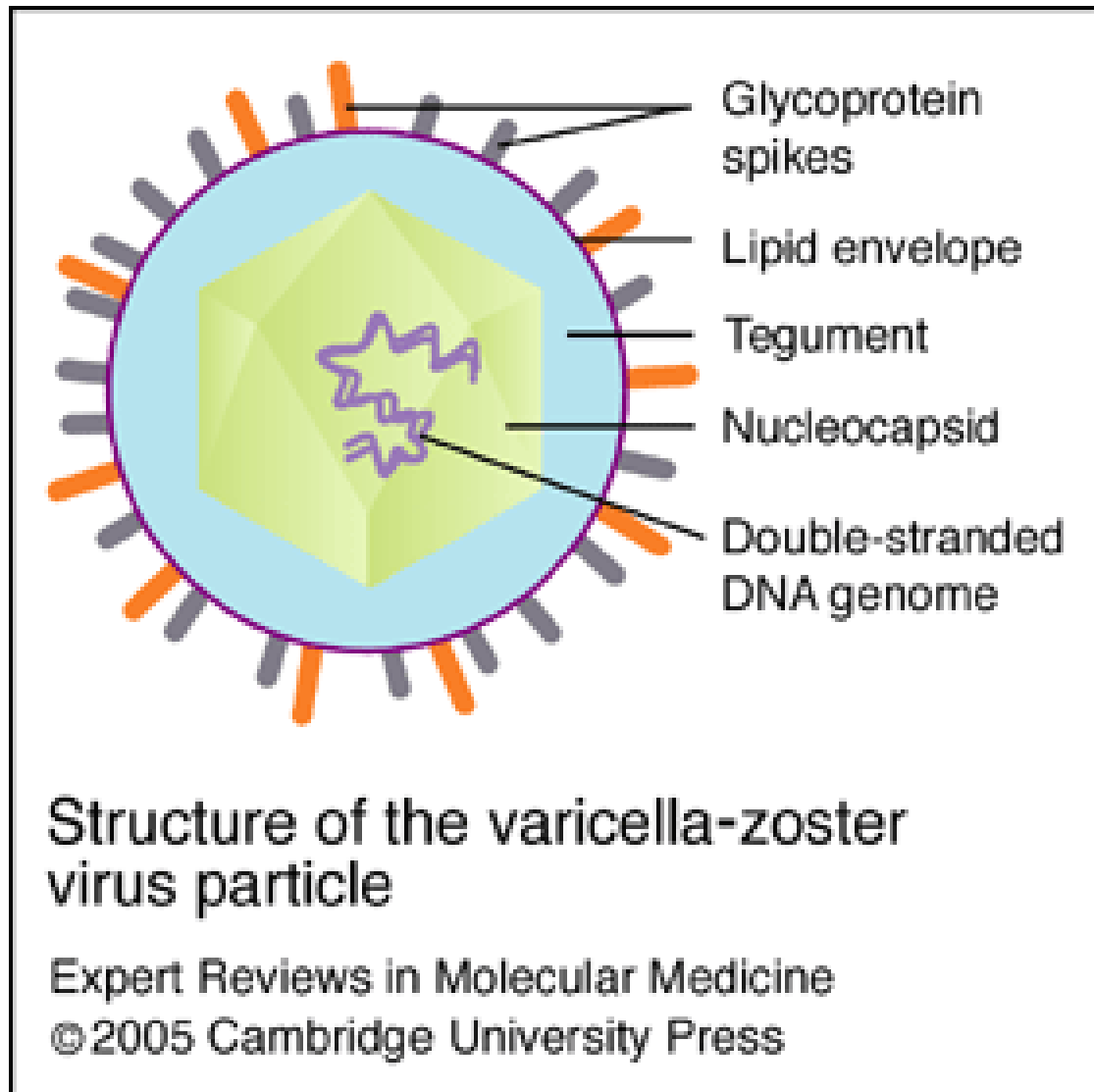


Varicella Zoster: Het probleem van virus reactivatie vanuit latentie.

Naar een optimale behandeling ter preventie van herpes zoster in ouderen en bepaalde groepen immunogecompromitteerde patiënten.



Auteur: Christian H. Helder.

Datum: 17-05-2010.

Basiseenheid: Moleculaire Virologie.

Begeleider: dhr. Dr. A. de Haan.

Samenvatting.

Het varicella zoster virus (VZV) is een α -herpesvirus dat tot de Herpesviridae behoort. Bij de primaire infectie kan het VZV varicella veroorzaken. Varicella kan gepaard gaan met enkele complicaties zoals bacteriële infecties, neurologische complicaties en varicella pneumonia. De immunorespons tegen het VZV bestaat uit een humorale immunorespons en een cellulaire immunorespons, waarbij vooral de specifieke cellulaire immunorespons belangrijk is bij bestrijden van de primaire infectie. Het VZV bezit de mogelijkheid om aan het immuunsysteem te ontsnappen door middel van down regulatie van het MHC-I en/of het MHC-II op de virus geïnfecteerde cellen. Na de primaire infectie blijft het VZV latent aanwezig in de sensorische ganglia. Na reactivatie kan het VZV zich manifesteren als herpes zoster (HZ). Reactivatie treedt meestal op als gevolg van een verminderde specifieke cellulaire immunorespons. Bij HZ kunnen er enkele neurologische complicaties optreden en kan er na het verdwijnen van HZ chronische pijn in de vorm van postherpetische neuralgie optreden. Risicogroepen voor het ontwikkelen van HZ zijn veelal ouderen en immunogecompromitteerde patiënten. Enkele risicogroepen van immunogecompromitteerde patiënten zijn transplantatie patiënten, aids patiënten, RA patiënten en kanker patiënten. Voor de preventie van HZ en bijkomende complicaties kunnen antivirale middelen, passieve immunisatie wat het inspuiten van antilichamen tegen het VZV betreft, of actieve immunisatie wat vaccinatie betreft gebruikt worden. Voor ouderen bestaat er al een mogelijkheid om met het Zostavax® vaccin te vaccineren als behandeling ter preventie van HZ. Voor immunogecompromitteerde risicogroepen bestaat alleen de mogelijkheid van symptoom verlichting als behandeling bij HZ. Vaccinatie als behandeling ter preventie van HZ bij immunogecompromitteerde risicogroepen wordt momenteel tot nader onderzoek van de veiligheid en effectiviteit in deze risicogroepen nog afgeraden.

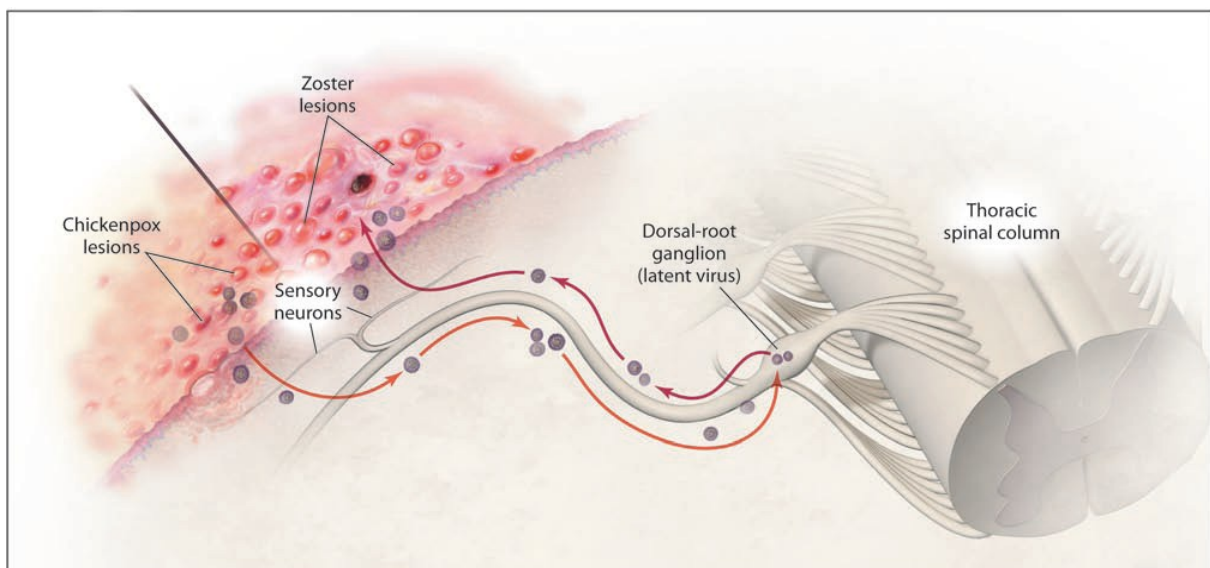
Inhoudsopgave.

<i>Samenvatting</i>	1
<i>Inhoudsopgave</i>	2
<i>Inleiding</i>	3
<i>Primaire infectie met het VZV</i>	4
Complicaties bij varicella.....	4
<i>Immuunrespons en latentie bij de primaire infectie met het VZV</i>	6
Humorale immuniteit.....	6
Cellulaire immuniteit.....	7
Ontwijking van het immuunsysteem door het VZV.....	8
<i>Reactivatie van het VZV: Herpes zoster</i>	8
Neurologische complicaties bij herpes zoster.....	9
Risicogroepen bij HZ.....	11
<i>Preventie van Herpes Zoster</i>	13
Vaccinatie of antivirale middelen tegen het VZV als preventie van HZ bij een aantal risicogroepen.....	14
<i>Discussie</i>	15
<i>Referenties</i>	17
<i>Nawoord</i>	19

Inleiding.

De familie der Herpesviridae bestaat uit een groot aantal dubbelstrengs DNA virussen die bekend staan als herpesvirussen. Deze virussen staan erom bekend latent aanwezig te blijven in een patiënt na een primaire infectie en kunnen bij immunodeficiënties gereactiveerd worden en voor nieuwe virusinfecties zorgen. Alle herpesvirussen hebben een icosahedrale capside omgeven door een eiwit tegument met daaromheen een envelop. De herpesviridae kunnen nog verder onderverdeeld worden in subfamilies. Deze subfamilies zijn respectievelijk de α -herpesvirussen, β -herpesvirussen en de γ -herpesvirussen. Eén van de herpesvirussen die behoort tot de subfamilie der α -herpesvirussen is het VZV. Dit virus staat ook bekend als het humaan herpes virus type 3 (HHV-3). Het VZV virus veroorzaakt als primaire infectie varicella (waterpokken) en kan bij reactivatie vanuit latentie herpes zoster (gordelroos) veroorzaken **(28)**.

Wanneer mensen een primaire infectie met het VZV ondergaan zal zich dit uiten als een uitslag met blaasjes, varicella of waterpokken, die gepaard gaat met koorts. Hoewel varicella in kinderen een milde infectie is, kan een infectie met waterpokken meestal ernstiger of zelfs fataal zijn wanneer deze optreedt in volwassenen **(11)**. Bij een primaire infectie speelt vooral de cellulaire immunorespons een rol bij de afweer tegen het VZV. Na de primaire infectie zal het VZV latent aanwezig blijven in sensorische ganglia **(2)**. Kenmerkend bij herpesvirussen en dus ook voor het VZV is dat reactivatie van het virus mogelijk is na de primaire infectie met dit virus. Vooral immunogecompromitteerde patiënten en ouderen vormen een risicogroep voor reactivatie van het VZV. Bij reactivatie zal het virus zich naar de huid begeven en daar bij de dermatomen een pijnlijke uitslag veroorzaken die gekenmerkt wordt door blaasjes, ook wel HZ of gordelroos genoemd. Hierbij geldt dat er sprake is van een meer uitgesproken ontsteking aan de vaten bij zoster dan bij varicella het geval is (zie figuur 1). Bij HZ is er vaak sprake van verschillen in manifestatie en ernst bij het optreden van de zoster verschijnselen na reactivatie van het VZV bij de verschillende immunogecompromitteerde patiënten. Dit betekent dus dat de ernst en progressie van de zoster ziektebeelden bij deze verschillende categorieën patiënten nogal uiteen kunnen lopen **(5)**.



Figuur 1. Latentie van het VZV na een primaire infectie, waarbij na reactivatie vanuit latentie HZ ontstaat **(26)**.

Omdat zoster zich bij ouderen en immunogecompromitteerde patiënten meestal heviger manifesteert bij de dermatomen en deze patiënten zelfs chronische zoster kunnen ontwikkelen in vergelijking immunocompetente patiënten met zoster is het belangrijk om deze risicogroepen een adequate behandeling ter preventie van HZ te geven.

Wat betreft het behandelen van HZ bestaan er een aantal mogelijkheden: behandeling met antivirale middelen, passieve immunisatie of actieve immunisatie. Bij passieve immunisatie worden antilichamen ingespoten bij risicogroepen tegen bepaalde eiwitten van het VZV. Terwijl er bij actieve immunisatie een levende verzwakte variant van het VZV ingespoten wordt bij de patiënt **(5)**. Tegenwoordig is er veel aandacht voor de actieve immunisatie door middel van vaccinatie met een verzwakte levende variant van het VZV. Wat men zich nu af zou kunnen vragen is welke vorm ter preventie van HZ de voorkeur verdient bij risicogroepen zoals ouderen en bepaalde immunogecompromitteerde groepen: preventie door middel van vaccinatie, of juist geen vaccinatie, maar HZ bestrijden door de toepassing van antivirale middelen.

Primaire infectie met het VZV.

Voordat het VZV het lichaam van een nieuwe gastheer binnendringt om een primaire infectie te kunnen veroorzaken wordt het eerst van een reeds geïnfekteerde gastheer overgedragen via uitgedemde aerosolen waarin het virus zich bevindt, of via het (wond)vocht uit de varicella blaasjes **(29)**. De primaire infectie treedt dan uiteindelijk op wanneer het VZV in contact komt met de mucosa van de bovenste luchtwegen of bindweefsels en van hieruit dan de bloedbaan binnenkomt. Hier wordt het virus dan via mononucleaire cellen door de lymfeklieren verspreid en komt zo uiteindelijk bij de cellen van de huid terecht waar het de uitslag veroorzaakt die kenmerkend is voor varicella. Bij de primaire infectie met het VZV is er over het algemeen sprake van een incubatie periode van 14 dagen **(11)**.

Complicaties bij varicella.

In de helft van de gevallen bij een primaire infectie met het VZV is er sprake van het optreden van verschijnselen die vooraf gaan aan varicella. Deze verschijnselen betreffen het optreden van koorts, malaise, hoofdpijn en buikpijn en houden meestal een periode van 24 tot 48 uur aan voor het optreden van de eerste aandoeningen aan de huid, waarbij deze verschijnselen vaker optreden bij oudere kinderen en volwassenen. Bij jongere kinderen begint varicella vaak spontaan met maculae die zich ontwikkelen in de voor varicella kenmerkende blaasjes en is er vaak geen sprake van verschijnselen die aan de ziekte vooraf gaan. Bij varicella ontwikkelen de blaasjes zich meestal op het gezicht, de hoofdhuid en de romp. In de beginfase van varicella kunnen systemische symptomen zoals koorts, vermoeidheid en anorexia optreden en daarna ook aanhouden. Hoewel de meeste complicaties bij varicella ook bij kinderen kunnen optreden geldt over het algemeen dat deze complicaties bij ouderen en immunogecompromitteerde patiënten (o.a. transplantatie patiënten en patiënten met ziekten die het immuunsysteem ontregelen) zich heviger manifesteren dan bij kinderen. Meestal gebruikt men acetaminophen (paracetamol) bij varicella tegen de koorts en eventuele optredende pijn. **(5)**.

Verder kunnen naast de primaire infectie met het VZV ook secundaire bacteriële superinfecties ontstaan. Meestal worden deze secundaire superinfecties veroorzaakt door de

bacteriën *Staphylococcus aureus* of *Streptococcus pyogenes*. Meestal is er bij deze secundaire infecties sprake van superinfecties van de varicella laesies die zich dan ook uiten in verschillende vormen van cutane infecties. Deze cutane infecties kunnen variëren van impetigo bullosa (blaarvormige krentenbaard) en abscessen tot bacteriële cellulitis (ontsteking van de dieper gelegen delen van het onderhuidse bindweefsel) en ontstekingen aan de lymfeklieren. Secundaire bacteriële superinfecties kunnen meestal voorkomen worden door de vingernagels kort te houden en antibacteriële zepen te gebruiken. **(17, 21)**.

Daarnaast is het ook mogelijk dat er bij varicella neurologische complicaties kunnen optreden. De meest voorkomende neurologische complicaties aan het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn cerebellaire ataxie en encefalitis of hersenontsteking.

Varicella met symptomatische cerebellaire ataxie komt in ongeveer 1 op de 4000 varicella gevallen voor. Hoewel de pathogenese van dit ataxie syndroom nog niet volledig opgehelderd is, veronderstelt men dat het mechanisme een directe virale infectie betreft of een immunologisch gemedieerd para-infectieus demyelinisatie proces betreft als reactie op het VZV. Varicella met cerebellaire ataxie kan al enkele dagen voor tot 2 weken na het optreden van de kenmerkende varicella uitslag optreden, maar gaat meestal gepaard met deze kenmerkende uitslag. Bovengenoemd syndroom kan geassocieerd worden met verschijnselen zoals: misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, ziekelijke slaapzucht (lethargie), nekstijfheid en onwillekeurige ritmische bewegingen van de oogbollen (nystagmus). Daarnaast is het niet ondenkbaar dat ook de algehele fysieke coördinatie van patiënten met cerebellaire ataxie ontregeld is, daar er sprake is van een ontregeling in het cerebellum door een infectieus proces bij dit syndroom. De meeste patiënten houden geen blijvende verschijnselen over aan deze vorm van ataxie en herstellen hiervan dan ook na 1 tot 3 weken. Bij varicella met encefalitis geldt dat dit de meest ernstige aandoening aan het CZS is bij varicella. Dit syndroom komt voor bij 1 op de 33000 varicella gevallen en komt het meest voor bij pasgeborenen en volwassenen. Wat betreft de rol van actieve replicatie van het VZV bij de pathogenese van varicella met encefalitis bestaat er nog veel onduidelijkheid. Wellicht betreft het mechanisme ook hier een virale infectie, of een post-infectieus demyelinisatie proces. Meestal treden de symptomen van dit syndroom enkele dagen tot een week na het ontstaan van de varicella uitslag op. De verschijnselen waarmee varicella met encephalitis geassocieerd kan worden zijn over het algemeen: hoofdpijn, koorts, overgeven, hersenvlies irritatie, hersenoedeem (zwellen van de hersenen) en focale afwijkingen zoals eenzijdige spierverslapping (hemiparese) en spraakverlies (afasie). Deze symptomen kunnen zich plotseling of juist geleidelijk ontwikkelen en kunnen gepaard gaan met een insult. De meeste symptomen bij patiënten met varicella en encephalitis verdwijnen in de loop van 24 tot 72 uur en de patiënten houden er in de meeste gevallen dan ook geen verschijnselen op na en herstellen over het algemeen volledig van bovengenoemd syndroom. Enkele andere zeldzame neurologische aandoeningen die kunnen optreden bij varicella zijn: myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg), aseptische hersenvliesontsteking en het Guillain-Barré syndroom **(17, 21)**.

Ook kan er bij varicella de respiratoire aandoening varicella pneumonia optreden. Dit syndroom is zeldzaam in gezonde kinderen, maar komt in toenemende mate voor bij adolescenten, volwassenen en immunogecompromitteerde patiënten in alle leeftijdscategorieën. Daarnaast komt varicella pneumonia vaker en in ernstigere mate voor bij zwangere vrouwen wanneer deze vrouwen nog niet eerder geïnfecteerd zijn met het VZV.

Varicella pneumonia wordt meestal gekenmerkt door symptomen zoals hoesten, kortademigheid of benauwdheid (dyspnoe) en soms bloedspuwing (hemoptysis). Deze symptomen manifesteren zich meestal 1 tot 6 dagen na het ontstaan van de varicella uitslag. Voor de opkomst van antivirale therapieën werd een mortaliteit van 30% of meer van de gevallen met varicella pneumonia gerapporteerd. Echter in de huidige situatie met de opkomst van steeds meer antivirale therapieën tegen deze varicella aandoening is er waarschijnlijk sprake van een sterftecijfer van minder dan 10 % van de gevallen met varicella pneumonia. Deze aandoening is dan tegenwoordig ook goed te bestrijden en daarmee niet meer een zeer dreigende complicatie bij varicella (17, 21).

Immuunrespons en latentie bij de primaire infectie met het VZV.

In de loop van de primaire infectie met het VZV worden zowel het aangeboren als het verworven of specifieke immuunsysteem geactiveerd. De vroege immuunrespons is een niet-specifieke immuunrespons waarbij Natural Killer (NK)-cellen en interferonen (IFNs) betrokken zijn om virus replicatie en verspreiding tegen te gaan. In het geval van NK cellen is *in vitro* al aangetoond dat deze cellen fibroblasten die met het VZV zijn geïnfecteerd kunnen lyseren en daarbij dat deze cytotoxische effecten versterkt kunnen worden door deze NK-cellen te incuberen met interleukine (IL)-2 (2). Aangezien NK-cellen *in vivo* ook in grote mate zorgen voor het lyseren van virus geïnfecteerde cellen bij de vroege immuunrespons is het aannemelijk dat deze cellen replicatie en verspreiding van het VZV in patiënten ook tegengaan door de virus geïnfecteerde cellen te lyseren. Verder is gebleken dat van de interferonen, IFN- α , dat door Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) en NK-cellen uitgescheiden wordt, *in vitro* een remmende werking heeft op de replicatie van het VZV. Aangezien IFN- α de ernst van varicella in immunogecompromitteerde kinderen kan verminderen, zal IFN- α *in vivo* waarschijnlijk ook een remmende werking hebben op de replicatie van het VZV. Ook IFN- γ kan de replicatie van het VZV tegen gaan door middel van directe antivirale effecten (2). Na het optreden van deze vroege immuunrespons tegen het VZV zal er een meer specifieke immuunrespons tegen dit virus ontstaan, waarbij zowel een humorale component (antilichamen) als een cellulaire component (vooral T-cellen) een rol speelt. Deze specifieke humorale en cellulaire componenten van de immuunrespons tegen het VZV worden ook bijgestaan door humorale en cellulaire componenten van het aangeboren immuunsysteem. Echter de meest belangrijke component van de immuunrespons tegen het VZV is de specifieke cellulaire immuunrespons tegen dit virus, aangezien vooral deze respons een belangrijke rol speelt bij latentie van het virus in de sensorische ganglia (28).

Humorale immuniteit.

Bij de primaire infectie met het VZV vormen complement als onderdeel van het aangeboren immuunsysteem en antilichamen of immunoglobulines (Igs) als onderdeel van het specifieke immuunsysteem de belangrijkste componenten van de humorale immuniteit tegen het VZV. Primaire VZV infecties activeren de productie van IgA, IgG en IgM antilichamen die een aantal klassen van virale eiwitten kunnen binden zoals glycoproteïnes, regulatoire en structurele eiwitten en virale enzymen. Meestal zijn VZV-specifieke antilichamen 1 tot 3 dagen na het ontstaan van de eerste symptomen van varicella aantoonbaar, dit in tegenstelling tot VZV-specifieke T-cellen die al 24 tot 72 uur na het ontstaan van deze eerste

symptomen aantoonbaar zijn. Voor de specifieke antilichamen geldt dat IgA gericht is tegen 3 VZV geïnfekteerde cel eiwitten en dat IgM specifiek gericht is tegen VZV polypeptides. Verder geldt dat IgG specifiek gericht is tegen virale glycoproteïnes op zowel de envelop van het virus als op het oppervlak van virus geïnfekteerde cellen en daarbij ook gericht is tegen nucleocapside eiwitten **(28)**. De antilichamen tegen de virale eiwitten van het VZV kunnen het virus of direct neutraliseren, of in combinatie met complement. Daarnaast kunnen antilichamen ook zorgen voor het lyseren van geïnfekteerde cellen door middel van antilichaam gemedieerde cellulaire cytotoxiciteit. Hierbij kunnen bijvoorbeeld IgG antilichamen tegen de glycoproteïnes gE en gI het VZV neutraliseren in combinatie met complement, terwijl antilichamen tegen gB, gH en gC het VZV complement onafhankelijk neutraliseren. Antilichamen zoals IgM zullen enkele maanden na de primaire infectie weer verdwijnen, echter IgG antilichamen zullen tot enkele jaren na de primaire infectie van het VZV aanwezig blijven als lange-termijns immuunrespons tegen het VZV. Hoewel antilichamen, en dan vooral IgG antilichamen, kunnen beschermen tegen nieuwe infecties met het VZV wanneer dit virus opnieuw binnendringt en ook tegen ernstigere vormen van varicella kunnen beschermen bij risicogroepen, blijkt de rol van deze humorale immuunrespons slechts beperkt bij het onder controle krijgen van de primaire infectie met het VZV. Dit bleek ondermeer uit studies waarbij kinderen met agammaglobulinemie varicella hadden gekregen zonder bijkomende complicaties en na de primaire infectie met het VZV ook niet opnieuw geïnfecteerd raakten met het virus ook al was er voor deze kinderen geen vervangende Ig therapie aanwezig **(5)**.

Cellulaire immuniteit.

De cellulaire immuniteit tegen het VZV begint allereerst met een samenspel tussen cellen van het aangeboren immuunsysteem en cellen van het specifieke immuunsysteem. Hierbij begint de cel gemedieerde immuunrespons bij varicella met macrofagen die IL-1 produceren en als antigeen presenterende cellen (APCs) optreden door antigenen van het VZV te presenteren aan T-helpercellen. Hierdoor zullen deze laatste cellen zich vermenigvuldigen en IL-2 gaan produceren, wat voor verdere stimulatie van T-cellen zorgt. De gestimuleerde T-cellen zullen vervolgens IFN- γ gaan uitscheiden, wat onder andere replicatie van het virus tegen gaat. **(28)**. Na het stimulatieproces van de T-cellen zullen er dan uiteindelijk bij de primaire infectie met het VZV zowel CD8⁺ T-cellen met een Major Histocompatibility Complex (MHC)-I restrictie ontstaan als CD4⁺ T-cellen met een MHC-II restrictie ontstaan. Hoewel deze T-cellen allereerst verantwoordelijk zijn voor het vervoer van het VZV naar de cellen van de huid en hier replicatie van het virus toestaan, evenals transmissie van het virus naar vatbare individuen, spelen T-cellen een belangrijke rol bij het leveren van antigeen specifieke immuunresponsen tegen het VZV. Hierbij werkt deze antigeen specifieke immuunrespons om replicatie van het virus tegen te gaan en het virus uiteindelijk latent te houden in de sensorische ganglia. De CD4⁺ T-cellen zijn voornamelijk T-helpercellen van het Th1 type aangezien deze cellen de cytokines IL-2 en IFN- γ uitscheiden die naast het tegengaan van de replicatie van het VZV ook cytotoxische T-cellen verder zullen stimuleren. Voor het lyseren van cellen die met het VZV zijn geïnfecteerd kunnen zowel CD8⁺ T-cellen die virale eiwitten in combinatie met MHC-I kunnen herkennen, als ook CD4⁺ cellen die virale eiwitten in combinatie met MHC-II kunnen herkennen optreden als cytotoxische T-cellen. Deze cytotoxische T-cellen zullen dan lichaamscellen die met het VZV zijn geïnfecteerd lyseren middels hun cytotoxische werking, wanneer deze geïnfekteerde cellen MHC-I of MHC-II in combinatie met virale eiwitten tot expressie brengen

op het celoppervlak. Verder bleken bepaalde CD4⁺ T-cellen ook een hulp functie te vervullen voor de productie van antilichamen door B-cellen naast het optreden als cytotoxische T-lymfocyten (CTLs). Omdat vooral de specifieke cellulaire immuniteit zorgt voor het opruimen van cellen die geïnficeerd zijn met het VZV en uiteindelijk ook een rol speelt bij de productie van antilichamen kan gezegd worden dat deze immuunrespons zorgt voor de resolutie van de actieve primaire infectie met het VZV. Wanneer de primaire infectie opgelost is zal het virus transcriptioneel minder actief in de sensorische ganglia achterblijven. Omdat het virus na de primaire infectie latent achterblijft zal het tot reactivatie geen infecties meer veroorzaken. Bij latentie van het VZV speelt de specifieke cellulaire immuniteit een belangrijke rol bij het tegengaan van reactivatie van het virus en is daarmee dus bepalend voor het risico op HZ (2, 4).

Ontwijking van het immuunsysteem door het VZV.

Uit analyses van de activatie van VZV antigeen specifieke CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen is gebleken dat het VZV tijdens de incubatie periode aan de immuun surveillance weet te ontsnappen. Om deze reden kunnen de antigeen specifieke T-cellen pas bij de eerste symptomen van varicella aangetoond worden. Deze analyses geven al aan dat het VZV over mechanismen beschikt om aan het immuunsysteem te ontkomen. Zo is uit onderzoek gebleken dat het VZV zorgt voor een downregulatie van MHC-I op het celoppervlak van virus geïnficeerde cellen door het transport van dit complex naar het Golgi apparaat verstoort, waardoor de MHC-I moleculen niet verder dan het Golgi apparaat verwerkt kunnen worden. Door deze downregulatie van het MHC-I kan het VZV herkenning van virus geïnficeerde cellen door CD8⁺ T-cellen tegengaan, waardoor deze cellen niet door deze CTLs gelyseerd zullen worden wat het voor het virus mogelijk maakt om zich te repliceren.

Een ander belangrijk proces bij de immuunrespons tegen het VZV is een toename van de opregulatie van MHC-II door de uitscheiding van IFN- γ door CD4⁺ T-cellen. Zo bleek uit onderzoek dat het virus ook mechanismen bevat om de door IFN- γ geïnduceerde opregulatie van MHC-II tegen te gaan. Bij dit onderzoek kwam uit de vergelijking van VZV positieve cellen met VZV negatieve cellen die beide met IFN- γ gestimuleerd werden naar voren dat het virus over een mechanisme beschikt dat de JAK/STAT pathway die naar MHC-II genexpressie leidt na stimulatie met IFN- γ blokkeert. Dit leidt tot inhibitie van opregulatie van het MHC-II. Door middel van dit mechanisme waarmee het VZV opregulatie van MHC-II kan tegengaan kan het virus herkenning van geïnficeerde cellen door CD4⁺ T-cellen tegengaan. Hierdoor zullen virus geïnficeerde cellen ook door deze CTLs niet gelyseerd worden, wat het ook weer mogelijk maakt voor het virus om zich te repliceren (2-3, 6, 10).

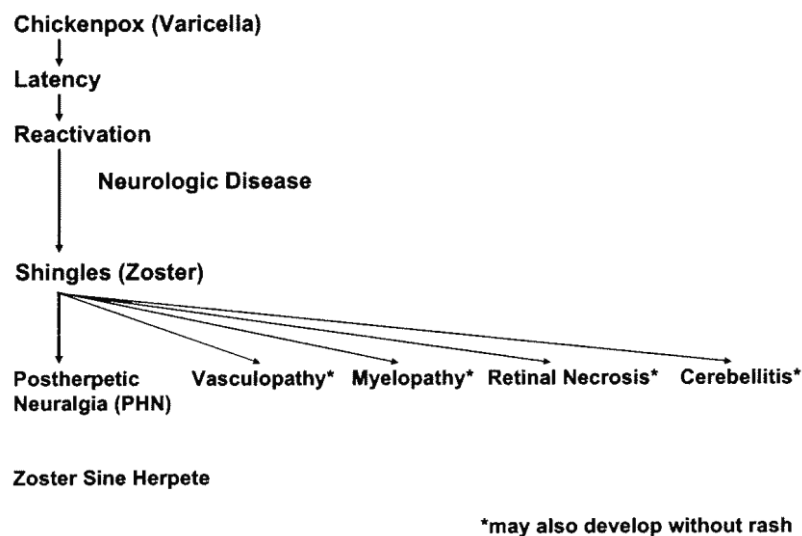
Reactivatie van het VZV: Herpes zoster.

Na de primaire infectie met het VZV zal het virus niet volledig opgeruimd worden uit de gastheer, maar latent in sensorische ganglia aanwezig blijven. Hierbij zijn vooral de sensorische neuronen in de spinale ganglia net buiten het ruggenmerg een belangrijke plaats in het lichaam waar het virus latent aanwezig is. Na reactivatie van het VZV zal het virus zich vanuit de neuronen via de axonen richting de huid begeven. In de meeste gevallen zal het virus eenmaal aangekomen bij de huid een voor HZ kenmerkende uitslag veroorzaken binnen een dermatoom (27). Meestal gaan er een aantal verschijnselen vooraf aan het optreden van de HZ huidsuitslag. Het gaat hierbij om verschijnselen zoals pijn, jeuk,

verstoring in de gevoelswaarneming, verminderde of juist verhoogde gevoeligheid van de huid (dysesthesie) of verschijnselen waarbij niet-pijnlijke prikkels als pijnlijk worden ervaren (allodynie). Deze verschijnselen treden meestal in 1 tot 3 dermatomen op. Na deze verschijnselen ontstaat de kenmerkende HZ uitslag. Deze uitslag wordt gekenmerkt door blaasjes op erythemateuze basis en wordt als zeer pijnlijk ervaren. De uitslag kan onder andere optreden op plaatsen zoals de romp, het gezicht, de mond en de oren. Verder kunnen er bij HZ onder meer enkele neurologische complicaties optreden zoals: myelitis, vasculopathy, Ramsay Hunt syndroom, HZ ophthalmicus, necrotiserende retinitis, zoster sine herpete en postherpetische neuralgie (27,29). Vooral bij ouderen en immunogecompromitteerde patiënten zullen meer complicaties optreden bij HZ en zullen deze complicaties meestal ook een ernstiger verloop vertonen. Hierbij zal wat betreft de immunogecompromitteerde patiënten vooral gekeken worden naar: transplantatie patiënten, aids patiënten, patiënten met reumatoïde artritis en kanker patiënten.

Neurologische complicaties bij herpes zoster.

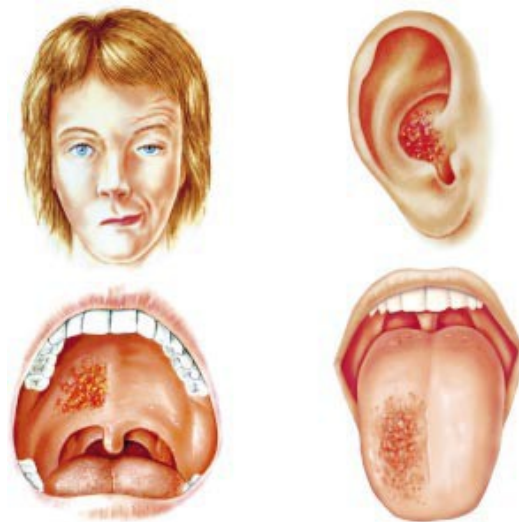
Aangezien het VZV bij latentie aanwezig is in sensorische neuronen binnen ganglia kunnen er bij reactivatie na het ontstaan van de kenmerkende HZ uitslag ook nog een aantal neurologische complicaties optreden bij dit ziektebeeld. Dit gebeurt wanneer het virus infecties veroorzaakt in de neuronen of axonen waarin het zich bevindt (zie figuur 2) (18).



Figuur 2. Overzicht van enkele neurologische complicaties die HZ kunnen optreden (29).

Zo kunnen er bij HZ infecties in de spinale ganglia en de bijbehorende zenuwen ontstaan, wat ook wel bekend staat als *myelitis* (27). Kenmerken hiervan zijn vooral spastische zwaktes aan beide benen (paraparesis) en een verminderde werking van de sluitspier. In immunogecompromitteerde patiënten kan myelitis zelfs dodelijk zijn (18-19, 29). Daarnaast kunnen er bij HZ in zowel de kleine als de grote als ook in beide cerebrale arteriën infecties ontstaan door het VZV, dit staat ook wel bekend als *vasculopathy*. Kenmerken van deze aandoening kunnen zijn: hoofdpijn, TIA (voorbijgaande ischemische aanval), ischemische beroerte of beroerte door een hersenbloeding en aneurysma (19, 29, 31). Verder is het ook mogelijk dat er bij HZ het *Ramsay Hunt syndroom* optreedt (zie figuur 3). Hierbij veroorzaakt het VZV een infectie in het ganglion van de gezichts-zenuw, wat verlamming of zwakte van de gezichtsspieren aan de kant van de zenuw tot gevolg

heeft. Daarbij ontstaat ook uitslag in de uitwendige gehoorgang (zoster oticus), of op het trommelvlies, of zelfs op het achterste gedeelte van de tong of het verharde verhemelte. Deze combinatie van de genoemde aantasting van de gezichtspieren met de genoemde uitslag vormt het Ramsay Hunt syndroom. Wanneer er sprake is van de genoemde verlamming of zwakte van de gezichtspieren zonder de genoemde uitslag spreekt men meestal van *Bell's palsy*. De spierzwakte of verlamming bij deze aandoening is minder erg dan bij het Ramsay Hunt syndroom en verdwijnt meestal weer naar verloop van tijd, dit terwijl het Ramsay Hunt syndroom blijvende verschijnselen van zwakte of verlamming van de gezichtsspieren kan achterlaten. Meestal is de 8^e hersenzenuw ook geïnfecteerd bij het Ramsey Hunt syndroom. Dit blijkt ondermeer uit het feit dat HZ patiënten met dit syndroom ook leiden aan bijkomende verschijnselen zoals: oorsuizen (tinnitus), gehoorverlies, misselijkheid, overgeven, duizeligheid en nystagmus (29, 31, 35, 38).



Figuur 3. Ziektebeeld bij het Ramsey Hunt syndroom (35).

Het VZV kan bij HZ ook in één of meerdere vertakkingen van de nervus trigeminus (5^e hersenzenuw) een infectie veroorzaken, dit wordt *HZ ophthalmicus* genoemd (39). Bij deze aandoening ontstaan er meestal laesies rond de ogen die afhankelijk van het geïnfecteerde dermatoom gelokaliseerd zijn. Daarnaast zullen de motorische functies van het oog afnemen in combinatie met het optreden van het neerhangen van het bovenste ooglid (ptosis) en het sterk verwijden van de pupil (mydriasis). Bij HZ ophthalmicus kan ook keratitis optreden met uiteindelijk blindheid tot gevolg (9, 31). Verder is het ook mogelijk dat de retina bij HZ door het VZV geïnfecteerd raakt, waardoor *necrotiserende retinitis* optreedt. Deze aandoening kenmerkt zich door pijn aan het oog, wazig zicht en een verminderd perifeer zicht. Wanneer de infectie bij necrotiserende retinitis niet effectief behandeld wordt kan dit zelfs tot permanent verlies van het zicht leiden (29). Het kan voorkomen dat bepaalde patiënten wel last hebben van de typische dermatomale neuropathische zoster pijn, maar daarbij niet de karakteristieke dermatomale uitslag vertonen die kenmerkend is voor HZ. Dit laatste staat ook wel bekend als *zoster sine herpette* (18, 21). Na het verdwijnen van de kenmerkende HZ uitslag is het mogelijk dat de pijn nog blijft voortbestaan als gevolg van de infectie. Het optreden van pijnlijke verschijnselen na het verdwijnen van de HZ uitslag wordt ook wel *postherpetische neuralgie* (PHN) genoemd. PHN wordt vooral gekenmerkt door een ernstige constante stekende of brandende en onplezierige pijn. Daarbij kan deze pijn wel 3 maanden tot zelfs enkele jaren aanhouden na het verdwijnen van de uitslag.

Kenmerkend voor PHN is dat het vooral bij ouderen voorkomt, wat betekent dat jongeren en adolescenten niet behandeld hoeven te worden ter voorkoming van deze aandoening. PHN is wel zeer pijnlijk, maar niet levensbedreigend en als PHN eenmaal verdwenen is komt het ook niet meer terug **(18, 29, 31, 39)**.

Risicogroepen bij HZ.

In de meeste patiënten heeft HZ een normaal verloop en leidt zonder zware bijkomende complicaties naar genezing. Echter er bestaan ook risicogroepen die bijzonder gevoelig zijn voor de verschijnselen van HZ en voor de zware bijkomende complicaties die gepaard kunnen gaan met dit ziektebeeld. Deze risicogroepen zijn vooral ouderen en immunogecompromitteerde patiënten.

Ouderen vormen een risicogroep die in verhoogde mate vatbaar is voor het krijgen van HZ omdat de specifieke cel gemedieerde immuniteit bij deze risicogroep sterk verminderd is. Naarmate de leeftijd vordert zal de specifieke cel gemedieerde immuniteit afnemen, wat betekent dat vooral ouderen van 50 jaar en ouder een sterk verminderde T-cel gemedieerde immuniteit bezitten tegen het VZV. Bij ouderen is er dan ook sprake van een sterk verminderde activiteit van de T-cel gemedieerde immuunrespons, wat weer leidt tot een verminderde uitscheiding van cytokines die nodig zijn voor verdere stimulatie en proliferatie van de verschillende T-cel subsets. Aangezien de specifieke T-cel gemedieerde immuniteit een belangrijke rol speelt bij het latent houden van het VZV en deze immuniteit bij ouderen verminderd is, zijn ouderen in hogere mate vatbaar voor reactivatie van het virus en daarmee voor het krijgen van HZ **(7, 23, 34)**.

Een belangrijke risicogroep met immunogecompromitteerde patiënten vormen vooral transplantatiepatiënten. Deze patiënten vormen een belangrijke risicogroep voor HZ vanwege de immuunsuppressiva die ze ontvangen om afstoting van het transplantaat te voorkomen. Aangezien T-cellen een belangrijke rol spelen bij de afstoting van transplantaten zijn veel immuunsuppressiva gebaseerd op het onderdrukken van deze cellen. Hierbij zijn de meeste immuunsuppressiva gericht tegen de CD4⁺ Th1-cellen omdat deze cellen de specifieke cellulaire immuunrespons verantwoordelijk voor de afstoting van het transplantaat opstarten middels het uitscheiden van cytokines zoals IL-2. Immuunsuppressiva zoals Cyclosporine A en Tacrolimus (FK506) werken dan ook op de CD4⁺ T-helpercellen om de uitscheiding van IL-2 te blokkeren, zodat de proliferatie van CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen wordt geïnhibeerd. Verder wordt proliferatie van de genoemde T-cellen ook met behulp van Azathioprine en Mycophenolaat Mofetil (Cellcept) geïnhibeerd **(15, 22)**. Door het inhiberen van de proliferatie van de CD4⁺ T-helpercellen bij transplantatiepatiënten wordt de T-cel immuunrespons geblokkeerd. Aangezien deze immuunrespons een belangrijke rol speelt bij het tegengaan van reactivatie van het VZV en deze respons geïnhibeerd wordt bij transplantatiepatiënten, zullen deze patiënten sterk vatbaar worden voor reactivatie van het VZV. Dit maakt dat transplantatiepatiënten een belangrijke risicogroep vormen voor het krijgen van HZ. Ook aids patiënten vormen een risicogroep voor het krijgen van HZ. In het geval van aids patiënten worden CD4⁺ T-cellen van het specifieke immuunsysteem vernietigd door het HIV virus wanneer dit virus zich repliceert in deze cellen **(16, 37)**. Aangezien CD4⁺ T-cellen een belangrijk onderdeel vormen van de specifieke cellulaire immuunrespons omdat deze cellen deze immuunrespons activeren en daarbij ook

een cytolytische functie kunnen vervullen, zal deze immuniteit sterk verzwakt worden bij aids patiënten. Door deze verzwakte specifieke cellulaire immuunrespons zijn ook aids patiënten sterk vatbaar voor reactivatie van het VZV en daarmee dus in hogere mate vatbaar voor het krijgen van HZ (36). Daarnaast vormen ook patiënten met reumatoïde artritis (RA) een risicogroep voor reactivatie van het VZV. Patiënten met RA lijden aan een auto-immuunziekte waarbij vooral T-cellen voor ontstekingen in de gewrichten zorgen. Om RA te behandelen krijgen de patiënten dan ook veelal ontstekingsremmers (NSAIDs) en daarnaast Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARD's) om het immuunsysteem te onderdrukken. Van de DMARD's wordt Cyclosporine A gebruikt om de IL-2 productie van Th1-cellen te onderdrukken, om zo verdere activatie en proliferatie van CD4⁺ en CD8⁺ te inhiberen. Daarnaast worden van de DMARD's Methotrexaat, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine en Azathioprine gebruikt om proliferatie van T-cellen te onderdrukken. Tegenwoordig richt men zich bij het inhiberen van de T-cel respons meer op het blokkeren van de costimulatie van CD4⁺ T-cellen door APCs door het toepassen van het therapeuticum Abatacept. Door dit therapeuticum zullen T-cellen uiteindelijk anergisch worden en wordt zo de gehele T-cel respons geïnhibeerd. Omdat de behandeling van RA gebaseerd is op het blokkeren van de (gehele) T-cel respons, worden patiënten met deze aandoening ook weer vatbaar voor reactivatie van het VZV en vormen daarmee dan ook een risicogroep voor het krijgen van HZ (24-25). Verder kunnen ook kanker patiënten tot de HZ risicogroep gerekend worden. Patiënten met kanker worden vaak met radio- en/of chemotherapie behandeld. Het doel van deze therapieën is het induceren van DNA schade in snel delende cellen zoals tumorcellen, zodat deze cellen apoptose of zelfs necrose zullen ondergaan. Echter bij de aanwending van radio- en/of chemotherapie zullen ook gezonde lichaamcellen aangetast worden. Zo hebben bovengenoemde therapieën ook een cytotoxisch effect op ontwikkelende of precursor lymfocyten in het beenmerg en op volwassen lymfocyten zoals B- en T-lymfocyten aangezien ook dit snel delende cellen betreffen. Kanker patiënten die radio- en/of chemotherapie ondergaan zullen dan ook uiteindelijk een sterk verminderd aantal lymfocyten, waaronder ook T-lymfocyten, bezitten. Hierdoor zijn kanker patiënten ook weer vatbaar voor reactivatie van virussen zoals het VZV. Daarmee vormen ook deze patiënten een belangrijke risicogroep voor het krijgen van HZ (1, 14). Voor een overzicht van de risicogroepen en bijbehorende immuundeficiënties zie tabel 1.

Tabel 1. Risicogroepen en bijbehorende immuundeficiëntie (1).

Risicogroep:	Immuundeficiëntie:
Ouderen	Verminderde specifieke cel gemedieerde immuunrespons.
Transplantatie patiënten	Verminderde T-cel respons vanwege verminderde activatie en proliferatie T-cellen.
Aidspatiënten	Depletie CD4 ⁺ T-cellen.
RA patiënten.	Verminderde T-cel respons vanwege verminderde activatie en proliferatie T-cellen.
Kanker patiënten.	Verminderde precursor lymfocyten en volwassen lymfocyten.

Verder is het mogelijk dat bepaalde immunogecompromitteerde patiënten te maken krijgen met een combinatie van immuundeficiënties. Hier is dan over het algemeen sprake van twee op elkaar volgende deficiënties van het immuunsysteem waardoor deze patiënten een verhoogd risico hebben op reactivatie van het VZV en daardoor in verhoogde mate vatbaar worden voor HZ. Dit is ondermeer het geval bij beenmergtransplantatie patiënten. Vaak hadden deze patiënten voorafgaand aan de transplantatie radio- en/of chemotherapie ondergaan tegen bijvoorbeeld maligne bloedcellen zoals deze bij leukemie of bepaalde lymfoma's voorkomen. Hierbij werden dan ook gezonde beenmerg cellen vernietigd, waardoor deze patiënten hetzelfde immuundeficiëntie profiel kregen als kankerpatiënten (zie tabel 1) (6). Na de vernietiging van de maligne bloedcellen en de gezonde beenmergcellen ondergingen deze patiënten dan een allogene beenmerg transplantatie. Om afstotingsreacties tegen het nieuw geïntroduceerde beenmergtransplantaat te voorkomen zullen ook deze transplantatie patiënten immuunsuppressiva ontvangen. Hiermee voldoen beenmergtransplantatie patiënten dan uiteindelijk aan het immuundeficiëntie profiel van transplantatie patiënten (zie tabel 1). Aangezien beenmergtransplantatie patiënten uiteindelijk eindigen met hetzelfde immuundeficiëntie profiel als de 'reguliere' transplantatie patiënten, zullen deze patiënten hier verder tot de transplantatie patiënten gerekend worden. Ook wat betreft het bespreken van de aan te bevelen behandeling ter preventie van het optreden van HZ zullen de beenmergtransplantatie patiënten dus tot de transplantatie patiënten als immunogecompromitteerde patiënten gerekend worden.

Preventie van Herpes Zoster.

Voor de preventie van HZ door reactivatie van het VZV bestaan een aantal therapieën. Eén therapie bestaat uit passieve immunisatie tegen het VZV met het VZIG preparaat, waarbij VZV IgG antilichamen worden ingespoten. Deze therapie wordt aangeraden voor mensen die in verhoogde mate vatbaar zijn voor varicella of HZ. Echter de patiënten met deze immunisatie hebben nog steeds een grote kans op de ontwikkeling van varicella of HZ, aangezien vooral de specifieke cel gemedieerde immuunrespons beschermd tegen reactivatie van het VZV en niet de humorale immuunrespons. Een tweede therapie tegen het VZV is het toedienen van antivirale middelen. Zo wordt acyclovir prophylaxis (AP) gebruikt om reactivatie en replicatie van het VZV tegen te gaan. Echter bij immunogecompromitteerde patiënten die met AP behandeld worden kan na verloop van tijd toch reactivatie van het VZV optreden. Daarnaast is er een risico dat het virus resistent tegen AP wordt bij een zeer langdurige behandeling hiermee. Een derde therapie bestaat uit actieve immunisatie tegen het VZV, waarbij een vaccin dat de Oka stam van het VZV bevat ingespoten wordt. In de VS gebruikt men dit vaccin met de naam Varivax® om kinderen te vaccineren tegen het VZV (5). Tegenwoordig bestaat er ook een sterker vaccin tegen het VZV, namelijk Zostavax®. Er gaat wat betreft dit vaccin veel aandacht uit naar het mogelijk vaccineren van ouderen en eventueel immunogecompromitteerde patiënten om zo deze patiënten te beschermen tegen HZ. Aangezien passieve immunisatie reactivatie van het VZV niet kan voorkomen en ook geen significante bijdrage levert aan symptoom verlichting bij HZ zal er hier verder geen extra aandacht aan deze vorm van immunisatie besteed worden. Daar antivirale middelen wel verlichting van de symptomen van HZ kunnen geven en daarom gebruikt zouden kunnen worden wanneer actieve immunisatie (vaccinatie) geen optie is voor de preventie van HZ

worden deze middelen betrokken bij de bespreking van de behandeling ter preventie van HZ bij ouderen en risicogroepen. Aangezien vaccinatie de symptomen van HZ zou kunnen verlichten, of deze ziekte en PHN zelfs zou kunnen voorkomen, wordt ook de mogelijkheid van vaccinatie betrokken bij de bespreking over de behandeling ter preventie van HZ bij ouderen en de genoemde risicogroepen.

Vaccinatie of antivirale middelen tegen het VZV als preventie van HZ bij een aantal risicogroepen.

Wat betreft ouderen gaat het vooral om de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder die een verhoogde kans hebben op het krijgen van HZ gevolgd door PHN. Hoewel antivirale middelen bij ouderen helpen om de ernst en duur van HZ te verminderen, kunnen deze middelen het optreden van PHN niet voorkomen. In enkele studies is aangetoond dat vaccins tegen het VZV, zoals het varicella vaccin, de cellulaire immuniteit kunnen stimuleren. Aangezien de specifieke cellulaire immuniteit die belangrijk is bij het onderdrukken van het VZV bij ouderen sterk verminderd is, bestaat er de hypothese dat vaccinatie de specifieke cellulaire immuniteit bij deze risicogroep zal stimuleren. Om de cellulaire immuniteit bij ouderen voldoende te stimuleren is een sterker vaccin nodig dan het varicella vaccin, daarom wordt voor de vaccinatie van ouderen een sterker vaccin genaamd Zostavax® gebruikt. Uit de Shingels Prevention Study (SPS) is inmiddels al gebleken dat het aantal gevallen met HZ in een groep met gevaccineerde ouderen sterk afnam. Daarnaast bleek uit deze studie ook dat de ernst en duur van HZ en het optreden van PHN na de infectie bij deze groep sterk afgenomen was (**20, 26, 32**). Voor immunogecompromitteerde patiënten wordt vaccinatie met Zostavax® over het algemeen afgeraden. Dit heeft veelal te maken met het feit dat er nog onvoldoende onderzoek is verricht naar de veiligheid en effectiviteit van het vaccin in deze patiënten (**8, 12-13, 33**). Aangezien zowel transplantatie patiënten, als aids patiënten, als ook RA patiënten en kanker patiënten onder de immunogecompromitteerde patiënten vallen, wordt vaccinatie bij deze risicogroepen dus afgeraden. In het geval van transplantatie patiënten is onderzoek naar de veiligheid van het vaccin van groot belang, aangezien immuunsuppressiva bij deze risicogroep zorgen voor een sterk verminderde T-celrespons door inhibitie van proliferatie van T-cellen. Hierdoor kan er in transplantatie patiënten geen effectieve T-celrespons tegen het vaccin geactiveerd worden, waardoor deze patiënten HZ zouden kunnen ontwikkelen bij vaccinatie. Ook in aids patiënten is onderzoek naar de veiligheid van het vaccin van belang, aangezien er in deze patiënten sprake is van een depletie van CD4⁺ T-cellen die belangrijk zijn voor onder meer activatie en proliferatie van de T-cellen die belangrijk zijn om het VZV te bestrijden. Door de depletie van CD4⁺ T-cellen zullen de T-cellen die belangrijk zijn voor de respons tegen het vaccin niet geactiveerd worden en lopen aids patiënten zo risico om bij vaccinatie HZ te ontwikkelen. Verder onderzoek naar de veiligheid van het vaccin is ook belangrijk in RA patiënten. Bij deze patiënten is ook sprake van een sterk verminderde T-celrespons ten gevolge van immuunsuppressiva, net als bij transplantatie patiënten het geval is. Hierdoor kan er ook bij RA patiënten geen effectieve T-celrespons tegen het vaccin geactiveerd worden, waardoor ook deze patiënten bij vaccinatie HZ zouden kunnen ontwikkelen. Van belang is verder nog dat er onderzoek gedaan wordt naar de veiligheid van het vaccin in kanker patiënten. Aangezien kanker patiënten vanwege de radio- en/of chemotherapie minder precursor en volwassen lymfocyten bezitten, zullen deze patiënten dus onvoldoende T-cellen bezitten voor een effectieve immuunrespons tegen het vaccin. Hierdoor lopen kanker patiënten een

risico op het ontwikkelen van HZ bij vaccinatie. Daar vaccinatie nog niet geoptimaliseerd is voor gebruik in immunogecompromitteerde patiënten, zijn er al wel een aantal antivirale middelen gevonden die effectief bleken te zijn bij de behandeling van HZ.

Hoewel deze antivirale middelen het optreden van HZ in immunogecompromitteerde patiënten niet geheel konden voorkomen, bleken deze middelen wel bij te dragen aan minder pijn bij HZ, een verminderde verspreiding van de gordelroos en een snellere genezing van de HZ blaasjes (**30**). Belangrijk bij de behandeling van HZ met antivirale middelen bij immunogecompromitteerde patiënten is dat men rekening houdt met de behandelduur die men hanteert bij de toepassing van een antiviraal middel, aangezien het VZV na verloop van tijd resistentie kan ontwikkelen tegen het desbetreffende antivirale middel. Ondanks het feit dat resistentie van het VZV een probleem kan vormen bij de toepassing van antivirale middelen en deze middelen HZ niet geheel kunnen voorkomen, vormen antivirale middelen toch een potente behandeling om de symptomen van HZ in immunogecompromitteerde patiënten te verlichten.

Discussie.

Duidelijk is inmiddels wel dat het immuunsysteem bij immunocompetente individuen goed in staat is om het VZV in zijn latente staat te houden. Deze individuen lopen dan ook geen verhoogd risico op het ontwikkelen van HZ. Aangezien de activiteit van de specifieke cellulaire immuniteit bleek af te nemen naarmate de leeftijd vorderde, was hiermee naar voren gekomen dat ouderen hierdoor een verhoogd risico liepen op de ontwikkeling van HZ.

Hoewel antivirale middelen bij ouderen wel voor verlichting van de symptomen van HZ konden zorgen, bleken deze middelen niet in staat om HZ en PHN te voorkomen.

Uit de SPS was naar voren gekomen dat vaccinatie bij ouderen van 60 jaar en ouder zorgde voor een daling van het aantal ouderen dat HZ ontwikkelde. Daarnaast bleek ook uit deze studie dat de ernst en duur van HZ, evenals het optreden van PHN na deze aandoening sterk verminderd tot niet voorkwam bij gevaccineerde ouderen waarbij toch HZ opgetreden was. Belangrijk hierbij is nog wel om te vermelden dat er bij de SPS alleen gekeken is naar ouderen in de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder, terwijl er reeds naar voren is gekomen dat de activiteit van de specifieke cellulaire immunrespons bij een individu rond de 50 jaar al begint af te nemen. Verder onderzoek wordt dan ook aanbevolen om vast te stellen of ouderen van 50 jaar al een risicogroep vormen voor het ontwikkelen van HZ gevolgd door PHN en eventueel ook een doelgroep vormen voor vaccinatie. Echter dat de resultaten die naar voren kwamen uit de SPS zeer veelbelovend waren wat betreft het vaccineren van ouderen in de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder stond nu al wel vast.

Daarbij kwam uit deze studie naar voren dat het Zostavax® vaccin slechts milde bijwerkingen vertoonde in gevaccineerden. Zo was er kans op het ontstaan van een varicella-achtige uitslag op de plaats van de injectie. Uit de SPS is gebleken dat vaccinatie de aan te bevelen behandeling is ter preventie van HZ, of de ernstige symptomen hiervan in combinatie met PHN, voor ouderen in de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder (**20, 26, 32**).

In het geval van immunogecompromitteerde patiënten zoals transplantatie patiënten, aids patiënten, RA patiënten en kanker patiënten is nog niet bekend of vaccinatie de aan te bevelen behandeling is ter preventie van HZ. In deze groepen immunogecompromitteerde patiënten wordt vaccinatie dan ook afgeraden aangezien de effectiviteit en veiligheid van het Zostavax® vaccin in deze risicogroepen voor HZ niet onderzocht is in de SPS (**8, 12-13, 33**).

Daarnaast is er een grote kans dat de hier beschreven immunodeficiënties bij de genoemde risicogroepen deze patiënten juist vatbaar maken voor het ontwikkelen van HZ wanneer het vaccin wordt ingespoten. Dit laatste heeft te maken met het feit dat er bij de verschillende risicogroepen geen effectieve T-celrespons opgestart kan worden tegen het levend verzwakte virus in het vaccin. Hierdoor zou het VZV in het vaccin HZ bij de genoemde risicogroepen kunnen veroorzaken. Vanwege de bestaande mogelijkheid dat de risicogroepen door de immunodeficiënties HZ ontwikkelen als reactie op het vaccin en het gebrek aan duidelijke studies betreffende de veiligheid en effectiviteit van het vaccin in deze risicogroepen is vaccinatie niet de aan te bevelen behandeling ter preventie van HZ in deze immunogecompromitteerde patiënten. Momenteel is men bezig met klinische studies om een met hitte behandeld VZV vaccin (V212) te testen. Dit vaccin wordt bestudeerd om uit te zoeken of er een potentieel voordeel mee gedaan kan worden wat betreft het voorkomen van HZ en de bijbehorende complicaties in immunogecompromitteerde patiënten **(40)**. Wellicht zou dit vaccin wel als behandeling ter preventie van HZ in de genoemde risicogroepen gebruikt kunnen worden. Echter om deze mogelijkheid vast te stellen is nog verder onderzoek nodig. Voor de huidige situatie verdienen antivirale middelen de voorkeur wat betreft de behandeling van HZ in de genoemde risicogroepen aangezien deze middelen voor een significante verlichting van de symptomen kunnen zorgen bij deze immunogecompromitteerde patiënten. Concluderend kan dus gezegd worden dat vaccinatie de aan te bevelen behandeling ter preventie van HZ en PHN voor ouderen in de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder is, daar antivirale middelen slechts verlichting van de symptomen van HZ geven en het optreden van PHN niet kunnen voorkomen. En daarbij dat vaccinatie niet de aan te bevelen behandeling is ter preventie van HZ voor de genoemde risicogroepen tot nader onderzoek, maar dat de behandeling met antivirale middelen in de hedendaagse situatie de aan te bevelen behandeling is voor deze patiënten.

Referenties.

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology (6^e editie). Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2007. 475-476 (566 p.).
2. Abendroth A., Arvin A. Varicella-zoster virus immune evasion. *Immunological Reviews* 1999; **168**: 143-156.
3. Abendroth A., Arvin A. Immune evasion as a pathogenic mechanism of varicella zoster virus. *Seminars in Immunology* 2001; **13**: 27-39.
4. Arvin A.M. Cell-mediated immunity to Varicella-Zoster Virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1992; **166**(Suppl. 1): S35-S41.
5. Arvin A.M. Varicella-Zoster Virus. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; **9**: 361-381.
6. Arvin A.M. Varicella-Zoster Virus: Pathogenesis, Immunity and Clinical Management in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000; **6**: 219-230.
7. Arvin A.M. Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. *N. Engl. J. Med.* 2005; **352**: 2266-2267.
8. Chawla P.S., Kochar M.S. What's New in Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Wisconsin Medical Journal* 2008; **107**: 76-83.
9. Cockburn D.M., Douglas I.S. Herpes zoster ophthalmicus. *Clinical and Experimental Optometry* 2000; **83**: 59-64.
10. Cohen J.I. Infection of Cells with Varicella-Zoster Virus Down-Regulates Surface Expression of Class I Major Histocompatibility Complex Antigens. *The Journal of Infectious Diseases* 1998; **177**: 1390-1393.
11. Cohen J.I., Brunell P.A., Straus S.E., Krause P.R. Recent Advances in Varicella-Zoster Virus Infection. *Annals of Internal Medicine* 1999. **130**: 922-932.
12. Creed R., Satyaprakash A., Ravanfar P. Varicella zoster vaccines. *Dermatologic Therapy* 2009; **22**: 143-149.
13. Curtis K.K., Connolly M.K., Northfelt D.W. Live, Attenuated Varicella Zoster Vaccination of an Immunocompromised Patient. *Journal of General Internal Medicine* 2008; **23**: 648-649.
14. Darzynkiewicz Z., Traganos F., Wlodkowic D. Impaired DNA damage response – An Achilles' heel sensitizing cancer to chemotherapy and radiotherapy. *European Journal of Pharmacology* 2009; **625**: 143-150.
15. Epstein F., Sayegh M.H., Turka, L.A. The Role of T-Cell Costimulatory Activation Pathways in Transplant Rejection. *N. Eng. J. Med.* 1998; **338**: 1813-1821.
16. Fanales-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Buttò S. HIV virology and pathogenic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità* 2010; **46**: 5-14.
17. Gershon A. Varicella and Herpes Zoster: Clinical Diseases and Complications. *Herpes: the journal of the IHMF* 2006; **13**(Suppl. 1): 4A-8A.
18. Gildea D.H., Kleinschmidt-DeMasters B.K., LaGuardia J.J., et al. Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella-Zoster Virus. *N. Engl. J. Med.* 2000; **342**: 635-645.
19. Gildea D.H., Williams L., Cohrs R.J. Clinical features of Varicella Zoster Virus infection of the nervous system. *ANCR* 2002; **2**: 7-8, 10.
20. Gildea D.H. Varicella-Zoster Virus Vaccine – Grown-ups Need It, Too. *N.Engl. J. Med.* 2005; **352**: 2344-2346.

21. Gnann J.W., Jr. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; **186**(Suppl. 1): S91-S98.
22. Halloran P.F., Broski A.P., Batiuk T.D., Madrenas J. The molecular immunology of acute rejection: an overview. *Transplant Immunology* 1993; **1**: 3-27.
23. Hayward A., Levin M., Wolf W., et al. Varicella-Zoster Virus-Specific Immunity after Herpes Zoster. *The Journal of Infectious Diseases* 1991; **163**: 873-875.
24. Isaacs J.D. Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future. *Rheumatology* 2008; **47**: 1461-1468.
25. Joseph A., Brasington R., Kahl L., et al. Immunologic rheumatic disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; **125**(Suppl. 2): S204-S215.
26. Kimberlin D.W., Whitley R.J. Varicella-Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster. *N. Engl. J. Med.* 2007; **356**: 1338-1343.
27. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gilden D.H. Varicella-Zoster Virus Infections of the Nervous System. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001; **125**: 770-780.
28. Liesegang T.J. Varicella Zoster Viral Disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1999. **74**: 983-998.
29. Mueller N.H., Gilden D.H., Cohrs R.J., et al. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease, and Latency. *Neurologic Clinics* 2008; **26**: 675-697
30. Mustafa M.B., Arduino P.G., Porter S.R. Varicella zoster virus: review of its management. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2009; **38**: 673-688.
31. Nagel M.A., Gilden D.H. The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus infection. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007; **74**: 489-494, 496, 498-499, 502-504.
32. Oxman M.N., Levin M.J., Johnson G.R., et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; **352**: 2271-2284.
33. Pergam S.A., Limaye A.P., AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella Zoster Virus (VZV) in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; **9**(Suppl. 4): S108-S115.
34. Schmader K. Herpes Zoster in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2001; **32**: 1481-1486.
35. Sweeney C.J., Gilden D.H. Ramsay Hunt syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001; **71**: 149-154.
36. Veenstra J., Krol A., Praag R.M.E. van, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995; **9**: 1153-1158.
37. Virgin H.W., Walker B.D. Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature* 2010; **464**: 224-231.
38. Volpi A. Severe Complications of Herpes Zoster. *Herpes: the journal of the IHMF* 2007; **14**(Suppl. 2): 35A-39A.
39. Weaver B.A. Herpes Zoster Overview: Natural History and Incidence. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2009; **109**(Suppl. 2): S2-S6.
40. Willison C.B., Morrison L.K., Mendoza N., Tyring S.K. Shingles vaccine. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2010; **10**: 631-638.

Nawoord.

Omdat een aantal familieleden van mij een periode als immunogecompromitteerde patiënt heeft doorgebracht en daarbij HZ ontwikkelde, is deze aandoening onder mijn aandacht gekomen. Interessant voor mij was dat HZ werd veroorzaakt door hetzelfde virus dat ook verantwoordelijk is voor het veroorzaken van varicella of waterpokken. Het feit dat beide familieleden nogal last hadden van de aandoening HZ, die uiteindelijk door het varicella of waterpokken virus werd veroorzaakt is, maakte dat ik meer te weten wilde komen over het VZV. Maar ook over het ziektebeeld van HZ en over eventuele bijkomende complicaties die bij HZ kunnen optreden wilde ik meer te weten komen. Deze redenen vormen dan ook, naast de wetenschappelijke doelstelling, de redenen dat ik dit literatuuronderzoek heb opgezet. Voor de begeleiding bij dit literatuuronderzoek en voor het geven van nuttig advies betreffende de opzet van dit onderzoek alsmede voor het verschaffen van enkele sleutelartikelen zou ik graag dhr. Dr. A. de Haan van de afdeling Moleculaire Virologie aan de RuG willen bedanken. Daarnaast zou ik ook graag mijn neef Dr. Ir. Jos Koetsier verbonden aan de Universiteit van Edinburgh willen bedanken voor het leveren van een aantal door mij opgevraagde research artikelen voor dit literatuuronderzoek. Tot slot zou ik ook nog graag mijn oom dhr. H.G. Koetsier willen bedanken voor het geven van feedback betreffende de spelling en grammatica van de scriptie.