

## Risico op neurodegeneratieve aandoening bij idiopathische REM-slaapgebonden gedragsstoornis

**Bron:** Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. *Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology 2008; epub ahead of print.*

**Door:** mw. dr. A.W. Winogrodzka, neuroloog, Maastricht.

**Achtergrond.** Idiopathische REM-slaapgebonden gedragsstoornis ('REM sleep behavior disorder'; RBD) is een mogelijke preklinische marker voor de ontwikkeling van neurodegeneratieve aandoeningen, in het bijzonder de ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie. Wat het langetermijnrisico is op de ontwikkeling van neurodegeneratie bij patiënten met idiopathische RBD is niet bekend. Zowel voor de begeleiding van patiënten als voor de ontwikkeling van mogelijke neuroprotectieve therapieën is het van belang een gedetailleerd beeld te verkrijgen van dit risico.

**Methoden.** Een follow-up studie werd uitgevoerd onder alle patiënten met de diagnose 'idiopathische RBD' die gezien werden in het laboratorium voor slaapstoornissen van het Hôpital du Sacré Coeur. De diagnoses 'parkinsonisme' en 'dementie' werden gedefinieerd aan de hand van standaard criteria. Overlevingscurven werden opgesteld om het risico op de ontwikkeling van neurodegeneratieve aandoeningen na 5, 10 en 12 jaar in te schatten.

**Resultaten.** Van de 113 patiënten voldeden 93 (82%) aan de inclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd van de deelnemende patiënten was 65,4 jaar en onder hen waren 75 mannen (80,4%). Gedurende de follow-upperiode ontwikkelden 26 van de 93 patiënten een neurodegeneratieve aandoening. In totaal ontwikkelden 14 patiënten de ziekte van Parkinson, 7 patiënten Lewy-body-dementie, 4 patiënten een vorm van dementie die voldeed aan de criteria voor de ziekte van Alzheimer en 1 patiënt multisysteematrofie. Het geschatte risico om binnen 5 jaar een neurodegeneratieve aandoening te ontwikkelen was 17,7%, na 10 jaar was dit 40,6% en na 12 jaar 52,4%.

**Conclusie.** Het risico op de ontwikkeling van neurodegeneratieve aandoeningen bij een idiopathische REM-slaapgebonden slaapstoornis is aanzienlijk, hoewel in deze studie een iets lager risico werd gevonden dan in andere studies. De meerderheid van de patiënten ontwikkelt de ziekte van Parkinson of Lewy-body-dementie.

### Commentaar:

'REM sleep behavior disorder' (RBD) is een parasomnie die wordt gekenmerkt door het verlies van spieratonie en de aanwezigheid van complex motorisch gedrag tijdens de REM-slaap. Naast de idiopathische vorm wordt RBD onder andere geassocieerd met neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson en Lewy-body-dementie (LBD). Bij patiënten met idiopathische RBD werden eerder autonome functiestoornissen, reukstoornissen, stoornissen in kleurdiscriminatie, stoornissen in het EEG-achtergrondpatroon en cognitieve stoornissen (dysexecutief syndroom) gevonden. Deze abnormaliteiten worden ook gevonden bij patiënten met de ziekte van Parkinson en LBD, hetgeen suggereert dat RBD een vroeg verschijnsel zou kunnen zijn in de evolutie van deze aandoeningen. In eerdere publicaties werd RBD inderdaad beschreven bij ongeveer 50% van patiënten met de ziekte van Parkinson en gaat het vooraf aan het ontstaan van parkinsonisme.

Het is echter niet zo dat alle patiënten met de ziekte van Parkinson lijden aan RBD en mogelijk niet alle patiënten met idiopathische RBD ontwikkelen later een neurodegeneratieve aandoening. Recent werd gesuggereerd dat RBD meer wordt gezien bij parkinsonpatiënten met een niet-tremordominante ziekte, met een hogere frequentie van vallen en een slechtere dopaminerge respons. Mogelijk betekent dit een andere, meer diffuse onderliggende topografie van neurodegeneratie bij dit fenotype van de ziekte. Anderzijds werd het risico op het ontwikkelen van een neurodegeneratieve aandoening, zoals de ziekte van Parkinson of LBD, geschat op 40% bij patiënten met idiopathische RBD op basis van studies met een gemiddelde follow-up van 5 jaar.

Door de groep van Postuma et al. wordt aan de hand van langere follow-up van patiënten met idiopathische RBD (de diagnose 'RBD' werd gesteld tussen 1989 en 2006) een goede poging

gedaan het natuurlijke beloop van RBD verder te beschrijven. 'Life table'-analyse heeft een risico op het ontwikkelen van een neurodegeneratieve aandoening (zoals de ziekte van Parkinson en LBD), van ongeveer 20% na 5 jaar en 40% na 10 jaar opgeleverd. Deze percentages zijn wat lager dan eerder werd gerapporteerd. Een adequatere statistische analyse in deze studie (de 'life table'-methode geeft de mogelijkheid de data van patiënten ook zonder volledige follow-up te analyseren) en het toepassen van strengere diagnostische criteria voor de genoemde neurodegeneratieve aandoeningen zijn hiervoor mogelijk verantwoordelijk. Patiënten waren vrij van tekenen van neurodegeneratieve aandoening bij aanvang van de studie, terwijl de diagnoses 'parkinsonisme' en 'dementie' tijdens de follow-up gesteld werden aan de hand van strikte, geaccepteerde criteria ('mild cognitive impairment' en lichte tekenen van parkinsonisme waren geen eindpunten in deze studie). Opmerkelijk genoeg werd bij slechts 1 patiënt de diagnose 'multisystematrofie (MSA)' gesteld (dit gezien de eerder in de literatuur gerapporteerde sterke associatie tussen MSA en RBD). Het is eveneens opmerkelijk dat 4 patiënten in de loop van de follow-up voldeden aan de criteria voor alzheimerdementie, een tauopathie die, in tegenstelling tot synucleiopathieën zoals de ziekte van Parkinson, LBD of MSA, niet bekend staat om een associatie met RBD. Een verdere follow-up van deze 4 patiënten zou interessant zijn, met name de vraag naar de klinische LBD-kenmerken en post-mortemonderzoek (Lewy-body-variant van alzheimerdementie?).

Het feit dat de diagnose 'RBD' mede op basis van polysomnografie gesteld werd, is een belangrijk pluspunt van deze studie. In vele publicaties beperkt men zich tot de minimale diagnostische criteria volgens de '(revised) international classification of sleep disorders' (ICSD-R) zonder polysomnografie, terwijl de sensitiviteit van de RBD-interviews bij parkinsonpatiënten bekendstaat als slecht (rond de 30%).

Net zoals in alle andere studies waren de meeste patiënten met RBD (die later een neurodegeneratieve ziekte hebben ontwikkeld) in deze studie van het mannelijk geslacht. Deze mannelijke predominantie is niet bekend bij de genoemde neurodegeneratieve aandoeningen en de reden daar-

voor blijft onduidelijk.

Het significant verhoogde risico op het ontwikkelen van parkinsonisme en dementie, zoals blijkt uit deze studie, impliceert dat het van belang is de patiënten met idiopathische RBD te vervolgen, adequaat te informeren met betrekking tot prognostische overwegingen en zo nodig tijdig te behandelen.

Daarnaast levert deze studie opnieuw een aanwijzing dat RBD een vroege, premotorische marker kan zijn voor de ziekte van Parkinson. Identificatie van patiënten in een premotorisch stadium van de ziekte biedt de mogelijkheid voor een vroege introductie van therapie; dit kan met name met het oog op mogelijke toekomstige neuroprotectieve therapieën van belang zijn. Het is echter nog steeds niet goed te voorspellen welke patiënten met RBD later de ziekte van Parkinson ontwikkelen. Derhalve is een combinatie van vroege (al dan niet klinische) markers, zoals RBD, reukstoornissen en een verminderde nigrostriatale dopaminerge innervatie, mogelijk geschikter voor vroege identificatie van deze patiënten in de context van neuroprotectie.

## Werkzaamheid en tolerantie van MK-0974 (telcagepant), een nieuwe orale antagonist van de calcitoninegen-gerelateerde peptidereceptor, in vergelijking met zolmitriptan voor de behandeling van acute migraine: een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelle-behandelingsstudie

**Bron:** Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, et al. *Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial.* *Lancet* 2008;372:2115-23.

**Door:** mw. dr. G.T. Terwindt, neuroloog, Leiden.

**Achtergrond.** Het calcitoninegen-gerelateerde peptide ('calcitonin gene-related peptide'; CGRP) speelt

waarschijnlijk een rol bij de pathofysiologie van migraine. Antagonisme van de receptor van dit peptide zou kunnen voorzien in een behandeling zonder de vasoconstrictieve effecten van triptanen. Deze studie probeert het klinische profiel vast te stellen van MK-0974 (telcagepant), een antagonist van de CGRP-receptor met orale biologische beschikbaarheid.

**Methoden.** In een gerandomiseerde, parallel opgezette, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie op 81 locaties in Europa en de VS behandelden volwassenen, die gediagnosticeerd waren met migraine volgens criteria van de International Headache Society, matige of ernstige aanvallen met 150 of 300 mg oraal telcagepant, met 5 mg zolmitriptan of met placebo. De 5 coprimaire eindpunten waren 2 uur na de behandeling vrij zijn van pijn, pijnverlichting, afwezigheid van fotofobie, afwezigheid van fonofobie of afwezigheid van misselijkheid. Analyse werd verricht door middel van 'full analysis set' en multipliciteit werd voorkomen door het gebruik van een zogenoemde 'stepdown closed-testing'-procedure. Deze trial is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov onder nummer NCT00442936.

**Resultaten.** De 1.380 patiënten werden gerandomiseerd toegewezen aan behandeling met 150 mg (n=333) of 300 mg (n=354) telcagepant, met zolmitriptan (n=345) of met placebo (n=348). Behandeling met 300 mg telcagepant was effectiever dan placebobehandeling voor pijnvrij zijn (95 van 353 patiënten [27%] versus 33 van 343 patiënten [10%;  $p < 0,0001$ ]), pijnverlichting (194 van 353 patiënten [55%] versus 95 van 343 patiënten [28%;  $p < 0,0001$ ]), afwezigheid van fonofobie (204 van 353 patiënten [58%] versus 126 van 343 patiënten [37%;  $p < 0,0001$ ]), afwezigheid van fotofobie (180 van 353 patiënten [51%] versus 99 van 343 patiënten [29%;  $p < 0,0001$ ]) en afwezigheid van misselijkheid (229 van 353 patiënten [65%] versus 189 van 343 patiënten [55%;  $p = 0,0061$ ]). De effectiviteit van 300 mg telcagepant was ongeveer gelijk aan die van 5 mg zolmitriptan en beide middelen waren effectiever dan 150 mg telcagepant. Bijwerkingen werden gemeld door 31% van de patiënten die 150 mg telcagepant gebruikten, door 37% van de patiënten die 300 mg telcagepant gebruikten, door 51% van de patiënten die 5 mg zolmitriptan gebruikten en door 32% van de placebopatiënten.

**Interpretatie.** Telcagepant (300 mg) is effectief als acute behandeling van migraine, met een effectiviteit vergelijkbaar met die van 5 mg zolmitriptan, maar met minder geassocieerde bijwerkingen.

### Commentaar:

Van oudsher zijn er verschillende concepten over de ontstaanswijze van migraine. Volgens de theorie van Willis (1664) en Wolff (1948) veroorzaakt een vaatverwijding van craniële bloedvaten de pijn bij migraine. Liveing (1873) en Gowers (1888) hingen het concept van een neuronaal pathofysiologisch mechanisme aan. Momenteel wordt migraine beschouwd als een neurovasculaire aandoening met een disfunctie van neuronen en bloedvaten. De huidige hypothese is dat de hersenstam daarbij een belangrijke rol speelt. Migrainespecifieke 'triggers' geven primair een disfunctie in de hersenstam met daaruit voortvloeiend een verwijding van craniële bloedvaten die geïnnerveerd worden door de sensorische tak van de nervus trigeminus. Daarbij treedt ook een perivasculaire activatie op met het vrijkomen van neuropeptides, zoals CGRP, die een inflammatoire respons in de dura geven en een perifere sensitivatie van de trigeminale zenuwtakken. Daarnaast komen neurotransmitters vrij in de hersenstam in reactie op activatie van de nervus trigeminus. Dit leidt tot een centrale sensitivatie die gekarakteriseerd wordt door allodynie. Het vrijkomen van de neurotransmitter CGRP vanuit trigeminale neuronen speelt hierbij een belangrijke rol.

De beste acute migrainespecifieke behandeling bestaat momenteel uit therapie met triptanen: agonisten van de serotonine-5HT<sub>1B/1D</sub>-receptoren. De triptanen werken op alle aangrijpingspunten die een rol spelen in de pathofysiologie van migraine: op het niveau van de hersenstam (centraal), de craniële bloedvaten en de neuropeptides met inflammatoire respons in de dura (perifeer). Hierbij werken de triptanen vasoconstrictief op de craniële vaten. Momenteel is er weer een opleving van de discussie of vaatverwijding eigenlijk wel een rol speelt in het ontstaan van migraine. Schytz et al. konden met het neuropeptide PACAP-38 ('pituitary adenylate cyclase activating peptide') een migraineaanval uitlokken bij migrainepatiënten, waarbij ze craniële vaso-

dilatatie in de acute fase, tijdens toediening vonden.<sup>1</sup> Ze hebben echter niet de vaatdiameter gemeten tijdens de migraineaanval zelf. Met een ander neuropeptide, VIP (vasoactief intestinaal peptide), kon deze groep echter geen migraineaanval uitlokken terwijl ze hierbij ook een vasodilatatie in de acute fase vonden.<sup>2</sup> Speelt die vasodilatatie, gemeten in de acute fase, bij een getriggerde migraineaanval dus überhaupt wel een rol? Hoe is de vaatdiameter *tijdens* een migraineaanval? Recent onderzoek van Schoonman et al. liet zien dat tijdens de hoofdpijnfase van een uitgelokte migraineaanval geen vaatverwijding optreedt van meningeale of cerebrale bloedvaten.<sup>3,4</sup>

Hoe zit het nu met het bovenstaande artikel over telcagepant, een CGRP-antagonist? Wel, in tegenstelling tot de triptanen werkt dit middel niet vasoconstrictief, maar voorkomt dat vaatverwijding optreedt. De studie die hier genoemd wordt, laat zien dat het middel even effectief is als zolmi-

triptan, een van de bekende triptanen. Voor wetenschappers is dit interessant omdat het meer inzicht geeft in het mechanisme van de migraineaanvallen. Voor de klinici en patiënten is het interessant omdat het middel veilig te gebruiken is bij mensen met hart- en vaatziekten.

## Referenties

1. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009;132:16-25.
2. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008;28:226-36.
3. Schoonman GG, Van der Grond J, Kortmann C, Van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation--a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008;131:2192-200.
4. Schoonman GG. Trigger factors and mechanisms in migraine [proefschrift]. Leiden: Leids Universitair Medisch Centrum; 2008.