

## Is neuritis optica gunstiger dan andere eerste aanvallen bij multiple sclerose?

**Bron:** Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. *Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis?* *Ann Neurol* 2005;57:210-5.

**Door:** Dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog, Amsterdam.

Een debuut met neuritis optica wordt verondersteld een betere prognose te hebben. Het doel van deze studie was om de conversie naar multiple sclerose (MS) van verschillende topografische klinisch geïsoleerde syndromen ('clinically isolated syndromes'; CIS's) te vergelijken.

Prospectief werden 320 patiënten geëvalueerd met CIS's (123 met neuritis optica, 78 met hersenstamsyndromen, 89 met ruggenmergsyndromen en 30 patiënten met andere topografische CIS's) die gedurende een periode (mediaan 39 maanden) werden geobserveerd. Van de patiënten werd binnen 3 maanden na hun eerste aanval een eerste MRI van de hersenen gemaakt en deze werd herhaald na 12 maanden. Conversie naar MS op basis van de klinische verschijnselen of de MRI-bevindingen werd geëvalueerd per topografie.

De eerste MRI was normaal bij 49,2% van de patiënten met neuritis optica in vergelijking met 24% van de hersenstamsyndromen, 24% van de ruggenmergsyndromen en 18,5% van de andere syndromen. Neuritis optica gedraagt zich anders dan de andere CIS's door een lagere conversie naar klinisch zekere MS en door een kleiner deel van de patiënten dat voldeed aan de MRI-spreiding in plaats, tijd of beide. Indien echter uitsluitend patiënten werden geselecteerd met een abnormale eerste MRI van de hersenen werden er geen verschillen gevonden voor klinische of MRI-conversie.

Neuritis optica is een kleiner risico voor conversie naar MS. Niettemin blijkt MRI aan het begin, en niet de topografie van de CIS's, het cruciale punt te zijn bij de presentatie van MS.

### Commentaar:

Bepaalde klinische beelden roepen de vraag op of deze de eerste uiting zijn van een meer generaliseerde en chronische demyeliniserende

aandoening, met name van MS. Hoewel er onder de letterlijk genomen term allerlei klinische beelden zouden kunnen vallen, wordt met het gebruik van de term 'clinically isolated syndrome' (CIS) vooral bedoeld op beelden die suggestief zijn voor demyelinisatie. Als zich iemand presenteert met een CIS, dringen zich al snel vragen op over de prognose. Wat is de kans dat er sprake is van MS? Moet ik rekening houden met nieuwe problemen in de (nabije) toekomst? In het verleden waren het voornamelijk klinische kenmerken, die in dat kader als prognostische indicatoren zijn onderzocht en op basis waarvan verondersteld werd dat een presentatie met een neuritis optica (NO) relatief gunstig is.

In de studie van Tintore et al. wordt de conversie naar MS bestudeerd aan de hand van de klinische presentatie van het CIS. Het blijkt dat NO inderdaad een gunstigere prognose heeft ten aanzien van die uitkomst binnen de studieduur, dan andere presentaties. Zij gaan echter één stap verder en bekijken tevens de MRI-beelden van deze patiënten. Het blijkt dat in de relatie tussen klinische presentatie en uitkomst de aanwezigheid van afwijkingen op de eerste MRI-scan van de hersenen een belangrijke 'confounder' is. Als die factor geëlimineerd wordt door te selecteren op patiënten met afwijkingen op die eerste scan, is er geen verschil meer in prognose tussen patiënten met een NO en patiënten met een ander CIS. Met andere woorden, van de twee onderzochte indicatoren blijkt niet de aard van de klachten bij een CIS, maar de aanwezigheid van MRI-scanafwijkingen in de hersenen de belangrijkste prognostische betekenis te hebben.

## Progressieve multifocale leucoencefalopathie en natalizumab. Onverwachte complicaties

**Door:** Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Breda.

In 'The New England Journal of Medicine' van 28 juli 2005 worden de beschrijvingen gegeven van drie patiënten die behandeld zijn met natalizumab en waarbij een progressieve multifocale leuco-

encefalopathie (PML) tijdens de behandeling is vastgesteld. PML is een opportunistische virale infectie van het centrale zenuwstelsel.

Casus 1 beschrijft een 46-jarige vrouw met 'relapsing-remitting' multiple sclerose (MS) die is overleden ten gevolge van een zich ontwikkelende PML.<sup>1</sup> Zij had 37 maal natalizumab (300 mg/4 weken) ontvangen. Zij maakte deel uit van een trial met natalizumab en interferon-beta-1A (Avonex®). De PML is gediagnosticeerd op basis van de detectie van JC-virus-DNA in de liquor met een polymerasekettingreactie ('polymerase chain reaction'; PCR) en dit is bevestigd door autopsie. Vrijwel alle weefsels van de bilaterale hersenen bevatten zowel macroscopisch als microscopisch PML-laesies. Er was uitgebreide weefseldestructie in de linker frontopariëtale gebieden met grote aantallen afwijkende astrocyten en olichodendrocyten met 'inclusion body's', die positief waren voor het JC-virus-DNA. Casus 2 beschrijft een 23-jarige man met MS waarbij PML is vastgesteld.<sup>2</sup> Deze infectie is ontstaan bij de combinatie interferon-beta-1A- en natalizumab-behandeling. De eerste PML-laesie was niet te onderscheiden van een MS-laesie. Ondanks behandeling met corticosteroiden, ciclosporine en IVIg ontstond een quadriplegie met globale afasie. Nadien is hij behandeld met cytarabine en twee maanden na de start van de behandeling is hij geleidelijk aan het herstellen.

Casus 3 beschrijft een 60-jarige man met de ziekte van Crohn, die behandeld is met natalizumab.<sup>3</sup> Bij deze patiënt is PML ontstaan met aantoonbaar JC-virus-DNA. Betrokkene werd pas twee maanden behandeld met natalizumab. De beschreven casuïstiek suggereert dat natalizumab, een antialpha-4-integrine, JC-virusgeïnduceerde PML kan veroorzaken.

#### Commentaar:

In maart 2005 zijn alle behandelingen en trials waarin natalizumab (Tysabri) i.v. werd toegediend, gestaakt. Er waren kort na elkaar drie meldingen van PML's, die ontstaan waren tijdens de behandeling.<sup>1-3</sup> Het betrof hier twee MS-patiënten en één patiënt met de ziekte van Crohn. Bij twee patiënten verliep de PML dusdanig progressief dat er een dodelijke afloop was. PML is een progressief verlopende opportunistische aandoening die veroorzaakt wordt door

reactivering van een latente infectie van het centrale zenuwstelsel met het JC-virus. Dergelijke infecties treden meestal op bij patiënten met een verlaagde T-celactiviteit.<sup>4,5</sup>

De theorie is dat behandeling met natalizumab, een antialpha-4-integrine, een latente JC-virusinfectie reactiveert. Dit is onverwacht, want normaal wordt dit gevonden bij celgemedieerde immuungecompromitteerde patiënten zoals AIDS- en leukemiepatiënten of na een orgaantransplantatie geactiveerd.

Bij patiënten die tot nu toe waren behandeld met natalizumab (3.000 in diverse trials), waren er geen aanwijzingen dat er veranderingen ontstonden in het serumlymfocytenaantal. Routinematig is er voor het starten van deze trials geen test uitgevoerd naar de aanwezigheid van JC-virus omdat er geen aanwijzingen waren voor het ontstaan van PML bij deze patiënten. De vraag is of het JC-virus via externe wegen bij de patiënten is terechtgekomen of reeds als latente infectie aanwezig was. Hoewel er nog geen specifieke behandeling voor PML voorhanden is, worden AIDS-patiënten met PML behandeld met antivirale therapie.

Bij de patiënten met de ziekte van Crohn en MS, die behandeld zijn met natalizumab, zijn er twee overleden ten gevolge van de PML ondanks het feit dat de natalizumabbehandeling werd gestaakt. Dit kan betekenen dat de alpha-4-integrinereceptoren van perifere lymfocyten waarschijnlijk nog één maand verzadigd zijn met natalizumab na de laatste toediening.

De vraag is nu in hoeverre het mogelijk is om van tevoren te bepalen of patiënten, die behandeld worden met natalizumab, PML gaan ontwikkelen en hoe groot het risico is op het ontwikkelen van PML gedurende de periode dat men aan natalizumab wordt blootgesteld. Uitsluitend patiënten die het JC-virus dragen, lopen het risico op het ontwikkelen van PML maar 50-86% van de gezonde volwassenen zijn seropositief voor het JC-virus. Wellicht is het mogelijk om de toename van de virusactiviteit te meten en op het moment dat de JC-virusconcentratie in het plasma toeneemt de medicatie tijdelijk te staken om zo de kans op PML tijdens natalizumab-behandeling te reduceren. Een definitieve uitspraak in hoeverre natalizu-

mab weer voor het MS- en ziekte van Crohn-onderzoek zal worden ingezet, is nog niet gedaan.

## Referenties

1. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2005;353.
2. Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Eng J Med* 2005;353.
3. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2005;353.
4. Berger JR, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab - unforeseen consequences. *N Eng J Med* 2005;353.
5. Drazen J. Patients at risk. *N Eng J Med* 2005;353.

## Vallen en verwondingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en andere parkinsonachtige syndromen

**Bron:** Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20:410-5.

**Door:** Prof. dr. K.L. Leenders, neuroloog, Groningen.

De auteurs stelden een onderzoek in om na te gaan wat de frequentie van, het type, en de risicofactoren voor vallen en de resulterende verwondingen waren bij patiënten met parkinsonachtige syndromen. Een vragenlijst werd gestuurd naar alle patiënten die behandeld waren tussen 1 januari 2000 en 30 april 2002 in het centrum van de auteurs (n=1.417). Informatie werd verzameld over het vallen tijdens de laatste 2 jaar, over de daarmee samenhangende verwondingen en het gebruik van gezondheidsvoorzieningen. Totaal werden 1.131 antwoorden

ontvangen (reactiepercentage 79,8%). Na de exclusie van niet-parkinsonachtige aandoeningen werden de statistische gegevens van de resterende groep (n=1.092) berekend, alsmede de voorspellende statistiek voor de groep van patiënten die gediagnosticeerd waren voor 1 januari 2000 (n=1.013). De resultaten bevatten het vallen, fracturen, verwondingen, chirurgische ingrepen en gerelateerd gebruik van de gezondheidszorg. Geslacht, leeftijd, leeftijd op moment van diagnose, ziekteduur, atypisch parkinsonisme en dementie werden verkend als mogelijke prognostische factoren. De meeste patiënten (55,9%) waren man, 12,2% had atypisch parkinsonisme, 12,5% had dementie, de gemiddelde leeftijd was 74,7 jaar, de gemiddelde ziekteduur was 7 jaar, 55,9% was ten minste 1 maal gevallen tijdens de laatste 2 jaar, 65% van deze patiënten hield hieraan een verwonding over, 33% een fractuur, 75,5% van de verwondingen behoeften gezondheidszorgvoorzieningen, en 40,6% van de fracturen behoeften chirurgische behandeling. Oudere leeftijd, atypisch parkinsonisme, langere ziekteduur en dementie waren risicofactoren voor het vallen. Vrouwelijk geslacht en hogere leeftijd waren risicofactoren voor fracturen. De noodzaak voor gezondheidszorgvoorzieningen was hoger na een ongeval bij oudere patiënten. Verder prospectief onderzoek is noodzakelijk om de specifieke prognostische uitkomst te verduidelijken van verwondingen ten gevolge van het vallen bij patiënten met parkinsonachtige syndromen en de invloed van deze verwondingen op de ziekteprogressie en de kwaliteit van leven.

### Commentaar:

Dit artikel is belangrijk omdat het nog eens het probleem van het vallen bij mensen met parkinsonisme onder de aandacht brengt. Hoewel het algemeen bekend is dat oudere mensen vaker vallen, met een incidentie van rondom de 30%, kan dit bij Parkinson-patiënten tot het dubbele percentage oplopen. Verslechterde houdingsreflexen zijn vermoedelijk debet aan dit probleem, ofschoon natuurlijk ook de algehele bradykinesie en in het verlengde daarvan initiatiestoornissen zoals het freezingfenomeen - een rol zullen spelen. Er is weinig literatuur over de omvang van dit probleem en dus is deze studie welkom. Het besteedt ook enige aandacht aan de consequenties van het vallen bij Parkinson-patiënten.

Een groot bezwaar is natuurlijk, dat deze studie retrospectief moest worden uitgevoerd en dat de informatie schriftelijk van de patiënten is verkregen. Niet alle valpartijen zullen worden herinnerd of alleen die met onaangename consequenties. Hoewel het percentage antwoorden hoog was (80%), is niet duidelijk hoe de groep van 'atypisch' parkinsonisme in deze studie klinisch precies was samengesteld. Zoals de auteurs ook aangeven, zullen ('progressive supranuclear palsy'; PSP)-patiënten uiteraard het vallen als een belangrijk symptoom hebben. Ook is onduidelijk hoe het begrip dementie door de patiënten zelf zal zijn bepaald. Het percentage 12,8% lijkt mij wel erg laag. Niettemin vormen atypisch parkinsonisme en dementie in deze studie de belangrijkste predictieve factoren voor vallen, naast leeftijd en duur van de ziekte. Overigens is dementie in de algehele bevolking eveneens een onafhankelijke risicofactor voor vallen.

Mannelijke of vrouwelijke Parkinson-patiënten vallen even vaak, terwijl in de algemene bevolking vrouwen iets vaker vallen. Het is niet duidelijk waarom dit verschil bij Parkinson-patiënten afwezig is. Twaalf procent van de gehele patiëntenpopulatie liep door vallen fracturen op, vooral vrouwen en oudere patiënten. 'Normaal' is dat bij gezonde ouderen 2-6%. Ofschoon deze percentages klein lijken, liep toch tweederde van de patiënten die vielen kwetsuren op (ongeacht fracturen). Deze studie geeft een idee over de omvang van het probleem (80% van de patiënten vond het probleem van vallen belangrijk en reageerde). Wat nog ontbreekt, is een studie over de afloop op langere termijn van de verwondingen door vallen en de invloed van het vallen op de ziekteprogressie en de kwaliteit van leven.

## Recombinant geactiveerd factor VII voor acute intracerebrale bloeding

**Bron:** Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.

**Door:** Dr. F. van Kooten, neuroloog, Rotterdam.

**Achtergrond:** Een intracerebrale bloeding is de minst behandelbare vorm van een beroerte en is geassocieerd met een hoge mortaliteit. Van patiënten die binnen drie uur na het ontstaan van een intracerebrale bloeding een CT-scan ondergingen, had eenderde een volumetoename van het hematoom. De auteurs hebben onderzocht of recombinant geactiveerd factor VII (rFVIIa) de groei van het hematoom na een intracerebrale bloeding kan verminderen.

**Methoden:** Driehonderdnegenennegentig patiënten met een intracerebrale bloeding die binnen drie uur na het ontstaan, met behulp van CT-scan zijn gediagnosticeerd, werden gerandomiseerd voor placebo (n=96), 40 µg (n=108), 80 µg (n=92) of 160 µg (n=103) rFVIIa per kg lichaamsgewicht binnen 1 uur na het maken van de eerste CT-scan. De primaire uitkomstmaat was de percentuele verandering van het volume van de intracerebrale bloeding na 24 uur. De klinische uitkomst werd op dag 90 bepaald.

**Resultaten:** Het hematoomvolume nam meer toe bij de placebogroep dan bij de rFVIIa-behandelde groepen. De gemiddelde toename was 29% bij de placebogroep in vergelijking tot 16, 14 en 11% bij de groepen die respectievelijk met 40 µg, 80µg en 160 µg rFVIIa per kilogram lichaamsgewicht werden behandeld (p=0,01 voor de vergelijking van de drie rFVIIa-groepen met de placebogroep). De volumetoename van de intracerebrale bloeding was respectievelijk 3,3, 4,5 en 5,8 ml kleiner bij de drie rFVIIa-groepen in vergelijking met die van de placebogroep (p=0,01). Zesennegentig procent van de placebogroep overleed of was ernstig geïnvalideerd (gedefinieerd door een score van 4-6 op de 'modified-Rankin-scale') in vergelijking met 55%, 49% en 54% van de patiënten die met respectievelijk 40 µg, 80µg en 160 µg rFVIIa per kilogram lichaamsgewicht werden behandeld (p=0,004 voor de vergelijking van de drie rFVIIa-groepen met de placebogroep). De mortaliteit op dag 90 was 29% voor patiënten die behandeld werden met placebo, in vergelijking met 18% voor alle patiënten die behandeld werden met rFVII-a (p=0,02). Ernstige trombo-embolische complicaties, voornamelijk myocard- of herseninfarct, traden op bij 7% van de rFVIIa-behandelde patiënten tegenover 2% van de patiënten behandeld met placebo (p=0,12).

**Conclusie:** Behandeling met rFVIIa binnen 4 uur na het ontstaan van een intracerebrale bloeding beperkt de volumetoename van het hematoom,



reduceert de mortaliteit, en verbetert de functionele uitkomst op dag 90. Dit ondanks een lichte toename van trombo-embolische complicaties.

#### Commentaar:

De resultaten van deze fase-2b-studie zijn zeer hoopgevend. Tot op heden is er geen specifieke behandeling die bewezen effectief is voor patiënten met een intracerebrale bloeding, en kan hooguit ondersteunende therapie worden gegeven.

De studie is opgezet om het concept van beperking van hematoomgroei te bewijzen, en de veiligheid en optimale dosis van rFVIIa te bepalen. Er lijkt een dosis-effectrelatie te bestaan met de minste volumetoename van het hematoom bij patiënten die werden behandeld met de hoogste dosering rFVIIa. Hiertegenover staat dat in de groep die behandeld is met de hoogste dosering rFVIIa de meeste trombo-embolische complicaties optraden. Belangrijk lijkt ook dat het middel tijdig wordt toegediend. Het gunstige effect werd namelijk alleen gezien bij patiënten die behandeld werden binnen 3 uur na het ontstaan van de klachten. Hierbij werd 34% volumetoename in de placebo-groep waargenomen tegenover 13% volumetoename bij patiënten behandeld met rFVIIa. Bij

patiënten die werden behandeld tussen 3 en 4 uur na het ontstaan van de symptomen was dat 14% voor de placebogroep en 16% voor de patiënten behandeld met rFVIIa. De meest relevante bevinding was dat er naast het effect op hematoomvolume, een belangrijk gunstig effect van rFVIIa lijkt te bestaan op de klinische uitkomst. Verificatie van de bevindingen is wenselijk. Mocht het middel effectief blijken, dan zullen nog vele vragen beantwoord moeten worden om behandeling met rFVIIa te optimaliseren. Om meer patiënten in aanmerking te laten komen, kan wellicht het indicatiegebied worden uitgebreid met bijvoorbeeld patiënten die een bloeding kregen onder orale anticoagulantia met een 'international normalized ratio' (INR) >1,4. Anderzijds kunnen mogelijk groepen patiënten worden geïdentificeerd met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties. Wat de optimale dosering is, wat de 'tijdswindow' is waarin behandeling zinvol is, wat de interactie is met andere prognostische factoren in de acute fase zoals de bloeddruk, zijn ook vragen die nog dienen te worden onderzocht. Vooralsnog zijn de resultaten van deze studie zeer hoopgevend en de eerste grote stap in de richting van een specifieke behandeling voor patiënten met een intracerebrale bloeding.

## Openingscongres Week van de Chronisch Zieken: Kiezen kan!

Op 4 november 2005 organiseren ZonMw en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) het openingscongres van de Week van de Chronisch zieken. Het openingscongres staat in het teken van de keuzes die patiënten kunnen maken, maar gaat ook over de kanttekeningen bij al deze keuzemogelijkheden en over de ondersteuning die kiezende zorggebruikers kunnen krijgen.

Het congres vindt plaats in het UMCG en kost 15 euro per persoon. Roger van Boxtel begeleidt de dag. Het congres is bedoeld voor (chronisch) zieken, patiëntenorganisaties, beleidsmedewerkers en zorgverleners.

Noteert u het congres alvast in uw agenda?

Meer informatie op [www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl), bij ZonMw, Erlinde Dekker, [dekker@zonmw.nl](mailto:dekker@zonmw.nl), 070 349 51 62 of bij het UMCG, Marjolein Bogaards, [m.a.boogaards@bvl.umcg.nl](mailto:m.a.boogaards@bvl.umcg.nl), 050 361 22 00.

