

Herpes zoster: geen roos zonder doorn

Wim Opstelten

Herpes zoster is fascinating because it arrives unpredictably, is readily diagnosed – a rare pleasure for most of us – and difficult to explain.

Sir Robert Edgar Hope-Simpson

Inleiding

Het zijn met name huisartsen die herpes zoster diagnosticeren en behandelen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat zij veel aan de kennis over gordelroos hebben bijgedragen. Zo registreerde de Brit William Pickles (1885-1969), een van de pioniers op het gebied van epidemiologisch onderzoek in de huisartsenpraktijk, in zijn plattelandspraktijk gedurende vele jaren minutieus alle gevallen van waterpokken en gordelroos.^{1,2} In de klinische kenmerken en verspreidingspatronen van deze twee aandoeningen zag hij de bevestiging dat beide eenzelfde oorzaak hadden: het varicellazostervirus (VZV). Maar waar Pickles nog veronderstelde dat gordelroos het gevolg was van een exogene besmetting door een patiënt met waterpokken of gordelroos, postuleerde zijn collega en landgenoot Robert Edgar Hope-Simpson (1908-2003) als eerste dat herpes zoster het gevolg is van een endogene reïnfectie van het virus, dat zich sinds de primaire infectie (waterpokken) schuilhoudt in een sensibel ganglion.^{3,4} Deze latentie is, denken men, essentieel voor de evolutionaire overleving van het virus.⁴ Waterpokken is namelijk zo besmettelijk dat één ziektegeval



Foto: Wim Opstelten

Askrigg (Yorkshire, UK), het dorpje waar de huisarts William Pickles als eerste onderzoek deed naar waterpokken en gordelroos.

gemakkelijk leidt tot besmetting van een gehele gemeenschap. In vroeger tijden, met vaak afgelegen en gesloten gemeenschappen, zou het virus dan gedoemd zijn om uit te sterven. Door latentie en daaropvolgende reactivatie is het virus in staat om na enkele tientallen jaren weer naar buiten te treden, een nieuwe generatie te besmetten en op die manier te overleven.

Latentie is een dynamisch evenwicht. De virusspecifieke cellulaire immuniteit onderdrukt spontane reactivaties van het virus, maar neemt geleidelijk af. Als zij onder een kritische grens daalt, kan een virusreactivatie tot herpes zoster leiden. Men veronderstelt dat exogeen contact met het virus de virusspecifieke immuniteit verhoogt. Zo liet een patiënt-controleonderzoek zien dat mensen die veel contacten hebben met kinderen (en dus met waterpokken) een kleiner risico op gordelroos lopen.⁵

Ook vaccinatie met verzwakt VZV verhoogt de virusspecifieke immuniteit. Onlangs werden de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek onder ruim 38.000 gezonde 60-plussers.⁶ Gedurende de follow-up (mediane duur ruim 3 jaar) kwamen in de vaccingroep 50% minder gevallen van gordelroos voor. De incidentie van postherpetische neuralgie nam zelfs af met ruim 65%. Het is echter nog onbekend hoe lang de bescherming van het vaccin aanhoudt en of een herhaalde vaccinatie nodig en effectief is.

Meestal geneest gordelroos spontaan binnen enkele weken. De belangrijkste complicaties zijn oogontstekingen (bij herpes zoster ophthalmicus) en postherpetische neuralgie, een moeilijk te behandelen en vaak langdurig neuropathisch pijnsyndroom.^{7,8} In dit artikel geef ik een overzicht van de resultaten van het PINE-onderzoek (*Prevention by Injection of postherpetic Neuralgia in the Elderly*),

Samenvatting

Opstelten W. Herpes zoster: geen roos zonder doorn. *Huisarts Wet* 2006;49(12):606-10.

Herpes zoster (gordelroos) is meestal een onschuldige aandoening. Sommige patiënten houden echter last van langdurige pijn, men noemt dit postherpetische neuralgie. Nooit eerder is in de huisartsenpraktijk systematisch onderzocht welke factoren het risico op deze complicatie bepalen. Weliswaar hebben anesthesiologen geadviseerd om bij oudere gordelroospatiënten een eenmalige rugpenprik met steroïden en analgetica te overwegen ter preventie van postherpetische neuralgie, maar de effectiviteit van deze interventie is niet bewezen. Het PINE-onderzoek, waaraan honderden huisartsen meewerkten, had tot doel deze effectiviteit te onderzoeken. De resultaten geven de huisarts nieuwe informatie over de prognose en behandeling van gordelroos.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Postbus 85060, 3500 AB Utrecht: dr. W. Opstelten, huisarts.

Correspondentie: w.opstelten@umcutrecht.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Wat is bekend?

- ▶ Postherpetische neuralgie is de meest voorkomende complicatie van gordelroos.
- ▶ Het is onduidelijk welke factoren het risico op postherpetische neuralgie bepalen.
- ▶ Anesthesiologen adviseren om bij iedere oudere patiënt met gordelroos een eenmalige epidurale injectie met steroïden en lokale anesthetica te overwegen om postherpetische neuralgie te voorkomen, maar het effect van deze interventie is niet bewezen.

Wat is nieuw?

- ▶ Vier onafhankelijke factoren voorspellen het risico op postherpetische neuralgie: oudere leeftijd, hevige acute pijn, uitgebreide huiduitslag en een korte duur van de huiduitslag op het moment van eerste presentatie aan de huisarts.
- ▶ Een eenmalige epidurale injectie met steroïden en lokale anesthetica in de acute fase van gordelroos geeft gedurende de eerste maand een bescheiden vermindering van de zostergerelateerde pijn, maar helpt niet om langdurige pijnklachten te voorkomen.

waaraan, verspreid over Nederland, driehonderd huisartsen en twintig ziekenhuizen meewerkten. In dit onderzoek maten we de effectiviteit van een eenmalige epidurale injectie met steroïden en lokale anesthetica ter preventie van postherpetische neuralgie (zie *kader*).^{9,10} Bovendien bepaalden we de risicofactoren voor het optreden van postherpetische neuralgie.

Diagnostiek

Bij een incidentie van 3,4 per 1000 personen per jaar ziet een huisarts met een normpraktijk jaarlijks ongeveer 8 patiënten met herpes zoster.¹¹ Verschillende onderzoeken lieten een hogere incidentie onder vrouwen zien.^{12,13} Vooral bij oudere patiënten is de diagnose meestal à vue te stellen. Van 260 opeenvolgende oudere patiënten die deelnamen aan het PINE-onderzoek konden we bij 91% de diagnose serologisch bevestigen.¹⁴ Een gevoeliger methode, zoals de polymerasekettingreactie op blaasjesvocht, had waarschijnlijk een nog hoger percentage laten zien.¹⁵ Een groter aantal blaasjes was de enige factor die de diagnose waarschijnlijker maakte. Wat betreft de diagnostiek van gordelroos kan de huisarts dus goed varen op zijn klinische blik. Uit dit onderzoek konden we echter niet afleiden hoe vaak de diagnose gordelroos ten onrechte verworpen wordt. Evenmin konden we een uitspraak doen over de diagnostiek van gordelroos in het hoofd-halsgebied en bij jonge patiënten, bij wie gordelroos veel minder voorkomt en het onderscheid met herpes simplex lastig kan zijn.

Behandeling

Omdat gordelroos bij de meeste immunocompetente patiënten binnen enkele weken spontaan geneest, volstaan meestal pijnstillers en uitleg over het te verwachten beloop. Bij ruim 20% van de gordelroospatiënten schrijven Nederlandse huisartsen antivirale

middelen voor.¹⁶ Het effect van deze middelen bij herpes zoster ophthalmicus staat vast en deze medicijnen zijn bij iedere patiënt met deze aandoening geïndiceerd, ongeacht zijn leeftijd en de ernst van de initiële symptomen,^{17,18} maar hun waarde voor de preventie van postherpetische neuralgie is omstreden.^{19,20} Antivirale middelen hebben enig effect op de ernst van de acute pijn en de genezingsduur van de huidafwijkingen. Ook is in enkele onderzoeken aangetoond dat famciclovir en valaciclovir de duur van een eventuele postherpetische neuralgie bekorten. Maar ondanks deze medicatie ontwikkelen veel patiënten langdurige pijnklachten.

Omdat gordelroos gepaard gaat met een lokale ontsteking van het sensibele ganglion en deze ontsteking en de acute pijn mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van langdurige zenuwpijn, injecteert men ook wel epiduraal ter plaatse van het aangedane gang-

Samenvatting van het PINE-onderzoek

Doel Bepalen van de effectiviteit van een eenmalige epidurale injectie van steroïden en lokale anesthetica als aanvulling op de standaardbehandeling bij oudere patiënten met herpes zoster in de huisartsenpraktijk met betrekking tot het voorkómen van postherpetische neuralgie.

Opzet Open gerandomiseerd onderzoek.

Methode Het onderzoek vond plaats in de periode september 2001-februari 2004 onder 598 patiënten ouder dan 50 jaar in de acute fase (huiduitslag < 7 dagen) van herpes zoster beneden dermatoom C6. Wij deelden deze patiënten gerandomiseerd toe aan een standaardbehandeling (orale antivirale middelen en/of analgetica) of aan een standaardbehandeling aangevuld met een eenmalige epidurale injectie van 80 mg methylprednisolon en 10 mg bupivacaïne. Primaire uitkomst was het percentage patiënten met zostergerelateerde pijn een maand na inclusie. Secundaire uitkomstmaten waren de aanwezigheid en ernst van de zostergerelateerde pijn op andere tijdstippen.

Resultaten Een maand na inclusie hadden in de injectiegroep 137 (48%) patiënten pijn en in de controlegroep 164 (58%) patiënten (RR 0,83; 95%-BI 0,71-0,97). Na drie maanden bedroegen deze waarden respectievelijk 58 (21%) en 63 (24%) (RR 0,89; 95%-BI 0,65-1,21), en na zes maanden 39 (15%) en 44 (17%) (RR 0,85; 95%-BI 0,57-1,13). We vonden geen subgroepen waarin het relatieve risico voor de aanwezigheid van pijn na een maand anders was dan voor de gehele onderzoekspopulatie. Na een maand was de mediane ernst van de pijn in de injectiegroep 2 op een 100-puntsschaal, in de controlegroep 6 ($p=0,02$). Daarna waren er geen statistisch significante verschillen meer in de ernst van de pijn. Geen van de patiënten had ernstige bijwerkingen van de epidurale injectie.

Conclusie Een eenmalige epidurale injectie van steroïden en lokale anaesthetica, gegeven in de acute fase van herpes zoster, resulteert in een bescheiden vermindering van de zostergerelateerde pijn gedurende de eerste maand. Deze behandeling voorkomt echter niet het optreden van langdurige pijnklachten.

lion steroïden en lokale anesthetica om postherpetische neuralgie te voorkomen.²¹⁻²³ Om dezelfde reden adviseerden Nederlandse anesthesiologen bij iedere oudere patiënt in de acute fase van gordelroos een eenmalige epidurale injectie met deze middelen te overwegen.²⁴ Omdat de effectiviteit van deze behandeling echter nooit was aangetoond, voerden wij het PINE-onderzoek uit.

Een verrassende uitkomst

We vonden dat een eenmalige epidurale injectie wel zorgt voor een bescheiden vermindering van de zostergerelateerde pijn gedurende de eerste maand, maar langdurige pijnklachten niet kan voorkomen. Evenmin waren er subgroepen (naar leeftijd en ernst van de pijn) waarin het effect anders was dan voor de onderzoeksgroep als geheel. We adviseerden dan ook om de injectie alleen nog te overwegen bij gordelroospatiënten die in het acute stadium ernstige pijn hebben die onvoldoende reageert op de standaard toegepaste analgetische behandeling.

Kritiek op ontbreken van een placebobehandeling en op het primaire eindpunt

De uitkomst van het onderzoek verraste velen, maar riep ook kritiek op: men vond het ontbreken van placebobehandeling en blinding een zwak punt in de onderzoeksopzet.²⁵ We hadden echter nadrukkelijk gekozen voor een pragmatisch onderzoek, waarin we de totale effectiviteit van de ene behandeling vergeleken met die van de andere. Zouden we de werkzaamheid van de geïnjecteerde stoffen hebben willen meten, dan hadden we de patiënten in de controlegroep een epidurale injectie met fysiologisch zout moeten geven. Dat had een grotere belasting voor de patiënt gegeven en een, weliswaar klein, risico op ernstige bijwerkingen (bijvoorbeeld epiduraal hematoom, meningitis). Een dergelijke opzet vonden we uit ethische overwegingen onverantwoord. Bovendien zou blinding lastig zijn geweest, omdat het uitblijven van sensibiliteitsverlies na een placebo-injectie de aard van de behandeling direct zou verraden. Maar wellicht nog belangrijker is dat ieder placebo-effect onderdeel uitmaakt van het gehele behandelingseffect, en dat men dat ook mag verwachten bij toekomstige patiënten in de dagelijkse praktijk.²⁶

De keuze voor het primaire eindpunt van ons onderzoek bleek, achteraf gezien, ongelukkig. Bij het ontwerp van het PINE-onderzoek conformeerden we ons aan de destijds meest geaccepteerde

definitie van postherpetische neuralgie. Enkele jaren later, toen het onderzoek al in volle gang was, verschenen publicaties die een andere definitie onderbouwden: niet iedere zostergerelateerde pijn na een maand, maar aanmerkelijke pijn (minstens 30 op een 100-puntsschaal) na drie maanden benaderde het klinische beeld van postherpetische neuralgie het beste.^{6,27} Op dit eindpunt was de omvang van onze onderzoekspopulatie niet berekend. Maar zelfs indien het door ons gevonden absolute risicoverschil van 2,6% na 3 maanden (tabel 1) wél statistisch significant zou zijn geweest, zou een *number needed to treat* (het aantal patiënten dat behandeld moet worden om 1 extra geval van postherpetische neuralgie te voorkomen) van ongeveer 40 een routinematige epidurale injectie bij oudere gordelroospatiënten niet rechtvaardigen.

Prognose: welke factoren bepalen het risico op postherpetische neuralgie?

Uit ons onderzoek bleek dat na drie maanden nog ongeveer 8% van de patiënten aanmerkelijke pijn had. Omdat vroege signalering van deze patiënten zou kunnen bijdragen aan betere begeleiding en voorlichting en meer gerichte aanbieding van mogelijke (toekomstige) preventieve interventies, analyseerden we de factoren die, onafhankelijk van elkaar, gerelateerd waren aan het risico op langdurige pijn.²⁸ Als primair eindpunt kozen we nu de nieuwe definitie van postherpetische neuralgie (aanwezigheid van aanmerkelijke pijn drie maanden na het begin van de huiduitslag). Van alle patiënten uit het PINE-onderzoek inventariseerden we bij inclusie demografische (geslacht, leeftijd) en klinische factoren (duur en ernst van de huiduitslag, duur en ernst van de (prodromale) pijn). Daarnaast vulden alle patiënten vragenlijsten in over hun houding en gedrag ten opzichte van pijn (de Pijn Cognitie Lijst (PCL)²⁹) en over angst (de *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI)³⁰). In een aselecte subgroep van 218 patiënten verrichtten we bovendien serologische (VZV-antistoftiters) en virologische metingen (aanwezigheid van viremie). We construeerden een multivariaat model om het optreden van postherpetische neuralgie te voorspellen. We begonnen met de factoren die de huisarts in de spreekkamer gemakkelijk kan meten. Vervolgens breidden we het model uit met andere factoren om te beoordelen of daardoor de voorspelling verbeterde. Bij het ontwikkelen van een voorspellingsmodel en het beoordelen van de waarde ervan in dezelfde populatie ontstaat vrijwel altijd een te optimistisch beeld (zogenoeten *over-fitting*).³¹

Om deze reden pasten we een correctiefactor toe. Hogere leeftijd, hevige acute pijn en uitgebreide huiduitslag bleken de kans op langdurige pijn te vergroten (OR > 1), terwijl een langere duur van de huiduitslag op het moment van eerste presentatie aan de huisarts de kans verlaagde (OR < 1; tabel 2). De score op factor V van de PCL

Tabel 1 Resultaten op verschillende tijdstippen na inclusie

	Standaardgroep	Injectiegroep	RV	95%-BI	RR	95%-BI
1 maand						
- aantal patiënten	283	284				
- patiënten met pijn (%)	58	48	-9,7	(-17,9 - -1,5)	0,83	(0,71 - 0,97)
3 maanden						
- aantal patiënten	266	275				
- patiënten met pijn (%)	24	21	-2,6	(-9,6 - 4,4)	0,89	(0,65 - 1,21)
6 maanden						
- aantal patiënten	258	268				
- patiënten met pijn (%)	17	15	-2,5	(-8,7 - 3,7)	0,85	(0,57 - 1,13)

RR: relatief risico; RV: risicoverschil

Tabel 2. Model van onafhankelijke voorspellers van postherpetische neuralgie in de huisartsenpraktijk

Voorspellers voor gebruik in de huisartsenpraktijk	OR*	95%-BI
Leeftijd (per jaar)	1,08	1,04-1,12
Duur van de uitslag bij eerste consult (dagen)	0,78	0,63-0,96
Uitgebreidheid van de uitslag (47 of meer blaasjes)	2,34	1,18-4,62
Ernst van de acute pijn (per VAS-eenheid)	1,02	1,01-1,03
ROC-oppervlakte model†	0,77	0,71-0,82

* Odds-ratio's zijn gecorrigeerd voor *over-fitting*.

† De grootte van de oppervlakte onder de curve van de receiver operating characteristic (ROC) is een maat voor de voorspellende waarde van een model: bij een waarde van 0,5 draagt het model niets bij, bij een waarde van 1,0 voorspelt het model perfect.

(die staat voor de mate van vertrouwen in de gezondheidszorg) bleek het model iets te verbeteren (de ROC-oppervlakte nam dan toe van 0,77 naar 0,78), maar omdat deze verbetering zo gering was in verhouding tot de extra inspanning om de vragenlijst af te nemen beperkten we het model voor de huisartsenpraktijk tot de vier factoren. Toevoegen van serologische en virologische factoren verbeterde het model niet.

Hoewel ook andere onderzoekers deze risicofactoren bestudeerden, hebben wij voor het eerst al deze factoren simultaan en prospectief in de huisartsenpraktijk onderzocht. Onze bevindingen bevestigen eerder onderzoek, waarin hogere leeftijd, hevige acute pijn en uitgebreide huiduitslag risicofactoren bleken te zijn voor langdurige pijn.^{4,7,32} Vrouwen hadden in ons onderzoek geen groter risico dan mannen.^{32,33} Omdat we geen patiënten met gordelroos in het hoofd-halsgebied hadden ingesloten, kunnen we niets zeggen over een eventueel verhoogd risico van gordelroos in het gelaat.^{11,32}

Ook bij dit prognostische onderzoek moeten we kanttekeningen plaatsen. Het aantal kandidaat-voorspellers was relatief groot in verhouding tot het aantal patiënten met langdurige pijn. Bovendien hebben we weliswaar een correctiefactor toegepast om het onterechte optimisme te temperen, maar voordat het model in de praktijk kan worden toegepast, is (externe) validatie in een andere populatie noodzakelijk.

Postherpetische neuralgie: mogelijke oorzaken en een nieuwe definitie

Hoewel prognostisch onderzoek wezenlijk verschilt van etiologisch onderzoek en er niet noodzakelijkerwijs een causaal verband bestaat tussen prognostische factoren en het voorspelde beloop van een aandoening,³⁴ kunnen de resultaten van onze prognostische analyse bijdragen aan de gedachtevorming over oorzaak en definitie van postherpetische neuralgie. Ons onderzoek leverde twee bijzondere bevindingen op.

Ten eerste was de duur van de huiduitslag op het moment van eerste presentatie aan de huisarts omgekeerd evenredig met de kans op langdurige pijn: hoe langer de huiduitslag bestond, des te kleiner de kans op langdurige pijn, onafhankelijk van leeftijd, ernst van de acute pijn en ernst van de huiduitslag. Deze bevinding was nooit eerder gerapporteerd, wellicht ook omdat de meeste predictieonderzoeken gebaseerd waren op trials met anti-

Abstract

Opstelten W. Herpes zoster: geen roos zonder doorn. Huisarts Wet 2006;49(12):606-10.

Herpes zoster (shingles) is usually a benign, self-limiting disease. However, some patients are afflicted with protracted pain, so-called postherpetic neuralgia. The factors contributing to the risk of this complication have never been studied in general practice. Although anaesthesiologists have advised that a single epidural injection with and steroids and analgesics should be considered as a preventive measure against postherpetic neuralgia, the effectiveness of the intervention has never been demonstrated. The PINE study, on which hundreds of GPs collaborated, was intended to quantify the effectiveness of the measure. The results provide the GP with new information on prognosis and therapy in shingles.

virale middelen, die alleen patiënten bevatten met kortdurende huiduitslag (< 72 uur). Misschien hebben patiënten die ongerust zijn, en dus snel hun huisarts consulteren, ook een andere beleving van pijn. De relatie tussen de factor-V-score van de PCL en het optreden van langdurige pijn wijst ook in deze richting. Een hogere score was voorspellend voor het optreden van langdurige pijn. Deze factor van de PCL vertegenwoordigt het vertrouwen van de patiënt in de gezondheidszorg en de verwachting dat anderen een oplossing zullen vinden voor de pijn. Patiënten die hun eigen bijdrage aan hun herstel onderschatten, zijn dus wellicht ontvankelijker voor het ontwikkelen van langdurige pijn.

Ten tweede: omdat de definitie van postherpetische neuralgie ter discussie staat en velen iedere zostergerelateerde pijn na een maand als diagnostisch criterium hanteren, voerden we ook op dit eindpunt een prognostische analyse uit. De voorspellende factoren bleken nagenoeg dezelfde, zij het dat in dit geval niet de leeftijd maar de epidurale injectie een voorspeller was. Dit kan worden verklaard door het kortetermijneffect van de injectie. Maar dat leeftijd – de meest gerapporteerde risicofactor voor langdurige zostergerelateerde pijn – niet voorspellend was, geeft aan dat 'iedere aanwezige pijn na een maand' het klinische beeld van postherpetische neuralgie inderdaad niet goed weerspiegelt. Niet alleen somatische factoren, maar ook psychosociale invloeden lijken dus het ontstaan van postherpetische neuralgie te bepalen.

Behandeling van gordelroos na PINE

Wat is de betekenis van de uitkomsten van ons onderzoek voor het beleid van de huisarts? Hoewel het onderzoek zich niet richtte op de effectiviteit van antivirale middelen, kan hun indicatiegebied nu beter omschreven worden. Wanneer men deze middelen het voordeel van de twijfel geeft met betrekking tot de verkorting van langdurige pijnklachten, is niet alleen de leeftijd van de patiënt belangrijk. De ernst van de huiduitslag en de acute pijn bepalen mede het risico op postherpetische neuralgie. Een epidurale injectie met steroïden en lokale anaesthetica is niet langer aangewezen ter preventie van postherpetische neuralgie. Alleen bij hevige pijn

die niet reageert op standaard orale analgetica is deze ruggenprik te overwegen vanwege het kortdurende analgetische effect. Helaas is er nog steeds geen effectieve behandeling van herpes zoster die langdurige pijnklachten voorkomt. Wel kunnen we nu beter voorspellen welke gordelroospatiënten hierop een groot risico lopen, zodat we hen extra kunnen begeleiden.

Dankbetuiging

Het PINE-onderzoek werd mede opgezet en uitgevoerd door dr. G.A. van Essen, prof.dr. C.J. Kalkman, prof.dr. K.G.M. Moons, dr. R.J. Stolker, prof. dr. Th.J.M. Verheij en dr. A.J.M. van Wijck. Het onderzoek werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO nr. 945-02-009).

Literatuur

- Pickles WN. Epidemiology in country practice. Bristol: John Wright and Sons, 1939.
- Pickles WN. Epidemiology in the Yorkshire Dales. Practitioner 1955;174:76-87.
- Hope-Simpson RE. Studies on shingles: Is the virus ordinary chicken-pox virus? Lancet 1954;ii:1299-302.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965;58:9-20.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet 2002;360:678-82.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader K, Straus SE, Gelb LD. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain 1996;67:241-51.
- Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: A systematic review of the literature. J Fam Pract 2002;51:121-8.
- Opstelten W, Van Wijck AJM, Van Essen GA, Buskens E, Bak AA, Kalkman CJ, et al. The PINE study: Rationale and design of a randomised comparison of epidural injection of local anaesthetics and steroids versus care-as-usual to prevent postherpetic neuralgia in the elderly [ISRCTN32866390]. BMC Anesthesiol 2004;4:2.
- Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, Van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: A randomised controlled trial. Lancet 2006;367:219-24.
- Opstelten W, Mauritz JW, De Wit NJ, Van Wijck AJM, Stalman WA, Van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract 2002;19:471-5.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004;4:26-33.
- Opstelten W, Van Essen GA, Schellevis F, Verheij TJ, Moons KGM. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: A population-based prospective study. Ann Epidemiol 2006;16:692-5.
- Opstelten W, Van Loon AM, Schuller M, Van Wijck AJM, Van Essen GA, Moons KGM, et al. Serological confirmation of herpes zoster in general practice. In: Opstelten W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in general practice [Proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2005:39-50.
- Nahass GT, Mandel MJ, Cook S, Fan W, Leonardi CL. Detection of herpes simplex and varicella-zoster infection from cutaneous lesions in different clinical stages with the polymerase chain reaction. J Am Acad Dermatol 1995;32:730-3.
- Opstelten W, Van Essen GA, Moons KGM, Van Wijck AJM, Schellevis FG, Kalkman CJ, et al. Do herpes zoster patients receive antivirals? A Dutch national survey in general practice. Fam Pract 2005;22:523-8.
- Opstelten W, Zaal MJW. Wie zijn neus schendt ... over oogafwijkingen bij herpes zoster. Huisarts Wet 2004;47:531-3.
- Opstelten W, Zaal MJW. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. BMJ 2005;331:147-51.
- Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? J Fam Pract 2000;49:255-64.
- Opstelten W, Eekhof JAH, Knuistingh Neven A, Verheij TJM. Herpes zoster. Huisarts Wet 2003;46:101-4.
- Rowbotham MC, Baron R, Petersen KL, Fields HL. Spectrum of pain mechanisms contributing to PHN. In: Watson CPN, Gershon AA, editors. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. 2nd revised and enlarged ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2001:183-95.
- Winnie AP, Hartwell PW. Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of post-herpetic neuralgia: Clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. Reg Anesth 1993;18:277-82.
- Opstelten W, Van Wijck AJ, Stolker RJ. Interventions to prevent post-herpetic neuralgia: Cutaneous and percutaneous techniques. Pain 2004;107:202-6.
- Boersma FP, Van Kleef M, Rohof OJIM, Stolker RJ, Touw PJP, Zuurmond WWA. Richtlijnen anesthesiologische pijnbestrijding. Utrecht: Sectie pijnbestrijding NVA, 1996.
- Baron R, Wasner G. Prevention and treatment of postherpetic neuralgia. Lancet 2006;367:186-8.
- Opstelten W, Van Wijck AJM, Moons KGM. Design issues for studies into prevention of chronic pain: Lessons from post-herpetic neuralgia. Anaesthesia 2004;59:213-5.
- Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: Adaptation of the brief pain inventory. J Pain 2004;5:344-56.
- Opstelten W, Zuithoff NPA, Van Essen GA, Van Loon AM, Van Wijck AJM, Kalkman CJ, et al. Predicting postherpetic neuralgia. In: Opstelten W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in general practice [Proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2005:123-36.
- Vlaeyen JWS, Geurts SM, Van Eek H, Snijders AMJ, Schuerman JA, Groenman NH. De Pijn Cognitie Lijst, Experimentele versie (PCL-E). Lisse: Swets & Zeitlinger, 1989.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. State-Trait Anxiety Inventory manual. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
- Visser M. Predictiemodellen stellen vaak teleur. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1109-12.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004;62:1545-51.
- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 1975;25:571-5.
- Moons KGM. Dichotomie in de epidemiologie [inaugurele rede]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2006.