



rijksuniversiteit  
 groningen

faculteit wiskunde en  
 natuurwetenschappen

# Herpes Zoster: Tolereren of Vaccineren

26-3-2010

Jolien Seinen

Medische Microbiologie, sectie Moleculaire Virologie

Dr. Aalzen de Haan

## Inhoudsopgave

---

Inhoudsopgave .....	2
1. Inleiding .....	3
2.1 Herpes Zoster .....	3
2.1.1 Het virus .....	3
2.1.2 De ziekte .....	4
2.1.3 Risicofactoren .....	6
2.1.4 Behandeling van herpes zoster .....	7
2.2 Vaccin.....	8
2.2.1 Recent gebruik: vaccinatie van ouderen .....	8
2.2.2 Nieuw onderzoek: vaccinatie van immuun gecompromitteerde volwassenen .....	10
3. Discussie.....	13
4. Literatuurlijst.....	14

## 1. Inleiding

---

Herpes zoster wordt veroorzaakt door het Varicella-Zoster Virus (VZV) en is beter bekend als de ziekte gordelroos. Het VZV is verantwoordelijk voor waterpokken (varicella) en zal na een eerste infectie latent worden in de neuronen. Van hieruit kan het weer gereactiveerd worden op het moment dat het immuunsysteem zwakker is, vanaf dan heet het herpes zoster (1-7). Het immuunsysteem is bijvoorbeeld zwakker in geval van ziekte, als gevolg van een behandeling zoals chemotherapie of na het gebruik van immuun onderdrukkende medicijnen. Maar ook de ouderen krijgen te maken met verval van het immuunsysteem (3,8-10).

Het varicella-zoster virus is extreem besmettelijk en bijna iedereen komt er daarom in zijn of haar leven mee in aanraking. Bij kinderen die voor het eerst geïnfecteerd raken met het VZV, is de ziekte relatief mild en zijn ze voor de rest van hun leven immuun. Wanneer volwassenen op latere leeftijd een primaire infectie doormaken, zal de ziekte ernstigere vormen aannemen. Van de mensen die zijn geïnfecteerd met VZV, krijgt 10 tot 20 procent herpes zoster. Bij een groot deel van deze mensen ontstaan complicaties, waarvan een chronisch pijn syndroom de meest voorkomende is. Deze postherpetische neuralgie ontstaat tijdens of na de huiduitslag en kan maanden tot jaren voortduren. De pijn en ongemak die hier bij komt kijken, vermindert de kwaliteit van leven en mogelijkheid van functioneren (1-3,5,6,9,11).

Voor de behandeling van varicella worden enkele antivirale middelen gebruikt. Voor herpes zoster bestaat niet een optimale behandeling, pijnstillers kunnen alleen een verlichting geven aan de chronische pijn. In de Verenigde Staten wordt nog niet zo lang gebruik gemaakt van een levend verzwakt vaccin. Het vaccin is effectief als een preventieve behandeling voor varicella en zorgt voor een versterking van het immuunsysteem. Vanaf 1995 wordt dit vaccin ingezet voor het immuniseren van kinderen, maar recent zijn er nieuwe ideeën over een mogelijke toepassing ontstaan (1-3,5,6,13). Als het vaccin in staat is om het immuunsysteem een oppepper te geven bij kinderen, is dat dan ook mogelijk bij andere doelgroepen? Bijvoorbeeld de ouderen met een natuurlijk verzwakt immuunsysteem, of de patiënten met een immuun deficiëntie? Op deze manier is mogelijk een (preventieve) behandeling van herpes zoster en de hiermee samengaannde postherpetische neuralgie ontstaan. Hiermee komt de volgende onderzoeksvraag naar voren;

*Is vaccinatie tegen herpes zoster mogelijk bij verschillende risicogroepen, zoals ouderen en mensen met een deficiëntie in hun afweersysteem?*

Aan de hand van een literatuurstudie zal gezocht worden naar een antwoord op deze vraag. Het onderwerp herpes zoster staat centraal, waarbij aandacht zal zijn voor het virus, de ziekte, de risicofactoren en de behandeling. Hierna wordt nog dieper ingegaan op het vaccin en de mogelijkheden voor een nieuwe toepassing hiervan.

## 2.1 Herpes Zoster

---

### 2.1.1 Het virus

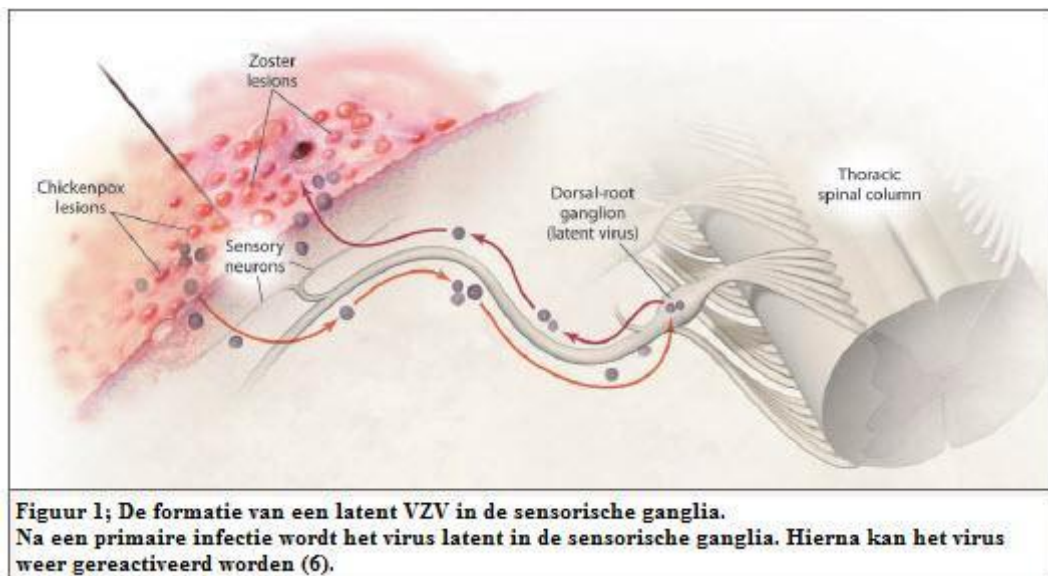
---

Herpes Zoster wordt veroorzaakt door het Varicella-Zoster Virus (VZV) (1-18). Het VZV valt samen met het herpes simplex virus 1 en herpes simplex virus 2 onder de groep humane  $\alpha$ -herpesvirussen. Deze virussen hebben een affiniteit voor zenuwweefsel en worden na een primaire infectie latent, een reactivatie zorgt voor een secundaire ziekte (9). Het virus heet het varicella-zoster virus omdat het bij de eerste ontmoeting met de gastheer (de mens) zorgt voor varicella (waterpokken). Bij de reactivatie van het virus uit het zich als herpes zoster (gordelroos) (3,6,7).

Het VZV zorgt bij een primaire infectie van de slijmvliezen in de luchtwegen voor varicella. Wanneer het virus zich in de longen vermenigvuldigt, vormt dit een grote bron van besmetting. Het virus komt terecht in de bloedbaan en het lymfoide systeem, waarna het epitheelcellen, fibroblasten, T-lymfocyten en neuronen infecteert en zich verspreidt via directe cel-cel interacties. Na 11 tot 13 dagen vindt een tweede verspreiding van het virus plaats in de bloedcirculatie, waardoor het virus verspreid wordt door het lichaam en naar de huid. Het virus zorgt voor een huiduitslag die gepaard gaat met pus gevulde blaasjes. Deze blaasjes ontwikkelen zich in de loop van de tijd tot opeenvolgende groepjes herpesblaasjes. Bij de huiduitslag ontstaan ook koorts en andere systemische symptomen (1).

Na een eerste infectie wordt het virus latent in de neuronen, in de sensorische ganglia (1-3,6). Na tientallen jaren kan het virus gereactiveerd worden (1-6), uit moleculaire analyses van het DNA van VZV blijkt dat herpes zoster een terugkeer is van het virus wat je als kind hebt opgelopen (3) (zie figuur 1). Wat precies voor reactivatie van transcriptie van het latente VZV genoom zorgt, is niet duidelijk. Maar de reactivaties zorgen voor een duidelijke bron van overdraagbaar virus. Bij de terugkeer van VZV gaan virionen zich vanuit de neuronen, langs de axonen naar de huid verplaatsen. Eenmaal hier moet het virus de aangeboren en verworven immuniteit ontwijken, zich verspreiden van cel naar cel en laesies vormen die uiteindelijk door de epidermis heenkomen. Uit onderzoek blijkt dat de ontwijking van het immuunsysteem het meest succesvol is bij ouderen (3). Kort gezegd vermenigvuldigt het virus zich in de fase van reactivatie langs de hele zenuw en ontstaat er een uitslag op het hele huidgebied dat door de aangetaste zenuwwortel geïnnerveerd wordt (1,5,6).

VZV heeft zich net als andere herpesvirussen genetisch zo ontwikkeld dat het de controle heeft over de virusgastheer interactie. Op deze manier is het virus verzekerd van overleving in de menselijke populatie. De blaasjes van varicella en herpes zoster bevatten de hoge concentraties besmettelijk virus die nodig zijn voor de overdracht naar vatbare personen. Zo worden op het moment dat varicella uitbreekt, bijna alle kinderen uit een gemeenschap geïnfecteerd (3).



### 2.1.2 De ziekte

Het VZV is ontzettend besmettelijk en verspreidt zich voornamelijk via de luchtwegen, maar ook via direct contact met de blaasjes op de huid zorgt het voor besmetting (1). Voordat er in de Verenigde Staten werd gevaccineerd, had 95.5 % van de 20 tot 29 jarigen, 98.9% van de 30 tot 39 jarigen en 99.6% van de mensen van 40 jaar of ouder al eens te maken gehad met

een varicella infectie (6). Varicella is één van de vijf klassieke kinderziekten die samen gaan met uitslag. Na een primaire infectie ontstaat een huiduitslag die gepaard gaat met koorts en andere systemische symptomen. De uitslag zit overal op het lichaam, maar is ernstiger op de romp. Het jeukt en krabben kan leiden tot een bacteriële infectie en littekenvorming (1).

Van de mensen die zijn geïnfecteerd met VZV, krijgt vervolgens 10 tot 20 procent herpes zoster. Hoe ouder men wordt, hoe groter het aantal nieuwe gevallen de ziekte krijgt en hoe ernstiger deze dan is. Van de mensen waarbij herpes zoster zich ontwikkeld, is meer dan de helft ouder dan 60 jaar (1-3,5,6,9,11). Herpes zoster is, zoals eerder naar voren is gekomen, een terugkerende latente varicella infectie die een patiënt eerder in zijn leven heeft opgelopen (1,3).

Vaak gaat er in het gebied dat geïmmuneerd wordt door de aangetaste zenuw een ernstige pijn vooraf, ook wel prodromale pijn genoemd. Autopsie studies hebben bevestigd dat tijdens de reactivatie van VZV, neuronen en zogenaamde *satellite* cellen worden vernietigd. (3,6). De prodromale pijn is een teken dat het varicella-zoster virus gereactiveerd wordt in de sensorische ganglia (2,3,6). De pijn en jeuk houden enkele dagen aan, hierna ontstaan groepjes herpes blaasjes die lijken op die van de waterpokken. Na 2-4 weken is de huiduitslag geheeld, maar littekens en kleurverschillen in de huid blijven (1,2,9).

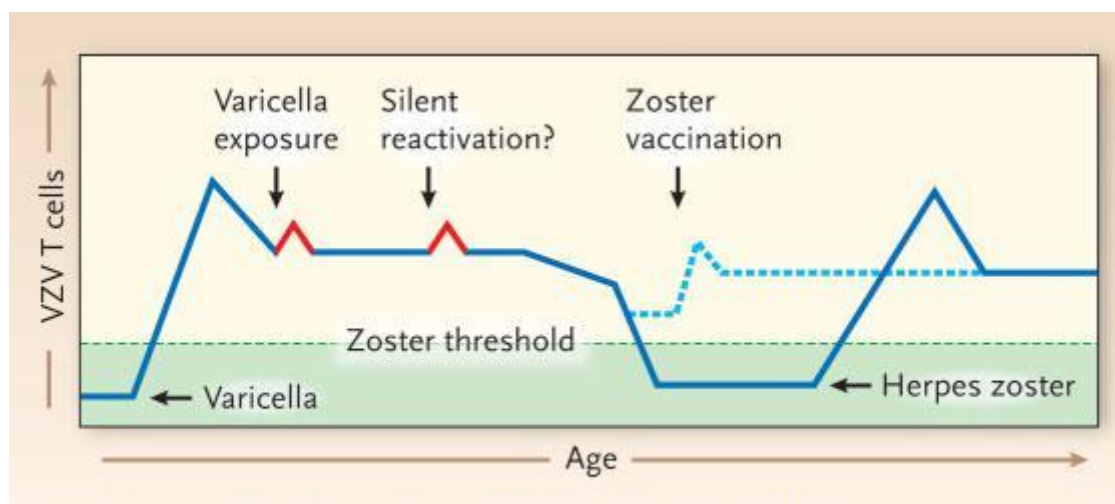
Herpes zoster gaat gepaard met verschillende complicaties. De meest voorkomende complicatie is een chronisch pijn syndroom genaamd postherpetische neuralgie. Deze zenuwpijn kan zich ontwikkelen tijdens of na de huiduitslag en kan maanden tot jaren voortduren (1,2,5,6). De pijn wordt veroorzaakt door schade van ontstekingen en het virus aan de sensorische zenuwen en ruggenmerg (9). De zenuwpijn kan zich op verschillende manieren openbaren. De pijn kan zich uiten in een constante pijn, die zich kenmerkt door een schrijnend of kloppend gevoel; in een pijn die steeds komt en gaat, die gepaard gaat met steken en pijscheuten; of in een prikkelopwekkende pijn, waarbij je pijn voelt na een prikkel die normaal niet pijnlijk is (9,11). De pijn kan de kwaliteit van leven en mogelijkheid tot functioneren verminderen, in een zelfde ernst als levensbedreigende ziektes zoals hartfalen of diabetes type 2 of psychologische aandoeningen (2,11). Postherpetische neuralgie heeft verschillende significante effecten op iemands leven, het kan zorgen voor chronische vermoeidheid, slaap- en concentratieproblemen, depressie, angst en sociale isolatie. Deze zeer overheersende complicatie kan een hoop activiteiten in het dagelijkse leven belemmeren, zoals tijdens het aankleden, douchen, boodschappen doen of tijdens het reizen (11).

Hope-Simpson bracht 45 jaar geleden naar voren dat immuniteit voor VZV een belangrijke factor zou zijn voor de wijze waarop herpes zoster ontstaat (2,5). Hij merkte op dat de incidentie en ernst van herpes zoster toenam naarmate de leeftijd vorderde en suggereerde dat dit te danken was aan een leeftijdgerelateerde afname van immuniteit. Daarnaast nam Hope-Simpson ook waar dat herpes zoster relatief weinig voorkwam bij mensen die een goed immuunsysteem hadden, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het herpes simplex virus. Hij veronderstelde dat een voorval van herpes zoster een verhoging in de immuniteit tegen VZV induceert die voldoende is om te 'immuniseren' tegen een opvolgende aanval. Na jaren van onderzoek blijkt zijn hypothese te kloppen, de T-cel immuniteit tegen VZV is de meest bepalende factor bij het risico op en de ernst van herpes zoster (5).

VZV-specifieke T-cel immuniteit wordt veroorzaakt door een primaire VZV infectie en is nodig voor de afname van varicella. De CD4 en CD8 geheugen T-cellen herkennen VZV eiwitten en blijven eenvoudig waar te nemen in jonge volwassenen, waarbij herpes zoster zelden voorkomt (zie figuur 2). Een krachtige geheugen-T-cel immuniteit voor VZV kan vier dingen betekenen. Het kan ten eerste de hoeveelheid VZV-specifieke T-cellen van een eerste cel expansie betekenen, die wordt veroorzaakt tijdens de primaire infectie. Ten tweede kan het een periodieke versterking van het immuunsysteem zijn die ontstaat na blootstelling aan varicella (exogene boost) of het kan een vroegtijdige reactivatie zijn die zich zonder

duidelijke symptomen uit (endogene boost). Als laatste kan het ook nog een combinatie zijn van deze mechanismen (3,6,12). Bij gebrek aan een goede VZV-specifieke T-cel respons, betekent dit periodes van vatbaarheid voor herpes zoster. Hier tegenover staat dat de anti-VZV IgG antilichamen wel standhouden. Mensen die een verhoogd risico hebben op herpes zoster vanwege een afname in T-cel respons, blijven beschermd tegen varicella. Dit houdt in dat VZV-specifieke geheugen T cellen waarschijnlijk de controle hebben over de latere fases van reactivatie. Dit zijn de fases waarin de typische kenmerken van herpes zoster naar voren komen, de symptomen zoals de koorts en herpesblaasjes (3,6). De antilichamen zijn dus belangrijk bij het beperken van de verspreiding van het virus, maar bij het in bedwang houden en voorkomen van een infectie is vooral de cellulaire immuniteit belangrijk (1-3).

Wanneer een persoon te maken krijgt met een verzwakking van zijn VZV-specifieke T-cel immuniteit, loopt deze een verhoogd risico op het ontwikkelen van symptomatische herpes zoster (zie figuur 2) (3,9). Deze verzwakking speelt bijvoorbeeld op bij mensen met een deficiëntie in hun afweersysteem door bijvoorbeeld immuunonderdrukkende middelen of bij ouderen (1,13). Op oudere leeftijd is verzwakking van de immuunrespons de grootste oorzaak van de terugkeer van het varicella-zoster virus (1). De antilichaam spiegels blijven relatief constant, maar de verhoogde incidentie en zwaarte van herpes zoster en postherpetische neuralgie zijn sterk gekoppeld aan een leeftijd gerelateerde afname in de cellulaire immuniteit voor VZV (2,3,7,14).



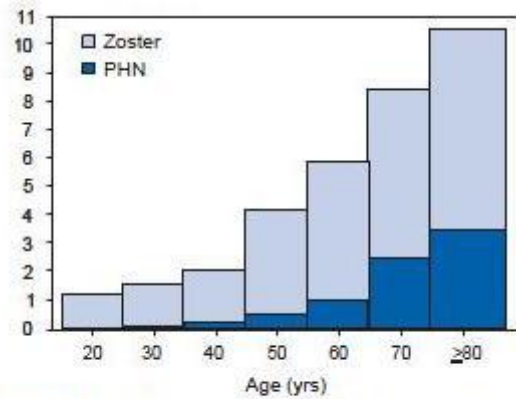
**Figuur 2;** De hoeveelheid VZV-specifieke T-cellen uitgezet tegen de leeftijd (3).

### 2.1.3 Risicofactoren

Omdat herpes zoster een reactivatie is van een latent geworden varicella-zoster virus, is de eerste risicofactor, en tevens voorwaarde, voor zoster een eerder opgelopen VZV infectie. Deze eerder opgelopen VZV infectie kan verkregen zijn van mens op mens, van een vaccinatie met een wild-type varicella-zoster virus, maar ook van een levend verzwakt vaccin zoals de Oka/Merck varicella zoster virus stam (10).

Zoals al eerder naar voren is gekomen, is leeftijd na een eerder opgelopen infectie de meest belangrijke factor voor het ontwikkelen van herpes zoster. Verschillende studies geven de relatie tussen leeftijd en een verhoogde zoster incidentie aan. Het feit dat leeftijd van grote invloed is op het risico op herpes zoster, heeft waarschijnlijk te maken met het verlies van een VZV specifieke cellulaire immuniteit (3,9,10). Daarnaast is onder de mensen die herpes zoster krijgen, de leeftijd de grootste risicofactor op het ontwikkelen van postherpetische zenuwpijn (zie figuur 3).

Er blijkt uit enkele studies dat zoster vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. Zo heeft een studie in Nederland vastgesteld dat er 38% meer gevallen van zoster waren bij vrouwen dan bij mannen, nadat er gecorrigeerd was voor leeftijd en andere risicofactoren. Ook een onderzoek in de Verenigde Staten vond dat de incidentie van herpes zoster 11% hoger was bij vrouwen uit een groep van immuun competente 60-plussers. Toch is er een tweedeling; er zijn ook studies waarbij er geen verschil werd gevonden tussen mannen en vrouwen (10).



**Figuur 3; Aantal\* met zoter en postherpetische neuralgie (PHN), uitgezet tegen de leeftijd (VS). \* per 1000 mensen-jaar (10).**

Het risico op herpes zoster is ook verschillend voor verschillende rassen. In North Carolina werd gekeken naar het aantal zoster voorvallen in een mensenleven en de incidentie. Beide parameters waren lager in donkere mensen in vergelijking met blanke mensen, met percentages van respectievelijk 65% en 75%. Na te hebben gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, geboorteland en contacten met kinderen, laat ook een studie in het Verenigd Koninkrijk zien dat het risico op herpes zoster 54% lager is onder donkere mensen. De oorzaak van de verschillen in ras is nog onbekend (10).

De verspreiding van het virus kan niet direct geassocieerd worden met de mate van blootstelling van het virus. De verspreiding van het virus staat wel direct in verband met de biologie achter de relatie tussen virus en de gastheer, die reactivatie van het latente virus toelaat. De cellulaire immuniteit speelt een grote rol bij de relatie tussen virus en gastheer, daarom zijn tekortkomingen in deze immuniteit risicofactoren voor herpes zoster (10). Mensen met een immunodeficiëntie door kwaadaardige tumoren, chemotherapie of radiotherapie, HIV en het gebruik van immuunonderdrukkende middelen, hebben een significant verhoogd risico op herpes zoster in vergelijking met gezonde immuuncompetente leeftijdgenoten (8-10).

Hiernaast zijn er ook relaties gevonden tussen herpes zoster en diabetes mellitus, stress, ontstekingsziekten en het innemen van vitamines, mineralen en sporenelementen (10).

#### 2.1.4 Behandeling van herpes zoster

Net als bij andere respiratoire virussen, is het moeilijk om de overdracht van het varicella-zoster virus te beperken. Blootstelling aan het virus bij kleine kinderen wordt niet tegengehouden, omdat vrijwel zeker is dat ze in hun leven geïnfecteerd raken met het virus en de ziekte op jonge leeftijd over het algemeen mild is en voor levenslange immuniteit zorgt. Bij deze kinderen is gewoonlijk geen behandeling van varicella nodig (1,15). Omdat varicella ernstigere vormen aanneemt bij volwassenen en immuun gecompromitteerde patiënten, is een behandeling hierbij wel gewenst. Dit geldt eveneens voor herpes zoster (1,13).

Het antivirale middel acyclovir wordt gebruikt voor de behandeling van varicella, in kinderen, volwassenen en immuun gecompromitteerd mensen (15). Voor de behandeling van zoster zijn naast acyclovir, ook famciclovir, valacyclovir en brivudin goedgekeurd voor gebruik bij zowel mensen met een goed afweersysteem als bij mensen met een immuun deficiëntie. (1,15). Deze middelen verminderen de ernst en duur van het ziektebeloop (1-3,5,6,13,15), maar kunnen helaas niet de vernietiging van neuronen en de ontwikkeling van de zenuwpijn voorkomen (2,3,5,6). Pijnstillers en plaatselijke anesthetica kunnen wel enige verlichting geven aan de postherpetische neuralgie (1).

De risicogroepen zouden preventief beschermd moeten worden, omdat besmetting met het virus in deze groepen grotere gevolgen heeft (1,13). Een voorbeeld zijn de patiënten

waarbij het immuunsysteem onderdrukt is, ze zijn vatbaarder voor ernstige ziektes en kunnen beschermd worden door toediening van een varicella-zoster immunoglobuline (VZIg). Dit VZIg kan voorkomen dat de ziekte zich via het bloed verspreidt, maar is niet effectief als behandeling van patiënten die al actief lijden aan de ziekte (1).

Een tweede preventieve methode is vaccineren. Sinds 1995 is in de Verenigde Staten een vaccin voor kinderen tegen het VZV officieel in gebruik, Dit is een levend verzwakt virus: de Oka stam (1,9,16). Het wordt toegediend na een leeftijd van 12 maanden, op hetzelfde schema als het mazelen, bof en rode hond vaccin. Ook volwassenen met een verhoogde kans op varicella, kunnen gevaccineerd worden. Het vaccin brengt de productie van beschermende antilichamen en cel-gemedieerde immuniteit op gang, waardoor de kinderen al vanaf jonge leeftijd immuun zijn tegen het VZV (1,2). Door het inzetten van het vaccin, is de morbiditeit en mortaliteit van varicella extreem gedaald (15). Het varicella vaccin is effectief als een profylactische behandeling en werkt zelfs na blootstelling aan VZV. Het meest belangrijke effect van vaccinatie is dat het bescherming biedt aan kinderen met een deficiëntie in hun afweersysteem (1).

Omdat bij herpes zoster het chronisch pijn syndroom zoveel impact heeft op de manier van leven, is de motivatie gegroeid om een effectieve behandeling te vinden. Het gunstige effect van antivirale middelen bij herpes zoster is minimaal, omdat de schade aan de neuronen begint voordat de uitslag zichtbaar wordt. De zenuwpijn kan hardnekkig zijn en aanhouden, ondanks de antivirale therapie en pijnbestrijding (3). Naar aanleiding van eerdere onderzoeken naar de werkzaamheid van een vaccin bij kinderen, zijn Oxman en anderen (2,3,5) gaan onderzoeken of een Oka vaccin met een hogere potentie de reactivatie van het virus, herpes zoster, zou kunnen voorkomen (3). De *Shingles Prevention Study* is opgezet om de effectiviteit van het vaccin te achterhalen. Hierbij werd onderzocht of vaccinatie met een levend verzwakt VZV vaccin de incidentie, ernst of beide doet verminderen bij ouderen. De hypothese van Oxman en anderen was dat het immuniseren van ouderen zou leiden tot een versterking van hun cel-gemedieerde immuniteit tegen VZV. Hiermee zou het bescherming kunnen geven tegen herpes zoster en de hiermee gepaarde postherpetische neuralgie (2,5). Naast onderzoek naar vaccinatie bij ouderen, is ook de belangstelling gegroeid voor het immuniseren van immuun gecompromitteerde mensen. Hier zal dieper op in worden gegaan.

## 2.2 Vaccin

---

### 2.2.1 Recent gebruik: vaccinatie van ouderen

---

Takahashi slaagde er in 1974 in om het VZV te verzwakken dat hij verkregen had van een kind met varicella. De familienaam van het kind was Oka en vanaf dat moment is de Oka stam gebruikt voor de ontwikkeling van vaccins tegen varicella. Sinds 1995 is in de Verenigde Staten een levend verzwakt vaccin voor kinderen tegen het VZV officieel in gebruik. Door deze vaccinatie is de incidentie, het aantal ziekenhuisbezoeken en de sterfte enorm afgenomen (1,9,16).

Recent werd de Oka stam ook gebruikt voor onderzoek naar vaccins ter preventie van herpes zoster (9). Verdere ontwikkeling van het vaccin werd gedaan door het Merck onderzoekslaboratorium, waaruit het Oka/Merck vaccin tegen zoster is voortgekomen. Het zoster vaccin is hetzelfde als het varicella vaccin, maar dan met een hogere potentie: het bevat meer infectieuze virusdeeltjes. Om de effectiviteit van het vaccin te achterhalen, is de *Shingles Prevention Study* opgezet (10).



Aan de *Shingles Prevention Study* hebben 38,546 gezonde volwassenen van 60 jaar en ouder meegedaan. De studie was een willekeurig verdeelde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met het levend verzwakte Oka/Merck vaccin. Herpes zoster werd vastgesteld aan de hand van klinische observaties en laboratoriumtesten. Klinische observaties waren bijvoorbeeld het voorkomen van gordelroos en het scoren van pijn. Bij laboratoriumtesten werd onder andere gekeken naar de aanwezigheid van het virus in het bloed. Gedurende zes maanden werden de pijn en ongemak die geassocieerd worden met herpes zoster gemeten. De eerste meetwaarde was de 'ziektelast' die wordt veroorzaakt door herpes zoster. Deze ziekte last wordt beïnvloed door de incidentie, intensiteit en duur van de gerelateerde pijn en ongemak. De tweede meetwaarde was de incidentie van postherpetische neuralgie (2,5).

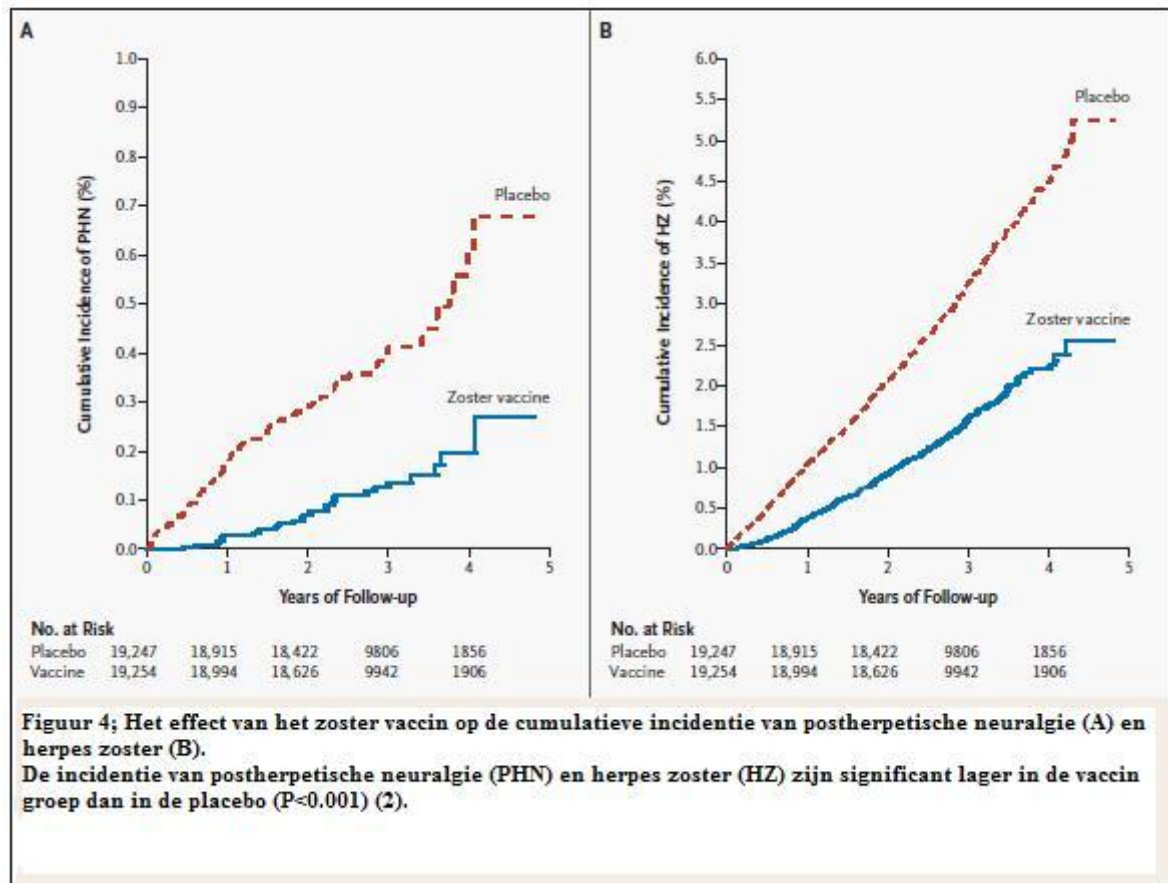
Door het vaccin te gebruiken, werd de ziekte last die door herpes zoster wordt veroorzaakt met 61.1 procent verminderd ( $P < 0.001$ ; zie tabel 1). Voor de incidentie van het chronische pijn syndroom was een vaccin effect van 66.5 procent ( $P < 0.001$ ), een resultaat dat overeenkomt met de vooraf omschreven norm voor succes (zie tabel 1). In een tijd-voorval analyse is te zien dat de cumulatieve incidentie van postherpetische neuralgie significant lager is in de groep die gevaccineerd werd ten opzichte van de placebo groep ( $P < 0.001$ ; zie figuur 4a). Ook de incidentie van herpes zoster is verminderd en wel met 51.3 procent ( $P < 0.00$ ; zie

tabel 1). Tevens hier is in een tijd-voorval analyse te zien dat cumulatieve incidentie van herpes zoster significant lager is in de vaccin groep ten opzichte van de controle groep ( $P < 0.001$ ; zie figuur 4b). Op de plaats van injectie waren vaker reacties bij deelnemers die het vaccin kregen, maar deze waren over het algemeen slechts mild van aard. Oxman en anderen concludeerden hieruit dat het vaccin tegen herpes zoster duidelijk de morbiditeit van herpes zoster en postherpetische neuralgie vermindert bij ouderen (2,5).

Daarnaast veronderstelden de onderzoekers dat het waargenomen effect van het vaccin komt door activatie van het immuunsysteem (2,5). Dit is onderzocht in een substudie van het onderzoek van Oxman en anderen, waarbij werd gekeken naar de relatie tussen een VZV-specifieke immuniteit en vaccinatie (7). In dit onderzoek van Levin en anderen werd gekeken naar VZV-specifieke cellulaire immuniteit in bloedmonsters van voor de vaccinatie, 6 weken na de vaccinatie en 1, 2 en 3 jaar later. De resultaten laten zien dat de cellulaire immuniteit tegen VZV en de VZV antilichamen na 6 weken zijn verhoogd bij de personen die zijn gevaccineerd. Het effect van het vaccin op de cellulaire immuniteit houdt aan tijdens de 3 jaar die hierop volgen, maar de omvang neemt echter wel af. De grootte van de cellulaire immunresponsen was groter bij de personen van 60 tot 69 jaar dan bij de personen vanaf 70 jaar oud.

**Tabel 1; Vaccin effectiviteit op herpes zoster: effect op de ziekte last (burden of illness), incidentie van postherpetische neuralgie en incidentie van herpes zoster (9).**

Subject group (age) [y]	Vaccine efficacy [%] (95% CI)
<b>Reduction in pain BOI</b>	
All	61.1 (51.1, 69.1)
60-69	65.5 (51.5, 75.5)
≥70	55.4 (39.9, 66.9)
<b>Reduction in incidence of PHN</b>	
All	66.5 (47.5, 79.2)
60-69	65.7 (20.4, 86.7)
≥70	66.8 (43.3, 81.3)
<b>Reduction in incidence of HZ</b>	
All	51.3 (44.2, 57.6)
60-69	63.9 (55.5, 70.9)
≥70	37.6 (25.0, 48.1)



Levin en anderen concludeerden vervolgens dat het vaccin tegen herpes zoster in staat is de VZV-specifieke cellulaire immuniteit en de VZV antilichamen significant te verhogen. De resultaten ondersteunen de hypothese dat ouderen door activatie van de cellulaire immuniteit, beschermd kunnen worden tegen herpes zoster en de hiermee samenhangende chronische zenuwpijn (7).

De studie van Weinberg en anderen onderzocht net als Levin en anderen de relatie tussen VZV-specifieke immuniteit en herpes zoster bij een populatie van gezonde ouderen. Er werd daarbij gekeken naar de mogelijkheid tot beschermen tegen de morbiditeit van herpes zoster en de verschillen tussen afweerresponse na herpes zoster en het vaccin. Een hogere cellulaire immuniteit op het moment dat het virus zich reactiveert, werd geassocieerd met een afname in de ernst van zoster en minder postherpetische neuralgie. Herpes zoster en het vaccin genereren een gelijke VZV specifieke cellulaire immuniteit. Dit suggereert dat het beschermende effect van het zoster vaccin wellicht ook gelijk staat aan dat van een herpes zoster voorval (17).

Vanaf mei 2008 worden in de Verenigde Staten alle mensen van 60 jaar en ouder aangeraden zich te vaccineren tegen herpes zoster. Het vaccin is niet bedoeld voor mensen die allergisch zijn voor een bestanddeel van het vaccin, die immuun gecompromitteerd zijn of voor mensen die zwanger zijn, omdat in deze populaties nog niet genoeg onderzoek is verricht. Het vaccin is bedoeld als preventieve behandeling tegen zoster en niet als behandeling van actieve herpes zoster of postherpetische neuralgie (9,10).

### 2.2.2 Nieuw onderzoek: vaccinatie van immuun gecompromitteerde volwassenen

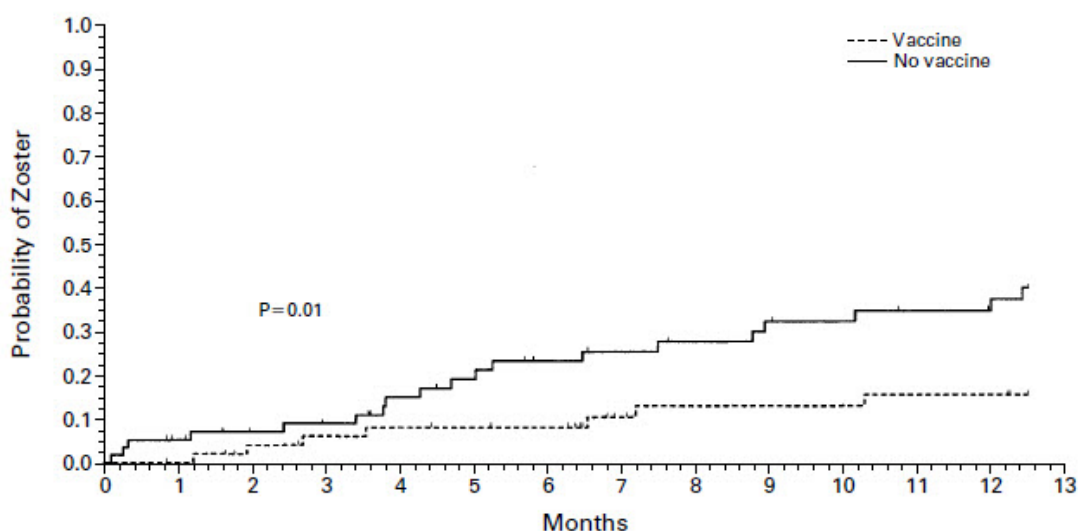
Naast ouderen, hebben ook patiënten met een immuun deficiëntie een verhoogde kans op herpes zoster. Dit zijn zoals eerder genoemd onder andere mensen met kwaadaardige tumoren of HIV, mensen die chemotherapie of radiotherapie krijgen en mensen die immuun

onderdrukkende middelen gebruiken (9,10). Jeffrey Cohen stelde naar aanleiding van studies met het varicella vaccin bij gezonde en immuun deficiënte kinderen en studies met het zoster vaccin bij gezonde volwassenen, enkele plannen voor om een zoster vaccin bij immuun deficiënte mensen te testen (8).

Het levend verzwakte varicella vaccin is onderzocht bij gezonde kinderen en volwassenen, kinderen met leukemie of HIV en bij kinderen die een lever- of darmtransplantatie ondergingen. Hoewel de resultaten positief waren, wordt het vaccin nog niet algemeen aangeraden bij mensen met een deficiëntie in hun afweersysteem (8,18). Het zoster vaccin, een varicella vaccin met een hogere potentie, is onderzocht in de *Shingles Prevention Studie* in een groep ouderen van 60 jaar en ouder, met een lichte immuun deficiëntie. Hoewel het varicella vaccin al wel gebruikt is bij mensen met een immuun deficiëntie, zijn er nog geen publicaties over een herpes zoster vaccin bij deze mensen. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat er verschillen bestaan tussen deze vaccins. Het herpes zoster vaccin heeft een duidelijk hogere potentie, de dosis is 14 maal hoger waardoor er meer bijwerkingen kunnen optreden. Daarnaast komt uitslag na een tweede dosis varicella vaccin, zowel in gezonde volwassenen als in immuundeficiente kinderen, minder vaak voor. De geschiedenis met varicella en geheugen T-cellen suggereert dat vaccinatie tegen zoster van immuun gecompromitteerde mensen veiliger is en meer het afweersysteem oppept. Dit in tegenstelling tot vaccinatie tegen varicella, een situatie waarbij nog geen geheugen T-cellen zijn (8).

Zoster vaccinatie zou op verschillende manieren kunnen. Meest voor de hand liggend is de vaccinatie met een levend verzwakt virus of een geïnactiveerd virus. Patiënten met een verslechterde T-cel immuniteit hebben waarschijnlijk een groter risico op bijwerkingen bij het vaccin met levend verzwakt virus. Bij onderzoek naar middelmatig tot ernstig immuun deficiënte patiënten zou uitvoerig gelet moeten worden op de veiligheid en immunogeniciteit van het vaccin. Hierbij moet extra aandacht zijn voor bijwerkingen en voor de VZV-specifieke T-cel immuniteit voor, tijdens en na vaccinatie (8).

Een geïnactiveerd vaccin, hitte-gedood of een subunit vaccin, is veiliger maar zou ook minder effectief kunnen zijn. Uit onderzoek bij gezonde volwassenen blijkt echter dat vaccinatie met een levend verzwakt vaccin en een geïnactiveerd vaccin beide dezelfde respons opwekken (8,14). Een voorbeeld van een studie met een geïnactiveerd vaccin bij mensen met een deficiëntie in hun afweersysteem, is het onderzoek van Hata en anderen (3,4,8).

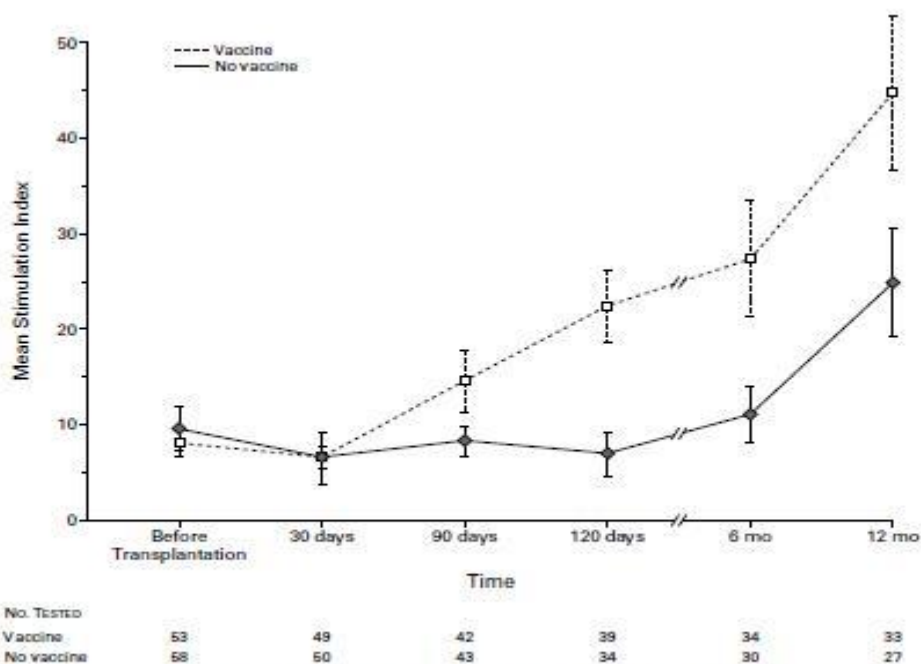


Figuur 5; De kans op zoster bij ontvangers van een beenmergtransplantatie die random verdeeld wel of geen vaccin kregen (4).

In deze studie werd gekeken naar het effect van een vierde dosis vaccin bij transplantatie patiënten, die vanwege een transplantatie immuunsuppressieve middelen moeten slikken. Deze studie is naar aanleiding van een onderzoek waarbij vaccinatie met drie doses geïnactiveerd vaccin wel enige immunrespons opwekte, maar niet de incidentie van herpes zoster reduceerde. De grondreden om dan te kiezen voor een vierde dosis vóór de transplantatie, was het idee dat de VZV-specifieke T-cellen zich dan staande zouden kunnen houden ondanks het voorgaande regime van immuunsuppressieve middelen. De vaccinatie na de transplantatie zou de geheugen T-cellen dan weer kunnen stimuleren (3,4).

Een geïnactiveerd, levend verzwakt varicella vaccin werd gegeven aan patiënten 30 dagen voor de transplantatie en 30, 60 en 90 dagen na de transplantatie. Vervolgens werd er tot 12 maanden later gekeken naar de incidentie van herpes zoster en naar de immuniteit tegen het VZV. De onderzoekers concludeerden dat het geven van een vaccin voor en de 90 dagen na een beenmerg transplantatie, resulteerde in een afname van het risico op zoster. De bescherming van het vaccin hing samen met de heropbouw van de CD4 T-cel immuniteit tegen het varicella-zoster virus. Er werd ook gekeken naar het relatieve risico op herpes zoster dat voorspeld kan worden door de stimulatie index, ofwel de mate van CD4 T-cel proliferatie. Voor iedere verhoging in de stimulatie index boven de 1.6, nam het risico op herpes zoster af. Een stimulatie index van boven de 5.0 correleerde met meer dan 93 procent kans op bescherming (3,4).

De conclusies van Hata en anderen zijn gebaseerd op een significant verschil in incidentie van herpes zoster, van de 53 gevaccineerde patiënten kregen er 7 herpes zoster (13 procent), in tegen stelling tot 19 van de 58 niet gevaccineerde patiënten (33 procent) ( $P=0.01$ , zie figuur 5). Om te kijken naar de immuniteit tegen VZV, werd gekeken naar de CD4 T-cel proliferatie. Het blijkt dat de in vitro proliferatie van CD4 T-cellen als reactie op het varicella-zoster virus groter was in patiënten die het vaccin hebben gekregen, dan de CD4 T-cel proliferatie in niet-gevaccineerde patiënten. Dit was na 3 doses vaccin op 90 dagen ( $P=0.04$ ), na alle 4 doses op 120 dagen ( $P<0.001$ ), na 6 maanden ( $P=0.004$ ) en na 12 maanden ( $P=0.02$ ) zo (zie figuur 6).



**Figuur 6; CD4 T-cel proliferatie als reactie op het VZV-antigen bij ontvangers van een beenmergtransplantatie, die random verdeeld wel of geen vaccin kregen (4).**

Als laatste zijn er door Cohen nog enkele andere vaccinatiemogelijkheden voorgesteld. Zo kan er bijvoorbeeld gevaccineerd worden met een geïnactiveerd vaccin alvorens te vaccineren met een levend verzwakt vaccin. Op deze manier wordt eerst op een veilige manier het immuunsysteem aangemoedigd, waarna er nog een extra stap bovenop kan komen. Ook worden nog een vaccin bestaande uit alleen virale eiwitten of een replicatiedeficient virus genoemd als mogelijkheden(8).

### 3. Discussie

---

Herpes zoster wordt veroorzaakt door het Varicella-Zoster Virus (VZV) en is beter bekend als de ziekte gordelroos. Bij een groot deel van de mensen die herpes zoster krijgen, ontstaan complicaties. De meest voorkomende complicatie is een chronisch pijn syndroom die ontstaat tijdens of na de huiduitslag en maanden tot jaren kan voortduren. De pijn wordt veroorzaakt door schade van ontstekingen en het virus aan de sensorische zenuwen en ruggenmerg (9) en het ongemak dat hier bij komt kijken, vermindert de kwaliteit van leven en mogelijkheid van functioneren (3,8-11).

Herpes zoster is niet optimaal te behandelen. De behandeling is gericht op het verminderen van de acute symptomen zoals pijn en de daarbij horende ongemakken en het verminderen van de ernst en duur van het ziektebeloop (15). Hiermee is echter niet de vernietiging van neuronen en de ontwikkeling van de zenuwpijn te voorkomen (2,3,5,6).

Een stap verder is proberen de ziekte te voorkomen door middel van vaccinatie. Vaccinatie tegen varicella bij kinderen gebeurt onder andere in de Verenigde Staten. Het vaccin is effectief als een preventieve behandeling voor varicella en zorgt voor een versterking van het immuunsysteem, hiermee is de morbiditeit en mortaliteit van varicella sterk afgenomen. Naar aanleiding van deze ontwikkelingen zijn nieuwe ideeën ontstaan over de toepassing van een vaccin tegen herpes zoster. Hier kwam de vraagstelling naar voren: *Is vaccinatie tegen herpes zoster mogelijk bij verschillende risicogroepen, zoals ouderen en mensen met een deficiëntie in hun afweersysteem?* Deze groepen hebben een verhoogd risico op herpes zoster vanwege een afname in hun cellulaire immuniteit tegen het varicella-zoster virus.

Uit het grootschalige onderzoek van Oxman en anderen kwam naar voren dat vaccinatie met een zoster vaccin, een varicella vaccin met een hogere potentie, de morbiditeit van herpes zoster en postherpetische neuralgie vermindert bij ouderen. De onderzoekers veronderstelden dat het waargenomen effect van het vaccin te danken was aan zijn vermogen het immuunsysteem te activeren (2,5). Dit werd bevestigd in de substudie door Levin en anderen (7). Vanaf mei 2008 worden in de Verenigde Staten alle mensen van 60 jaar en ouder aangeraden zich te vaccineren tegen herpes zoster: het vaccin is bedoeld als preventieve behandeling.

Het huidige varicella vaccin is onderzocht in gezonde kinderen en volwassenen, maar ook in personen met een immuun deficiëntie. Over het gebruik van een zoster vaccin bij mensen met een verzwakt immuunsysteem, zijn nog geen publicaties verschenen (8). Hierdoor bestaat er nog onduidelijkheid over de mogelijkheden van een preventieve behandeling bij deze populatie met een verhoogd risico op herpes zoster.

De besproken risicogroepen, ouderen en immuun gecompromitteerde mensen, hebben allebei een verhoogd risico op het krijgen van herpes zoster vanwege een afname in de cellulaire immuniteit. Het vaccin werkt bij ouderen, maar hiermee is nog niet gezegd dat het zoster vaccin ook te gebruiken is bij immuun gecompromitteerde mensen. Deze groepen kunnen niet op één lijn worden getrokken, omdat er een verschil bestaat tussen de afname van immuniteit. De ouderen in het onderzoek van Oxman en anderen waren 60 jaar en ouder en allemaal gezond. Het verlies in cellulaire immuniteit tegen herpes zoster was

leeftijdgerelateerd en licht van aard. Bij immuun gecompromitteerde mensen bestaat een grote variatie in de mate van immuun deficiëntie, meestal mild tot ernstig. Het is van belang om hier rekening mee te houden bij onderzoek naar het vaccin en het inschatten van de risico's, de keuze voor de samenstelling van het vaccin en de dosis. Immuun gecompromitteerde mensen hebben namelijk een grotere kans op activatie van het virus dóór het vaccin en hebben last van een groot besmettingsgevaar. Er is een verhoogd risico op het krijgen van meerdere huidziektes en herpes zoster kan een ernstiger verloop hebben. Hierbij moet gedacht worden aan verspreiding van het virus naar verschillende organen zoals de longen, lever en hersenen (8).

Er kan geconcludeerd worden dat een zoster vaccin in ieder geval toegepast kan worden bij ouderen van 60 jaar en ouder. De preventieve behandeling zorgt voor een vermindering in de incidentie van herpes zoster en de chronische zenuwpijn. Er is nog te weinig onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om het vaccin toe te passen bij immuun gecompromitteerde mensen.

#### 4. Literatuurlijst

---

1. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. Medical Microbiology. Philadelphia: Elsevier inc; 2005. 963 p.
2. Oxman M.N., Leven M.J., Johnson G.R., en anderen. A Vaccin to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2271-2284.
3. Arvin A. Aging, Immunity, and Varicella-Zoster Virus. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2266-2267.
4. Hata A., Asanuma H., Rinki M., en anderen. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 26-34.
5. Oxman M.N., Levin M.J., and the Shingles Prevention Study Group. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 228-236.
6. Kimberlin D.W., Whitley R.J. Varicella-Zoster Vaccine for the Precention of Herpes Zoster. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1338-1343.
7. Levin M.J., Oxman M.N., Zhang J.H., en anderen. Varicella-Zoster Virus-Specific Immune Responses in Elderly Recipients of a Herpes Zoster Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 825-835.
8. Cohen J.I. Strategies for Herpes Zoster Vaccination of Immunocompromised Patients. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 237-241.
9. Johnson R.W., Wasner G., Saddier P., Baron R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *Drugs Aging* 2008; 25: 991-1006.
10. Harpaz R., Ortega-Sanchez I.R., Seward J.F. Prevention of Herpes Zoster. *Morbidity and Mortality Weekley Report* 2008; 57: 1-29.

11. Johnson R.W., McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *The International Journal of Clinical Practice* 2009; 63: 1386-1391.
12. Edmunds W.J., Brisson, M. The Effect of Vaccination on the Epidemiology of Varicella Zoster Virus. *Journal of Infection* 2002; 44: 211-219.
13. Gilden D.H. Varicella-Zoster Virus Vaccine – Grown-ups Need it, Too. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2344-2346.
14. Levine M.J., Ellison M.C., Zerbe G.O., en anderen. Comparison of a live attenuated and an d an inactivated varicella vaccine to boost the varicella-specific immune response in seropositive people 55 years of age and older. *Vaccine* 2000; 18: 2915-2920.
15. Mustafa M.B., Arduino P.G., Porter S.R. Varicella zoster virus: review of its management. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2009; 38: 673-688.
16. Watson B. Humoral and Cell-Mediated Immune Responses in Children and Adults after 1 and 2 Doses of Varicella Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197: 143-146.
17. Weinberg A., Zhang J.H., Oxman M.N., en anderen. Varicella-Zoster Virus-Specific Immune Responses to Herpes Zoster in Elderly Participants in a Trial of a Clinically Effective Zoster Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200: 1068-1077.
18. Weinberg A., Lazar A.A., Zerbe G.O., en anderen. Influence of Age and Nature of Primary Infection on Varicella-Zoster Virus-Specific Cell-Mediated Immune Responses. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 000-000