

Postchirurgische gevolgen voor kinderen met epilepsie: een vergelijking tussen patiënten met verstandelijke handicaps, beneden gemiddelde en gemiddelde intelligentie

Bron: Gleissner U, Chusmann H, Sassen R, Elger CE, Helmstaedter C. *Postsurgical outcome in pediatric patients with epilepsy: a comparison of patients with intellectual disabilities, subaverage intelligence, and average-range intelligence. Epilepsia 2006;47:406-14.*

Door: mw. dr. H.J.M. Majoie, neuroloog, Heeze, Nederland.

Doel: Verstandelijke handicaps worden dikwijls geassocieerd met bilaterale of diffuse morfologische hersenschade. De kans om aanvalsvrij te worden na focale chirurgie wordt daarom slechter geacht bij patiënten met een verstandelijke handicap. Het risico op postoperatieve cognitieve schade kan toenemen omdat diffuse hersenschade het vermogen van patiënten om chirurgisch geïnduceerde schade te compenseren, verlaagd. Diverse studies bij volwassen patiënten lieten zien dat IQ alleen, geen goede voorspellende waarde heeft voor postoperatieve gevolgen voor cognitie en aanvallen. De hier beschreven studie evalueert dit onderwerp bij kinderen en adolescenten. **Methoden:** Kinderen met een verstandelijke handicap (IQ < 70) beneden gemiddelde intelligentie (IQ tussen 71 en 85) of gemiddelde intelligentie (IQ > 85) werden ingedeeld naar verschillende klinische en etiologische criteria om de invloed van het IQ te onderzoeken.

Resultaten: De gevolgen voor aanvallen en gedrag, en postoperatieve cognitieve ontwikkeling waren niet afhankelijk van het IQ-niveau. Alle groepen lieten een lichte verbetering van de aandacht zien, terwijl geheugenfuncties een verlaging lieten zien en executieve functies stabiel bleven. Schoolplaatsing veranderde niet voor de meerderheid van de patiënten. Tussen de 67 en 78% was 1 jaar na de chirurgische ingreep aanvalsvrij ('Engel outcome' klasse I).

Conclusie: IQ alleen heeft geen goede voorspellende waarde voor postoperatieve gevolgen bij kinderen met epilepsie. Net zoals bij patiënten met een gemiddelde intelligentie, zou de beslissing om kinderen met een lage intelligentie te opereren, moeten afhangen van de resultaten van de prechirurgische diagnostiek. Indien de resultaten van het neuropsychologische onderzoek wijzen op diffuse functionele achteruit-

gang dan zou dit, indien alle andere bevindingen consistent zijn, geen drempel moeten zijn voor verdere stappen.

Commentaar:

Dit artikel benadrukt dat kinderen met een laag IQ wel degelijk baat kunnen hebben bij resectieve chirurgische behandeling van hun epilepsie en dat het daarom niet terecht is een patiënt af te wijzen alleen op basis van zijn ontwikkelingsniveau. De uitspraak dat het IQ geen voorspellende waarde heeft voor de 'outcome' is echter wellicht voorbarig. De studie is retrospectief uitgevoerd. De auteurs beschrijven een consecutieve serie kinderen die een operatie hebben ondergaan, en verdelen deze in 3 categorieën: normaal niveau, subnormaal niveau en geretardeerd. Ze matchen de categorieën voor debuutleeftijd, leeftijd ten tijde van chirurgie, lokalisatie van ingreep, links of rechts gelokaliseerde laesie, en aard van de ingreep.

De resultaten zijn niet te extrapoleren naar de groep farmacotherapieresistente kinderen met retardatie, omdat velen niet voor chirurgie werden aangeboden. Met andere woorden: de stelling laag IQ - diffuse pathologie - lage slagingskans is niet weerlegd, omdat de patiënten met diffuse pathologie waren uitgesloten van analyse.

Verstandelijk functioneren is multifactorieel bepaald. Factoren als oriëntatie, aandacht, inprenting geheugen, en rekenen en taal spelen daarbij een rol, evenals mentale flexibiliteit en aanpassingsvermogen. De temporaalkwab speelt een belangrijke rol bij functies zoals geheugen. Een afname van het volume van de hippocampus is geassocieerd met cognitieve disfuncties. Stoornissen in de frontaal kwab zijn eveneens geassocieerd met een daling in intelligentie, wat ondermeer tot uitdrukking komt in afname van de informatieverwerkingsnelheid.

Het postoperatieve functioneren werd geëvalueerd aan de hand van een voor-navergelijking: wat kon het kind voor de ingreep en wat kon het daarna. De uitkomst zal afhankelijk zijn van het geresecteerde deel van de hersenen (temporaal, frontaal, dominante hemisfeer, of niet-dominante hemisfeer). Verder spelen intacte functies enerzijds en de storende effecten die van dit deel uitgaan, anderzijds een rol. Hiervoor werd gemacht waardoor niet duidelijk is in hoeverre bepaalde pathologie met bepaalde lokalisatie frequenter voorkomt in de groep met een laag IQ vergeleken met de groep met een hoger IQ.

Dat functies als aandacht, concentratie en gedrag

verbeterden, deels afhankelijk van verbetering van aanvalsfrequentie, en is voor de hand liggend. Er is geen reden om aan te nemen dat dit bij geretardeerde patiënten niet zal gebeuren.

In de discussie geven de auteurs aan dat 1 op de 3 patiënten met therapieresistente epilepsie en mentale retardatie partiële epilepsie vertoonden; van deze patiënten met partiële epilepsie had ongeveer tweederde een lokale laesie. Dit in combinatie met het feit dat een laag IQ alleen niet gerelateerd is aan een slechte prognose, is een belangrijk gegeven.

In-vivo-activering van SMN bij patiënten met spinale spieratrofie en heterozygote carriers behandeld met valproaat

en

Valproaat kan spierkracht en -functie verbeteren bij patiënten met spinale spieratrofie type III/IV

Bron: I. Brichta L, Holker I, Haug K, Klockgether T, Wirth B. *In vivo activation of SMN in spinal muscular atrophy carriers and patients treated with valproate.* *Ann Neurol* 2006;59:970-5. en II. Weibl CC, Connolly AM, Pestronk A. *Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy.* *Neurology* 2006;67:1-2.

Door: prof. dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Rotterdam, Nederland.

I. Onderwerp: Spinale spieratrofie ('spinal muscular atrophy': SMA) wordt veroorzaakt door het ontbreken van beide allelen van het 'survival motor neuron 1' (*SMN1*)-gen. Het tevens bij mensen aanwezige *SMN2*-gen is dysfunctioneel in die zin, dat het slechts een beperkte expressie geeft van 'full-length' SMN-eiwit. Onderzocht werd of valproaat in vivo de humane expressie van 'full-length' SMN-eiwit door het *SMN2*-gen kan verhogen.

Methoden: Van 10 heterozygote SMA-carriers en 20 SMA-patiënten, die werden behandeld met valproaat, werd bloed verzameld.

Resultaten: Zeven van de 10 dragers lieten na valproaat-toediening verhoogde niveaus van SMN-messenger-RNA (SMN-mRNA) en SMN-eiwit zien. Bij 7 patiënten waren de niveaus van SMN2-mRNA verhoogd en bij 13 patiënten onveranderd of verlaagd.

Interpretatie: De auteurs leveren voor de eerste keer bewijs voor in-vivo-activering van een verantwoordelijk gen bij een erfelijke ziekte door valproaat. Verder worden strategieën bediscussieerd voor het monitoren van de respons op het geneesmiddel bij patiënten.

II. SMA is een recessief overervende ziekte van de motorische voorhoorncellen die veroorzaakt wordt door deficiënt ('full-length') SMN-eiwit. Valproaat zorgt voor een expressietoename van 'full-length' SMN-eiwit in vitro door stimulering van de *SMN2*-transcriptie. De auteurs hebben retrospectief gekeken naar de behandelingsresultaten met valproaat van 7 volwassen SMA-patiënten type III/IV gedurende een gemiddelde periode van 8 maanden. De behandelde SMA-patiënten lieten een toename van kwantitatief gemeten spierkracht en een verbetering van de subjectieve spierfunctie zien. Meer studies over behandeling met valproaat bij SMA type III/IV zijn nodig.

Commentaar:

Van oudsher wordt SMA ingedeeld in type I (ziekte van Werdnig-Hoffmann), II (intermediair) en III (syndroom van Kugelberg-Welander). Een homozygote deletie of mutatie van het *SMN1*-gen (gelegen op chromosoom 5q) is in meer dan 95% van de gevallen de oorzaak van SMA. Het *SMN1*-gen produceert het 'survival of motor neuron' (SMN)-eiwit. Het SMN-eiwit komt in veel weefsels tot expressie en is noodzakelijk voor het overleven van cellen die voor hun eiwitsynthese afhankelijk zijn van het aflezen van RNA. Afwezigheid ervan veroorzaakt echter uitsluitend klinische verschijnselen in de motorische voorhoorncellen; de reden daarvan is niet bekend. Meer naar het midden van chromosoom 5 bevindt zich ten minste 1 kopie van het *SMN1*-gen, soms meer. Deze kopie wordt het *SMN2*-gen genoemd. Dit gen produceert ook SMN-eiwit, maar door een basenpaarverandering in exon 7 is de effectiviteit waarmee het *SMN2*-gen 'full-length' SMN kan produceren, sterk verlaagd; gemiddeld per gen tot circa 10% van de geproduceerde transcripten.

Bij het ontbreken van het *SMN1*-gen hangt de ernst van SMA onder andere af van het aantal *SMN2*-kopieën in het genoom van de patiënt. Daarbij geldt: hoe meer *SMN2*-kopieën, hoe milder het klinische beeld. Bij SMA-patiënten kan de hoeveelheid 'full-length' SMN-eiwit uiteenlopen van 20 tot 50% (uiteraard het minst bij type I).² Blijkbaar is deze reductie voldoende om de ziekteverschijnselen te veroorzaken. Bij een heterozygote carrier produceert het ene gezonde *SMN1*-allel 50% van de hoeveelheid 'full-length' eiwit, en de *SMN2*-kopieën samen 10 tot hooguit 30%, totaal

dus 60 tot 80%. Blijkbaar is dit niveau voldoende om ziekteverschijnselen te voorkómen. Hieruit volgt dat verdubbeling tot verdrievoudiging van de hoeveelheid 'full-length' SMN-RNA en -eiwit zou kunnen leiden tot een verhinderen van het ontstaan dan wel de progressie van de ziekteverschijnselen bij patiënten.

De theoretische aanname was dat een verhoogde SMN2-expressie een verdubbeling van 'full-length' SMN-eiwit kon bewerkstelligen. Stoffen als natriumbutyraat en valproïnezuur bevorderen de transcriptie van het SMN2-gen. Dit is zowel in vitro als in proefdiermodellen aangetoond.^{2,3} De beide hier besproken artikelen zijn de eerste die de resultaten van het toepassen van deze 'epigenetische' benadering bij SMA-patiënten beschrijven.

Brichta et al. onderzochten de invloed van valproïnezuur op de expressie van SMN-mRNA en 'full-length' SMN-eiwit in leukocyten van SMA-patiënten (5 type I, 10 type II en 6 type III), 10 carriers en 10 controles. Bij 7 van de 10 carriers en 7 van de 20 patiënten werd een toename van de expressie gezien. Een goede biomarker voor de expressie van SMN in motorische voorhoorncellen ontbreekt echter tot dusver. De enige manier om dit probleem te omzeilen, is het doen van zorgvuldige en langdurige studies, en het resultaat te meten met behulp van objectiveerbare en kwantificeerbare motorische functietests.

Weihl et al. maakten hiermee een begin door 7 volwassen personen met het syndroom van Kugelberg-Welander gedurende gemiddeld 8 maanden (spreiding 1 tot 15 maanden) te behandelen met natriumvalproaat. Methodologisch was de studie verre van volmaakt. De studie was retrospectief, zonder controlegroep en met een klein aantal patiënten. Een leereffect van de meetmethode en daardoor schijnbare spierkrachtverbetering was niet uitgesloten. Bovendien fluctueerden de resultaten van de spierkrachtmetingen al behoorlijk zonder medicatie. De spierkracht werd gekwantificeerd met behulp van 'hand-held' dynamometrie. De kracht van de beoordeelde spieren werd vergeleken met die van gezonde volwassenen. Voor de behandeling was de spierkracht gemiddeld circa 35% van de controlepatiënten, erna 49%, een statistisch significante verbetering. Aan het resultaat van deze studie kan toch geen al te grote betekenis worden toegekend, omdat deze studie methodologisch zwak is. Beter opgezette studies met meer patiënten en een evidence-basedmethodologie lijken zeer zinvol. In Nederland is de situatie momenteel als volgt. Er is een samenwerkingsverband met de Duitse onderzoeksgroep voor wat betreft een dubbelblinde placebogecontroleerde studie met val-

proaatmedicatie bij kinderen met SMA type I. De ethische problematiek bij een studie in deze groep kinderen met een middel dat mogelijk levensverlengend is, is aanzienlijk. Het laatste woord is hierover nog niet gesproken en hoewel er al wel subsidie is toegekend (aan de afdelingen Kindergeneeskunde en Neurologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam), is de studie nog niet van start gegaan.

Vanwege de methodologische problemen bij de keuze en het meten van de uitkomstmaten (hierover wordt een intensieve internationale discussie gevoerd) bij kinderen met SMA type II en III is er bij deze patiëntengroepen op dit moment (nog) geen studie gaande in Nederland. Het is wel de bedoeling een studie te gaan starten.

Voor informatie kan men contact opnemen met mw. prof. dr M. de Visser (afdeling Neurologie, AMC, +31 (0)20 566 91 11 pieper 63445) of dr. J.M. Cobben (afdeling Kindergeneeskunde, AMC, +31 (0)20 566 91 11 pieper 58877).

Referenties

1. Verrips A, Scheffer H. Infantiele en juveniele spinale spieratrofie. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105:68-73.
2. Brichta L, Hofmann Y, Hahnen E, Siebzehnrubl FA, Raschke H, Blumcke I, et al. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2003;12:2481-9.
3. Kernochan LE, Russo ML, Woodling NS, Huynh TN, Avila AM, Fischbeck KH, et al. The role of histone acetylation in SMN gene expression. *Hum Mol Genet* 2005;14:1171-82.

Met dank aan dr. J.M. Cobben.

Aspirine in combinatie met dipyridamol versus aspirine alleen na cerebrale ischemie van arteriële origine (ESPRIT): gerandomiseerde gecontroleerde studie

Bron: *ESPRIT Study Group; Halkes PH, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet* 2006;367:1665-73.

Door: dr. F. van Kooten, neuroloog, Rotterdam, Nederland.

Achtergrond: Resultaten van studies met aspirine in combinatie met dipyridamol versus aspirine alleen voor de secundaire preventie van vasculaire gebeurtenissen na ischemische beroerte van veronderstelde arteriële origine, zijn inconsistent. Het doel van deze studie was om die onzekerheid op te lossen.

Methoden: In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden patiënten ingedeeld voor aspirine (dagelijks 30-325 mg) met (n=1.363) of zonder (n=1.376) dipyridamol (tweemaal daags 200 mg) binnen 6 maanden na een TIA of lichte beroerte van veronderstelde arteriële origine. De primaire uitkomstmaat was de samenstelling van vasculaire sterfte, niet-fatale beroerte, niet-fataal myocardinfarct, of ernstige bloeding complicatie, welk van deze het eerst optrad. De behandeling was 'open', maar de beoordeling van de uitkomsten gebeurde blind voor de behandeling. De primaire analyses waren op basis van 'intention-to-treat'. Deze studie is geregistreerd als een 'International Standard Randomised Controlled Trial' (nummer ISRCTN73824458) en met ClinicalTrials.gov (NCT00161070).

Bevindingen: De gemiddelde follow-up was 3,5 jaar (SD 2,0). De mediane dosis aspirine was 75 mg in de beide behandelgroepen (spreiding 30-325). Drieëntachtig procent (n=1.131) van de patiënten met de combinatiebehandeling gebruikte de extended-releasevorm van dipyridamol. De primaire uitkomst trad op bij 173 (13%) patiënten met de combinatie aspirine en dipyridamol, en bij 216 (16%) patiënten die uitsluitend aspirine kregen (HR 0,80; 95% BI 0,66-0,98 en absolute risicoreductie 1,0% per jaar; 95% BI 0,1-1,8). Toevoeging van de resultaten van de ESPRIT-studie aan de meta-analyse van vorige studies resulteerde in een RR van de samengestelde uitkomst van vasculaire doodsoorzaak, beroerte, of myocardinfarct van 0,82 (95% BI 0,74-0,91). Patiënten met de combinatie aspirine en dipyridamol, stopten de studiemedicatie vaker dan patiënten met uitsluitend aspirine (470 versus 184), voornamelijk vanwege hoofdpijn.

Conclusie: De ESPRIT-resultaten, gecombineerd met de resultaten van vorige studies, geven voldoende bewijs om de combinatie van aspirine en dipyridamol te prefereren boven aspirine alleen als antitrombotische behandeling na cerebrale ischemie van arteriële origine.

Commentaar:

Na de ESPS2 is ons land lang verdeeld geweest in neurologen die geloofden in het additionele effect van dipyridamol, toegevoegd aan aspirine ter secundaire preventie van een beroerte, en zij die hier sceptisch tegenover stonden. Ongeveer 10 jaar later, na het bekend worden van de resultaten

van de ESPRIT, lijkt aan deze controversie eindelijk een eind gekomen. Dat de aanhangers het gelijk aan hun zijde bleken te hebben, wil niet zeggen dat de ESPRIT overbodig was.

Integendeel, er was alle rede om sceptisch tegenover de ESPS2-resultaten te staan. Het belangrijkste inhoudelijke argument was dat de ESPS2-resultaten als enige duidelijk anders waren dan die van eerder verrichte kleinere studies. Vooral buiten Nederland werd bovendien betoogd dat dipyridamol effectief kon zijn geweest, omdat de ASA-dosering in de ESPS2 met tweemaal daags 25 mg te laag zou zijn. Ten slotte heeft de ESPS2 een slechte naam gekregen door de fraude die bij de patiënteninclusie is opgetreden, hoewel dit waarschijnlijk goed is opgelost en het de resultaten van de studie niet wezenlijk heeft beïnvloed. In dit perspectief is het extra mooi dat de ESPRIT geïnitieerd en voornamelijk gestuurd werd door een groep Nederlandse onderzoekers. Bovendien is het een grote internationale studie, onafhankelijk van de industrie.

De uitkomsten van ESPRIT komen heel goed overeen met die van ESPS2 en bevestigen het additionele effect van dipyridamol toegevoegd aan ASA. De resultaten bleken onafhankelijk van de dosis ASA die werd gebruikt. Dat dipyridamol wel, en clopidogrel geen additioneel effect heeft op de vasculaire uitkomst indien toegevoegd aan ASA, zou erop kunnen wijzen dat het beschermende effect van dipyridamol niet direct via de bloedplaatjes verloopt. Er kan ook gespeculeerd worden over het verloop van de overlevingscurves, die pas na een jaar of 2 echt in het voordeel van dipyridamol uit elkaar gaan lopen. Is dit toeval, of heeft het te maken met een uitgesteld effect van dipyridamol, doordat het bijvoorbeeld wat meer structurele veranderingen in de vaatwand induceert? Deze speculaties doen natuurlijk niets af aan de resultaten van ESPRIT en dipyridamol lijkt nu echt een plaats te hebben gekregen in de standaard voor secundaire preventie na een TIA of herseninfarct. Een laatste opmerking betreft hoofdpijn wat bij een belangrijk percentage van de patiënten optreedt en kan leiden tot het beëindigen van de inname van dipyridamol. De praktijk leert dat langzaam opbouwen van de medicatie en de geruststelling van patiënten dat de hoofdpijn meestal van tijdelijke aard is, de therapietrouw aanzienlijk kan verhogen.

Hoewel de resultaten van de studie duidelijk en eenduidig zijn, is het effect van de combinatiebehandeling echter nog zeer bescheiden en is de zoektocht naar betere secundaire preventie nodig en gelukkig nog in volle gang.