

# Journal Scan

## Orale simvastatinebehandeling van 'relapsing-remitting' multiple sclerose

**Bron:** Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tjor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363:1607-8.

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

Veel medicijnen zijn goedgekeurd voor recidiverende vormen multiple sclerose (MS). Echter de medicijnen zijn maar gedeeltelijk effectief, worden geïnjecteerd en zijn kostbaar. Ons doel was het gebruik van orale simvastatine (80 mg) te onderzoeken bij 30 individuen met 'relapsing-remitting' MS. Het gemiddelde aantal met gadolinium (Gd) aankleurende laesies op de MRI-scans van de hersenen in de maanden 4, 5 en 6 tijdens behandeling werd vergeleken met het gemiddelde aantal laesies op de scans voor de behandeling. Het aantal en het volume van Gd-aankleurende laesies daalden respectievelijk met 44% ( $p < 0,0001$ ) en 41% ( $p = 0,0018$ ). De behandeling werd goed verdragen. Orale simvastatine kan mogelijk de ontstekingscomponenten van MS remmen die leiden tot neurologische belemmeringen.

### Commentaar:

Deze studie suggereert een potentieel nuttig effect van het gebruik van statines bij MS. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het ontstekingsremmende effect van deze medicijnen en niet, zoals sommige krantenkoppen het publiek deden geloven, het verlagen van het cholesterol. De gekozen opzet (een voor- en nameting bij een sterk geselecteerde groep MS-patiënten) kent duidelijke methodologische beperkingen c.q. valkuilen, zoals het bekende 'regression to the mean'. Vandaar dat deze studie met name gezien moet worden als een stap waarna verder en uitgebreider onderzoek zou moeten plaatsvinden om een betrouwbaar antwoord te krijgen

op de vraag naar het nut van deze medicijnen voor MS-patiënten. Als mocht blijken dat er inderdaad een gunstig effect is op de ziekte kan het feit dat de medicatie reeds op de markt is, weliswaar voor een andere indicatie, ter zijner tijd zijn voordelen hebben. Op dit moment bestaat daardoor echter het gevaar dat deze medicijnen ongecontroleerd voorgeschreven worden, zoals soms ook feitelijk gebeurt. Nog los van het feit dat er daarvoor onvoldoende onderbouwing is, is er mogelijk ook een risico verbonden aan het langdurig gebruik van dergelijke hoge doseringen statines.

## Prospectief risico op hemorragie bij patiënten met vertebrobasilaire non-sacculaire intracraniale aneurysma

**Bron:** Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD Jr, Link MJ, Nakatomi H, Huston J 3rd, et al. Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 2004;101:82-7.

**Door:** Prof. dr. F. Van Calenberg, neurochirurg, Leuven, België.

Doelstelling: Non-sacculaire intracraniale aneurysma's (NIA's) worden gekarakteriseerd door verwijding, uitrekking en tortuositeit van de intracraniale arteriën. Er zijn dilemma's in de behandeling doordat de natuurlijke historie van de ziekte nauwelijks bekend is. Het doel van de studie was het bepalen van het te verwachten risico op subarachnoïdale bloedingen (SAH) bij patiënten met vertebrobasilaire NIA's. Methoden: Alle patiënten waarbij tussen 1989 en 2001 vertebrobasilaire spoelvormige of dolichoectatische aneurysma's radiografisch zijn aangetoond, werden geselecteerd. De medische gegevens van deze patiënten werden retrospectief bekeken. Een prospectief vervolgonderzoek werd verzonden en

overlijdenscertificaten werden opgevraagd. Op basis van neuro-imagingstudies werden de maximale diameter van de betrokken arterie en de aanwezigheid van de SAH gemeten net als de tortuositeit van de arterie. Non-sacculaire intracraniale aneurysma's werden aan de hand van hun radiografische weergave gekwalificeerd: fusiform, dolicho-ectatisch en transitioneel. Dissecans aneurysma's werden niet meegenomen. Het aantal gerupteerde aneurysma's werd berekend op basis van de follow-up van persoonsjaren. Voorspellende factoren voor ruptuur werden geëvalueerd via de univariate analyse ( $p < 0,05$ ). Honderdvijfennegentig patiënten, waarvan 74% van het mannelijke geslacht, werden geïdentificeerd. De gemiddelde leeftijd op het moment van de diagnose was 64 jaar (spreiding: 20-87 jaar). Vijf patiënten (3%) hadden een hemorragie, waarvan er 4 patiënten overleden tijdens het vervolgonderzoek. Het vervolgonderzoek duurde gemiddeld 4,4 jaar (692 persoonsjaar). Negen patiënten (6%) kregen een hemorragie na presentatie, waarvan er zeker 6 gerelateerd zijn aan NIA. Het te verwachten jaarlijkse aantal aneurysma's bij de gehele onderzoeksgroep was 0,9% (6 patiënten per 692 persoonsjaren) en 2,3% bij de patiënten met transitionele en fusiforme aneurysmasubtypen. Het groter worden van de aneurysma of een transitioneel type NIA is een belangrijke voorspellende factor voor ruptuur van de laesie. Zes patiënten overleden binnen een week na de ruptuur. Conclusie: De kans op hemorragie bij patiënten met vertebrobasilaire NIA's is hoger als er aanwijzingen zijn voor vergroting van het aneurysma of een transitioneel type aneurysma en geeft een significant risico op overlijden.

#### Commentaar:

Wanneer een beslissing genomen moet worden over een preventieve behandeling van vaatletsels in de hersenen blijkt dat er nog heel weinig 'evidence' bestaat. In afwachting van gecontroleerde en gerandomiseerde studies moet het beleid gebaseerd worden op de kennis van het natuurlijke ziektebeloop en een inschatting van de risico's van de behandeling. Kennis van dit ziektebeloop is ook essentieel om op verantwoorde wijze een trial van behandelingswijzen op te zetten. Tot voor kort was de kennis op dit gebied sterk gekleurd doordat er meestal neurochirurgische

reeksen gepubliceerd werden die onderhevig waren aan selectiebias.

Voor de sacculaire aneurysma's werd er in de loop van de laatste jaren een meer wetenschappelijk verantwoorde studie van het natuurlijke beloop uitgevoerd, onder impuls van de neurologen van de Mayo Clinic. Vorig jaar werden in de Lancet (2003;362:103-10) de resultaten gepubliceerd van de 'International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms' (ISUIA). De resultaten waren enigszins onthutsend: vooral kleine sacculaire aneurysma's vertonen een bleedingsrisico dat veel lager is dan wat in vroegere studies beschreven wordt terwijl het risico bij grote en reuze aneurysma's (dat in de meeste tekstboeken nog als eerder klein beschreven staat) veel groter bleek te zijn.

Fusiforme aneurysma's van de arteria vertebralis en basilaris komen vooral op hogere leeftijd voor en vaak wordt aangenomen dat het risico op bloeding door ruptuur niet zo groot is als voor sacculaire aneurysma's. In de Mayo Clinic werd een grote groep patiënten bestudeerd om het prospectieve risico op bloeding te bepalen. De resultaten zijn eveneens onverwacht: het globale bleedingsrisico bedraagt bijna 1% per jaar en is nog groter bij aneurysma's van het transitionele type of wanneer er aanwijzingen zijn dat het aneurysma in volume toeneemt. De mortaliteit is zeer hoog.

De grote vraag bij deze aneurysma's blijft echter onopgelost: een betrouwbare behandeling bestaat nog niet. Met endovasculaire technieken kan soms een stent geplaatst worden maar het nut werd nog niet met zekerheid aangetoond. In veel geselecteerde gevallen kan een occlusie van het aneurysma worden uitgevoerd, gecombineerd met een ingewikkelde revascularisatieprocedure. De kennis van het ziektebeloop en het hoge risico moet verder onderzoek naar de behandeling van deze ernstige letsels stimuleren.

## Hippocampaal verlies van neuronen overtreft hoeveelheid amyloïde plaques in een transgeen muismodel van de ziekte van Alzheimer

**Bron:** Schmitz C, Rutten BP, Pielen A, Schafer S, Wirths O, Tremp G, et al. Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2004;164:1495-502.

**Door:** Prof. dr. Ph. Scheltens, neuroloog, Amsterdam.

Volgens de 'amyloïdhypothese voor de ziekte van Alzheimer' is het eiwit  $\beta$ -amyloïd de drijvende kracht in de pathogenese van de ziekte van Alzheimer. Ondanks de recente ontwikkeling van vele transgene muisoorten, die allen uitgebreide amyloïde plaquevorming laten zien, is de aanwezigheid van een werkelijk verband tussen de amyloïde plaques en het verlies van neuronen nog niet duidelijk bewezen vanwege tegenstrijdige bevindingen aangaande verlies van neuronen in deze modellen voor de ziekte van Alzheimer. Wij hebben transgene muizen bestudeerd die het humane mutante 'amyloid precursor protein' (APP) en het humane mutante preseniline-1 (PS-1) tot expressie brengen. Kwantitatieve neuromorfologische analyse met behulp van stereologie en moderne beeldverwerking liet een substantieel verlies van neuronen zien in de pyramidale cellaag van de hippocampus van muizen die transgeen waren voor zowel APP als PS-1. Het verlies van neuronen werd opgemerkt op plaatsen van amyloïde plaques en hun omringende astrocyten maar was ook duidelijk op plaatsen in de cellaag op afstand van de plaques. Deze bevindingen wijzen erop dat meer dan één mechanisme verantwoordelijk kan zijn voor het hippocampale verlies van neuronen in dit transgene muismodel voor de ziekte van Alzheimer.

### Commentaar:

Dit is een interessante studie van (deels) Nederlandse bodem die in de lekenpers veel stof deed opwaaien. Helaas was dit laatste, zoals zovaak, niet terecht. Immers, de consequenties voor het (beter) begrijpen van de ziekte van Alzheimer bij de mens zijn nog gering. De studie betrof een klein (n=6) aantal genetisch gemodificeerde muizen met een dubbele mutatie in het APP-gen. De opmerkelijkste bevinding is dat neuronaal verlies geobjectiveerd werd (tot 33% in verhouding tot controlemuizen) op enige afstand van de amyloïde plaques. Dit kan er op wijzen dat deze neuronale degeneratie al op gang kwam door de toxische invloed van Abeta alleen, zonder de aanwezigheid van plaques. Het kan hier bijvoorbeeld gaan om intraneuraal Abeta. In een begeleidende editorial stelt Dickson vast dat dit belangwekkende bevindingen zijn, mits reproduceerbaar en leidend tot neuronaal verlies ook buiten de hippocampus (neocorticaal) en in verband te brengen zijn met relevante klinische verschijnselen.