigeminusgebied gepaard met verhoogde kans op PHN. Grote epidemiologische studies van goede kwaliteit en bij niet geselecteerde zona patiënten zijn nodig om risicofactoren en patiëntenkarakteristieken bloot te leggen, zodat er nieuwe behandelingsinzichten voor PHN kunnen bekomen worden. Zulke studies zijn momenteel nog onvoldoende beschikbaar.

6 Referenties

1. Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax®): A review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. drugs aging 2010; 27 (2): 159-176.
2. Truyers C, Elli S, Goderis G, etal. Twintig jaar huisartspraktijk in vlaanderen (1994-2013). Leuven: Acco; 2015. p. 121.
3. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective. BMJ Open 2014; 4: e004833.
4. johnson R, Bouhassira D, Kassionos G, etal. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. BMC Med 2010; 8: 37.
5. Schmader K, Gnann JW, Watson P. The epidemiological, clinical and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. JID 2008; 197 (2): 207-215.
6. Buntinx F, Wachana R, Bartholomeeusen S, etal. Is herpes zoster a marker for occult or subsequent malignancy? Br J Gen Pract 2005; 55(511): 102-107.
7. Buntinx F, Bartholomeeusen S, Belmans A, etal. 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(5): 1008-1017.
8. Folmer H. Farmacotherapeutische richtlijn herpes zoster. Internetsite NHG 2003. Beschikbaar via: http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html. Geraadpleegd november 2015.
9. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. Internetsite the Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via: www.cochrane-handbook.org. Geraadpleegd februari 2016.
10. Cho IC, Cheol HL, Gyeong HP, etal. Use of S-LANS, a tool for screening seuropathic pain, for predicting postherpetic neuralgia in patients after acute Herpes zoster events: A singe-center, 12-month, prospective cohort study. J Pain 2014; 15(2): 149-156.
11. Drolet M, Brisson M, Schmader K, etal. Predictors of postherpetic neurlagia among patients with herpes zoster: A prospective study. J Pain 2010; 11(11): 1211-1221.
12. Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, etal. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study. BMC Infect Dis 2010; 10: 230-241.
13. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, etal. Prevalence of postherpetic neuralgia after single episode of herpes zoster: Prospective study with long term follow up. BMJ 2000; 321: 1-4.
14. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, etal. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract 2002; 19: 471-475.
15. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, etal. 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.
16. Cebrian-Cuenca AM, Diez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, etal. 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.
17. Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, etal. 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.
18. Katz J, McDermott MP, Cooper E, etal. Psychological risk factors for postherpetic neuralgia: A prospective study of patients with herpes zoster. J Pain 2005; 6(12): 782-790.
19. 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.
20. Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, etal. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62: 1545-1551.
21. Opstelten W, Zuithoff NPA, van Essen G, etal. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: Prospective prognostic study. J Pain 2007; 132: 52-59.
22. Dworkin RH, Perkins FM, Nagasako EM. Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. Clin J Pain 2000; 16: 90-100.
23. Zuurmond WW, Loer SA, Peters ML, etal. Predictors of persistent neuropatic pain - a systematic review. Pain Physician 2015; 18: 433-457.

24. Harpaz R, Nagel MA, Schmader K, etal. roundtable on postherpetic neuralgia - what, why, how long, and what's next? Popul Health Manag 2012; 15: 385-390.
25. Gilden DH CR, Hayward AR, etal. Chronic varicella-zoster virus ganglionitis - a possible cause of postherpetic neuralgia. J Neurovirol 2003; 9: 404-407.
26. European Medicines Agency. Zostavax: EPAR-product information. 2013.
27. Oxman MN, Levin MJ, Johnson JR, etal. Shingles prevention studygroup. A vaccine tot prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-2284.
28. Varicella and herpes zoster vaccine: WHO position paper. WER 2014; 89 (25): 265-288.
29. Van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, etal. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. Vaccine 2009; 27: 1454-1467.
30. De Boer PT Willschut JC, Postma MJ. Cost-eefetivenesss of vaccination against herpes zoster. Hum Vaccin Immunother 2014; 10 (7): 2048-2061.
31. Kawai K, Preaud E, Baron-papillon F, etal. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: A critical review. Vaccine 2014; 32: 1645-1653.

7 Bijlagen

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol



Biomedische Wetenschappen

KU LEUVEN

Ethische begeleiding masterproeven

mp04857	Kunnen wij voorspellen of een patiënt met zona meer of minder kans heeft om een postherpetische neuralgie te krijgen? Risicofactoren: leeftijd, geslacht, ernst en karakter van de acute pijn.

Student(en):
Maarten De Vries (maarten.devries@student.kuleuven.be)
Promotor:
Frank Buntinx (Frank.Buntinx@med.kuleuven.be - u0012319 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Hoofdonderzoeker:

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:

Doelstelling van dit onderzoek

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:

- Leeftijd
- Geslacht

Ernst en karakter acute pijn

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 informatiebrochuren met de nodige inlichtingen (zie bijlagen).

Data te registreren door de huisarts

- Bij elke patiënt die zich aanmeldt met een nieuwe diagnose van zona zullen volgende items geregistreerd worden:

a. **Identificatie van de patiënt:** elke patiënt zal een persoonlijk identificatienummer krijgen op basis van de 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 : 650317VVA

b. **Tijdsduur huidletsels**: ontstaan < 7 dagen geleden, ontstaan 7-14 d geleden, ontstaan >14 d geleden.

c. **Acute pijn?**

– Intensiteit:

ü VAS-score van 0 (geen pijn) tot 10 (meest erger pijn):

ü Belemmering van algemeen dagelijkse activiteiten: ja of neen

ü Pijn medicatie opgestart: ja of neen

– Karakter van de pijn: scherp – bonzend – brandend- prikkelend – tintelend – overgevoeligheid – voosheid - anders

d. **Prodromale pijn** (pijn in zelfde dermatoom voorafgaand aan de huidlesies)?: Ja of neen

e. **Lokalisatie van de huidletsels:** te kiezen uit een lijst (thoracaal, trigeminaal, ...)

f. **Ernst van de huidletsels:** aantal huidlesies (vesikels, papels, verkorste

vesikels): 0-25 letsels; 25-50 letsels ; > 50 letsels.

g. **Antiretrovirale therapie gestart:** ja of neen

h. **Immuunstatus**

-Een follow-up formulier zal achteraf ingevuld worden, 3 maanden na de diagnose van zona:

contactopname van de patiënt door de huisarts of telefonische contactopname van de patiënt door de onderzoekers (mits toelating patiënt). Indien de huisarts niet kan of wil instaan voor het verzamelen van de follow-up gegevens dan dient deze het telefoonnummer, naam van patiënt en diens goedkeuring bij te voegen. Na 3 maanden zullen de onderzoekers dan de patiënt contacteren. De onderzoekers zullen de volledige anonimiteit van de patiënt waarborgen en naderhand worden alle contactgegevens verwijderd uit de gegevensregistratie.

a. **Identificatie van de patiënt:** zelfde codering als hierboven beschreven

b. **Pijn in aangedane dermatoom?:**

Intensiteit:

ü VAS-score van 0 tot 10:

ü Belemmering van algemeen dagelijkse activiteiten: ja of neen

ü Wordt hiervoor pijnmedicatie genomen? Ja of neen

– Karakter van de pijn: scherp – bonzend – brandend- prikkelend – tintelend – overgevoeligheid – voosheid - anders

Inclusiecriteria

- Elke patiënt waarbij de diagnose van zona wordt gesteld tijdens de registratieperiode.

- Patiënten die hun informend consent hebben gegeven.

Exclusiecriteria

- Minderjarige en wilsonbekwame patiënten zullen niet worden

opgenomen in deze studie.

- Elke patiënt kan maar 1x worden geïncludeerd in deze studie.

Referenties:

/

Bijlage 2: Gunstig advies Ethisch Comité

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven
An Stockmans <an.stockmans@icho.be> Frank Buntinx;Maarten De Vries;

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

Bijlage 3: Formulieren van de veldstudie



Infoblad voor 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 kan 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 kan 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 drievoud 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’.

- drie 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.

Tenslotte…

Tenslotte 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

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 deze studie zullen uw gegevens alleen op een gecodeerde manier bewaard en geanalyseerd worden en zullen er geen speciale onderzoeken gebeuren. Mogelijks zult u 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.
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

Toestemming tot gegevensregistratie:

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 mogelijkse telefonische contactname door de onderzoekers voor de bevraging van resterende symptomen na een periode van 3 maanden.
Naam: **Datum:** **Handtekening:**

Registratie van een acute herpes zoster

Datum:

Stempel arts:

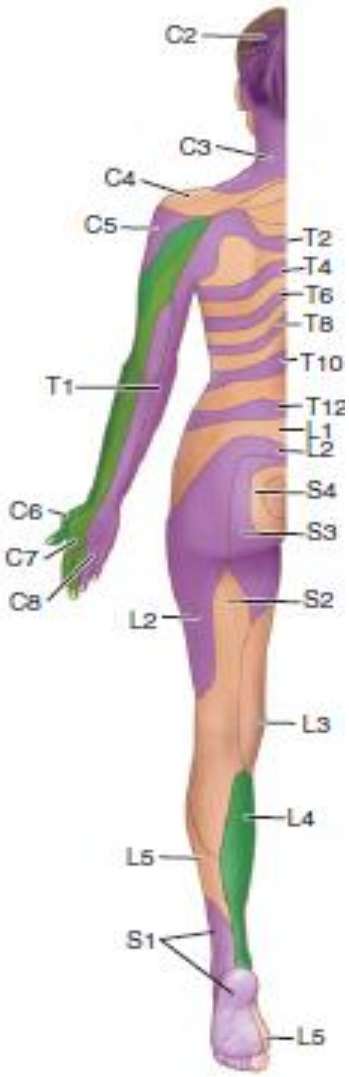
- **Id. patiënt:** geboortedatum (JJMMDD – eerst jaar, dan maand, dan dag), het geslacht (M of V) en de eerste twee letter van de achternaam (alle voorvoegsels zoals 'de' en 'van' inclusief).
  Voorbeeld: Ann van Dijck, vrouwelijk, geboren op 17 maart 1965→ id. patiënt = 650317-V-VA
- **VAS-score:** 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.

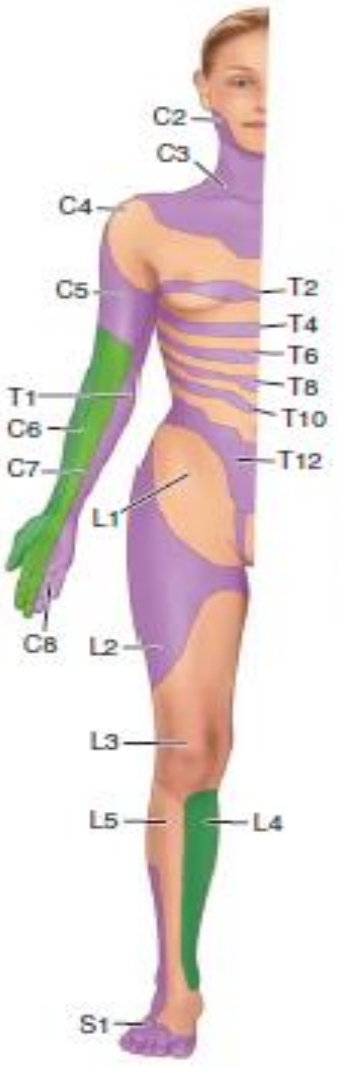
Vul gegevens aan op stippellijn en omcirkel wat past:

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		Jolien Vanopdenbosch
Polderstraat 17D	OF	Muizenstraat 168
2260, Westerlo		1981, Hofstade

Registratie follow-up 3 maanden na zona diagnose



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

Bijlage 4: Abstract (English)

Abstract

Introduction:
Postherpetic neuralgia (PHN) is the most frequent complication of herpes zoster (HZ). PHN is characterized by persistent pain, hyperesthesia and/or allodynia in the affected dermatome. PHN is difficult to treat and often causes a lot of physical an emotional distress. The identification of risk factors for the development of PHN is important to find a more efficient treatment.
Research question:
Witch are important risk factors for developing PHN after a recent HZ reactivation?
Methodology
A literature study was designed for studies that dealt with risk factors for PHN . The selection and quality assessment of the articles was carried out by two investigators independently of each other. If possible data of potential risk factors was extracted, a pooling was maid and a relative risk was calculated.
In addition, a prospective observational study was conducted from March 2015 until January 2016 at 63 Flemish general practitioners (GP's). The GP's registered acute HZ reactivations and three months later there was a follow up moment to intercept persisting pain.
Results:
Twelve articles were included. High age, severe initial pain, prodromal pain, severe initial rash and trigeminal location were identified as significant risk factors for developing PHN. Sex was not a risk factor of PHN.
The prospective observational study revealed 47 HZ patient of whom four developed a PHN. All PHN patients had an age above 60 years and had a severe initial HZ reactivation. Because of the low numbers of PHN it was not possible to perform a statistical analysis.
Conclusion:
There is a lot of heterogeneity in the available literature on risk factors for PHN. Nevertheless, we can consider advanced age and severe herpes zoster reactivation as risk factors for PHN. In order to expose additional risk factors there is a need for large epidemiological studies of good quality.