

Antivirale therapie voor de preventie van postherpetische neuralgie

Achtergrond

Postherpetische neuralgie (PHN) wordt gedefinieerd als een pijnlijke complicatie van een herpes zoster infectie die langer dan vier maanden blijft bestaan na het begin van de huiduitslag¹. Bij vijftig procent van de patiënten met langer dan één jaar bestaande PHN blijft de pijn na twee jaar aanhouden². De pathofysiologie van PHN is nog onduidelijk. Wel heeft men bij patiënten met PHN chronische ontstekingscellen teruggevonden in de dorsale ganglia³, alsook DNA en proteïnen van het varicella zoster virus in witte bloedcellen⁴. Vandaar dat het opstarten van antivirale geneesmiddelen op het ogenblik van de huiduitslag als mogelijke preventieve behandeling van PHN wordt voorgesteld^{5,6}.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit versus placebo van antivirale geneesmiddelen gestart binnen de 72 uur na het begin van een herpes zoster infectie voor de preventie van postherpetische neuralgie (PHN)?

Samenvatting

Duiding

Lut De Deken, huisarts, Werkgroep suïcidepreventie Domus Medica

Referentie

Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 2.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, het Chinese Biomedical Retrieval System, Clinical Trials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- referentielijsten van gevonden studies
- auteurs en experts
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: zowel geblindeerde als niet-geblindeerde RCT's bij patiënten met herpes zoster die binnen de 72 uur na het begin van de huiduitslag een orale of intraveneuze antivirale behandeling versus geen behandeling of placebo kregen; zowel de interventie- als de controlegroep mocht eenzelfde adjuvante behandeling krijgen
- exclusiecriteria: andere toedieningsvormen (zoals topische) van een antivirale behandeling, vergelijking van antivirale middelen + corticosteroiden met dubbel placebo of geen behandeling
- uiteindelijke inclusie van 6 studies (5 met oraal aciclovir en 1 met oraal famciclovir).

Bestudeerde populatie

- 1 211 patiënten met herpes zoster (46 tot 419 per studie); 48% mannen; 69% was ouder dan 50 jaar
- patiënten met nog aanwezige korsten op de herpesletsels, immuungecompromiteerde patiënten, zwangere of zogende vrouwen, patiënten met nier- of leverdysfunctie, patiënten onder systemische corticosteroiden, antivirale middelen of immunosuppressieve therapie en patiënten met kanker waren in de meeste studies uitgesloten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aanwezigheid van postherpetische neuralgie 6 maanden na de aanvang van de herpetische huiduitslag; postherpetische neuralgie gedefinieerd als de aanwezigheid van persisterende of terugkerende pijn op de plaats van de huiduitslag minstens 4 maanden na het begin van de huiduitslag
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ ernst van de pijn na 3, 6 en 12 maanden, gemeten met een visuele analoge schaal (VAS) van 0 tot 10cm
 - ~ levenskwaliteit gemeten met de **Short Form 36 Health Survey Questionnaire**

- ~ ongewenste effecten gedurende de behandeling of binnen de 2 weken na het stoppen van de behandeling
- analyse volgens het fixed effects model met de intention to treat gegevens van de oorspronkelijke studies
- subgroepanalyses: onmiddellijk (<24 u) versus later (>24 u) na de huiduitslag starten met medicatie; patiënten jonger versus ouder dan 50 jaar
- sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ geen statistisch significant verschil in aanwezigheid van postherpetische neuralgie na 6 maanden tussen aciclovir en placebo (N=2, n=476)
 - ~ geen statistisch significant verschil in aanwezigheid van postherpetische neuralgie na 5 maanden tussen famciclovir en placebo (N=1, n=420)
 - ~ geen verschil in effect tussen patiënten jonger en ouder dan 50 jaar
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ na 3 en 6 maanden was er significant minder pijn op een VAS met aciclovir versus placebo (resp. 0,6 vs 9,7 en 1,0 vs 9,3) (N=1, n=46)
 - ~ geen significant verschil in aantal ongewenste effecten tussen aciclovir en placebo (N=4) en tussen famciclovir en placebo (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs van hoge kwaliteit bestaat dat oraal aciclovir de incidentie van postherpetische neuralgie niet significant vermindert. Er is daarnaast onvoldoende evidentie om te bepalen wat het effect is van andere antivirale behandelingen. Daarom zijn er goed opgezette RCT's nodig die het effect van famciclovir en andere nieuwe antivirale middelen onderzoeken voor de preventie van PHN. Volgende studies zouden meer aandacht moeten besteden aan de ernst van de pijn en de levenskwaliteit van de deelnemers en zouden moeten worden uitgevoerd met verschillende subgroepen zoals immuungecompromiteerde personen.

Financiering van de studie Department of Neurology, West China Hospital, China

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten gekend.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is gebaseerd op een protocol van de Cochrane Collaboration met uitgebreide zoektocht in de literatuur en systematische opsporing van verschillende vormen van bias. De zoektocht in de literatuur gebeurde zonder taalrestrictie en de onderzoekers deden bovendien een poging om niet-gerepubliceerde studies op te sporen. Omwille van het kleine aantal studies was het echter onmogelijk om met een funnel plot publicatiebias op te sporen. De auteurs includeerden slechts 6 van de 21 potentieel in aanmerking komende studies. Vijftien studies werden uitgesloten omwille van: te korte of onregelmatige follow up; geen vergelijking met een controlegroep die placebo of geen behandeling kreeg; behandeling pas gestart >72 u na het begin van de huiduitslag; gebruik van topische antivirale medicatie; geen RCT of quasi-RCT; onvoldoende rapportering van gegevens; onduidelijke definitie van de aandoening. De extractie van de gegevens en de evaluatie van de kwaliteit van de studies gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar volgens het protocol van de Cochrane Collaboration. Het risico van bias was globaal laag in de verschillende studies. Een sensitiviteitsanalyse die studies met een hoog of onduidelijk risico van bias wegcijferde, wijzigde het resultaat van de meta-analyse niet. Relevante subgroepenanalyses waren vooraf in het protocol opgenomen. Bij de analyse maakten de auteurs alleen gebruik van de intention to treat gegevens van de oorspronkelijke studies. Wanneer er hiervoor te weinig gegevens voorhanden waren, contacteerden ze de oorspronkelijke auteurs om gemiste gegevens op te vragen.

Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met een vorige versie van deze Cochrane review⁷ konden de auteurs geen nieuwe studies includeren. Een antivirale behandeling bleek in vergelijking met placebo de incidentie van postherpetische neuralgie na 6 maanden niet te verminderen. Dit resultaat was onafhankelijk van de leeftijd van de patiënten. Door een tekort aan gegevens weten we niet of het tijdstip waarop men de medicatie startte de resultaten beïnvloed heeft.

Een meta-analyse met 3 studies (niet in het protocol opgenomen) kon met aciclovir versus placebo evenmin 4 maanden na de huiduitslag een significante daling in het voorkomen van postherpetische neuralgie aantonen. Een andere meta-analyse met 4 studies (evenmin in

het protocol opgenomen) toonde wel aan dat er na één maand statistisch significant minder patiënten zenuwpijn hadden met aciclovir dan met placebo (RR 0,83; 95% BI van 0,71 tot 0,96; $p=0,01$). Ook in de enige studie met famciclovir⁸ was er versus placebo geen statistisch significante daling in de incidentie van PHN (in deze studie gedefinieerd als pijn na heling van de huiduitslag). Wel bleek de duur van de pijn tijdens een opvolgperiode van 5 maanden tijd bijna tweemaal korter te zijn met famciclovir 500 mg (HR 1,7 met 95% BI van 1,1 tot 2,7) en met famciclovir 750 mg (HR 1,9 met 95% BI van 1,2 tot 2,9). Deze studie kwam eerder reeds aan bod in Minerva tijdens de bespreking van een systematische review over het effect van famciclovir voor de behandeling van zona^{8,9}.

Op basis van deze resultaten kunnen we voorspellen dat er wellicht geen nieuwe placebo-gecontroleerde studies zullen volgen over het effect van aciclovir voor de preventie van PHN. Goed opgezette RCT's met famciclovir en andere nieuwe antivirale middelen voor de preventie van PHN zouden wel nog nuttig kunnen zijn. Deze studies zullen ook meer aandacht moeten besteden aan de evolutie van de acute pijn en de levenskwaliteit van de deelnemers na het doormaken van de acute infectie. Ook daarover zijn er momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar. Ook het effect in specifieke subgroepen, zoals bij immungecompromiteerde patiënten, is nog onvoldoende onderzocht.

Referenties

1. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994;343:1648.
2. Watson CP, Watt VR, Chipman M, et al. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain* 1991;46:195-9.
3. Smith FP. Pathological studies of spinal nerve ganglia in relation to intractable intercostal pain. *Surgical Neurology* 1978;10(1):50-3.
4. Vafai A, Wellish M, Gilden DH. Expression of varicella zoster virus in blood mononuclear cells of patients with postherpetic neuralgia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988;85:2767-70.
5. Watson P. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence*. December 2009.
6. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-64.
7. Li Q, He L, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.
8. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
9. Lemiengre M, De Deken L. Behandeling van zona met famciclovir. *Minerva* 1998;27(2):274-5.
10. HPV-infectie. Duodecim Medical Publications Ltd. 23/9/2010.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde meta-analyse kon geen statistisch significant effect aantonen van aciclovir versus placebo voor de preventie van postherpetische neuralgie na het doormaken van een herpes zoster infectie. Het effect van andere antivirale behandelingen is onvoldoende onderzocht.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse bevestigt dat het starten van antivirale medicatie tijdens de acute fase van een herpes zoster infectie niet nuttig is om postherpetische neuralgie te voorkomen¹⁰. Ook het nut van andere middelen zoals gabapentine, opioïden, tricyclische antidepressiva is momenteel niet gekend⁵. Corticosteroiden zijn waarschijnlijk niet effectief en zelfs schadelijk voor deze indicatie⁵. Deze studie kan echter geen uitspraak doen over het nut van antivirale middelen om tijdens de acute fase complicaties te voorkomen bij patiënten met zona ophtalmica of bij immungecompromiteerde patiënten¹⁰.