

## Vitamine C voor CMT1a: een zuur verhaal

**Bron:** Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Joseph PD, Kornberg AJ, Fahey MC, et al. *Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial.* *Lancet Neurol* 2009;8:537-44.

**Door:** dhr. dr. I.N. van Schaik, neuroloog, Amsterdam.

**Achtergrond.** De ziekte van Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) is de meest voorkomende erfelijke neuropathie. CMT1A wordt gekenmerkt door demyelinisatie van perifere zenuwen, spierzwakte en functionele beperkingen, en wordt veroorzaakt door een duplicatie van PMP22, het gen dat codeert voor 'peripheral myelin protein' 22.

Het is aangetoond dat hooggedoseerd ascorbinezuur een belangrijke factor is voor remyelinisatie en het fenotype van een transgeen muismodel van CMT1A kan corrigeren door de expressie van PMP22 te verminderen. In dit onderzoek werd de effectiviteit en veiligheid van ascorbinezuurtoediening bij kinderen met CMT1A getest.

**Methoden.** Deze 12 maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, die tussen juni 2007 en december 2008 werd uitgevoerd, onderzocht het effect van hooggedoseerd, oraal ascorbinezuur (ongeveer 30 mg per kg per dag) bij 81 kinderen met CMT1A (2-16 jaar). Randomisatie gebeurde in een verhouding van 1:1 met een computer gegenereerd algoritme. Alle onderzoekers en deelnemers waren geblindeerd voor behandelingstoewijzing, met uitzondering van de onderzoeksapotheker. De primaire uitkomstmaat was de motorische geleidingssnelheid (in m/s) van de nervus medianus na 12 maanden. De secundaire uitkomstmaten waren kracht in handen en voeten, motorisch functioneren, het vermogen te kunnen lopen en kwaliteit van leven. Therapietrouw werd bepaald aan de hand van de plasmaconcentratie van ascorbinezuur, het tellen van de pillen en een dagboekonderzoek van het medicatiegebruik. Analyse was volgens het 'intention to treat'-principe. Deze studie is geregistreerd bij het Australian New Zealand Clinical Trials Registry onder nummer 12606000481572.

**Resultaten.** Eenentachtig kinderen werden gerandomiseerd. Tweeëntertig kregen een behandeling met hooggedoseerd ascorbinezuur en 29 kregen

placebo. Tachtig kinderen hielden de behandeling van 12 maanden vol. Bij de patiënten die werden behandeld met ascorbinezuur was er een kleine, niet-significante verbetering van de motorische geleidingssnelheid van de nervus medianus vergeleken met de placebogroep (gecorrigeerd gemiddelde verschil 1,7 m/s, 95% BI 0,1-3,4;  $p=0,06$ ). Ascorbinezuur had geen meetbaar effect op de overige neurofysiologische uitkomstmaten, spierkracht, functionele uitkomstmaten of kwaliteit van leven. Twee kinderen in de ascorbinezuurgroep en 4 kinderen in de placebogroep meldden gastro-intestinale symptomen. Er waren geen ernstige bijwerkingen.

**Interpretatie.** Een 12 maanden durende behandeling met een hoge dosis ascorbinezuur was veilig en werd goed verdragen, maar geen van de verwachte effecten werd gevonden.

### Commentaar:

De ziekte van Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) is de meest voorkomende erfelijke neuropathie. Het is een autosomaal dominant overervende neuropathie die wordt veroorzaakt door een duplicatie van 1,5 megabase (Mb) op chromosoom 17, waardoor er 3 kopieën zijn van het 'peripheral myelin protein' (PMP)22-gen. De therapie is tot op heden symptomatisch en beperkt zich tot revalidatiestrategieën, orthopedische operaties en hulpmiddelen.

Het is al langer bekend dat vitamine C essentieel is voor het vormen van een extracellulaire matrix die op zijn beurt een voorwaarde is voor de normale vorming van myeline. In 2004 werd in een dierstudie aangetoond dat een hoge dosis vitamine C het fenotype van CMT1A-muizen vrijwel geheel kon corrigeren en dat er sprake was van nagenoeg normalisatie van de myeline. Deze resultaten vormen de directe aanleiding van dit onderzoek bij 81 kinderen met CMT1A. Patiënten waren tussen de 2 en 16 jaar oud en werden gerandomiseerd tussen behandeling met een hoge dosis vitamine C (30 mg per kg per dag) of placebo. De primaire uitkomstmaat was de motorische geleidingssnelheid van de nervus medianus als surrogaatmarker voor de mate van (re)myelinisatie. De andere (secundaire) uitkomstmaten betreffen kracht en functionele beperkingen, activiteiten en kwaliteit van leven.

De uitkomst van deze zeer zorgvuldig uitgevoerde trial laat zich simpel samenvatten: er werd geen

significant verschillend effect gevonden tussen vitamine C en placebo op welke uitkomstmaat dan ook.

Wat betekent dit? Histologisch wordt de ziekte gekenmerkt door dysmyelinisatie, actieve de- en remyelinisatie en axonale schade. De geleidingsnelheden zijn al zeer vroeg zeer traag en veranderen na de leeftijd van 5 jaar niet noemenswaardig meer. Dit wijst op een stabiele toestand van dysmyelinisatie, waarbij de- en remyelinisatie elkaar in evenwicht houden. Tijdens de eerste 20 jaar treedt de meeste secundaire axonale schade op. Deze axonale schade is verantwoordelijk voor het ontstaan van de klinische verschijnselen: voornamelijk distale spierzwakte, atrofie en sensibele stoornissen. Therapie die gericht is op het herstel van de myelinisatie moet dus vroeg toegepast worden om een effect te hebben op het ontstaan van de klinisch relevante axonale schade. Hierin lijken de onderzoekers goed geslaagd: ruim de helft van de geïncludeerde kinderen was jonger dan 8 jaar.

De dosering vitamine C lijkt hoog genoeg te zijn geweest. In een andere, recent gepubliceerde, open studie waarin nog hogere doseringen werden gegeven, stopte 40% van de patiënten in verband met bijwerkingen. Bij de overige patiënten werd geen effect gemeten van vitamine C-dose-

ringen tot 5 gram per dag. De doseringen in deze trial waren gebaseerd op de 'tolerable upper safe limits' voor de verschillende leeftijdsgroepen.

Het verschillende effect van vitamine C in het diermodel en in deze studie heeft wellicht nog enkele andere verklaringen. Ten eerste is het diermodel, met 7 kopieën van het *PMP22*-gen, veel ernstiger aangedaan dan patiënten en daarom geen goed model. Ten tweede geldt 'mice are not men', en in dit geval zelfs zeer nadrukkelijk, aangezien mensen niet zelf vitamine C kunnen aanmaken en daarvoor geheel zijn aangewezen op hun voeding, terwijl muizen een endogene vitamine C-productie hebben. Dit kan betekenen dat exogeen toegediend vitamine C een geheel ander effect heeft. Ten derde is de dierproef nooit herhaald. Concluderend is de sprong van dier naar mens op basis van wel erg weinig gegevens gemaakt. Anderzijds kan betoogd worden dat vitamine C veilig gegeven kan worden en dat verdere dierproeven het antwoord toch nooit geleverd zouden hebben gezien het essentiële verschil tussen de mens en veel gebruikte proefdieren. Hoe het ook is, het is zuur dat een eerste poging tot causale therapie niets heeft opgeleverd. Toch is er duidelijk een nieuw tijdperk in het CMT1A-veld aangebroken, een welke is gericht op curatieve therapieën.

## Dabigatran versus warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren

**Bron:** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; epub ahead of print.

**Door:** mw. drs. A.G.W. van Norden, neuroloog in opleiding, en dhr. dr. F.-E. de Leeuw, neuroloog, beiden te Nijmegen.

### Bron

**Achtergrond.** Warfarine vermindert het risico op een herseninfarct bij patiënten met atriumfibrilleren, maar het verhoogt het risico op bloedingen en is lastig in het gebruik. Dabigatran is een nieuwe, orale, directe remmer van trombine.

**Methoden.** In dit 'non-inferiority'-onderzoek werden 18.113 patiënten met atriumfibrilleren en een risico op een herseninfarct op geblindeerde wijze gerandomiseerd voor een behandeling met een vaste dosering van tweemaal daags 110 mg of 150 mg dabigatran of, op niet-geblindeerde wijze, voor behandeling met een aangepaste dosering warfarine. De mediane duur van de follow-upperiode was 2,0 jaar. De primaire uitkomstmaat was een herseninfarct of systemische embolie.

**Resultaten.** De resultaten voor de primaire uitkomstmaat waren 1,69% per jaar bij patiënten behandeld met warfarine, vergeleken met 1,53% per jaar in de groep behandeld met 110 mg dabigatran (relatief risico met dabigatran 0,91, 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,74 tot 1,11;  $p < 0,001$  voor 'non-inferiority') en 1,11% per jaar in de groep behandeld met 150 mg dabigatran (relatief risico 0,66, 95%-BI 0,53 tot 0,82;  $p < 0,001$  voor 'superiority'). Het optreden van grote bloedingen was 3,36% per jaar in de warfarinegroep, vergeleken met 2,71% per jaar in de dabigatran 110 mg-groep ( $p = 0,003$ ) en 3,11% per jaar in de dabigatran 150 mg-groep ( $p = 0,31$ ). Het optreden van een hemorragisch herseninfarct was 0,38% per jaar in de warfarine-groep, vergeleken met 0,12% per jaar in de dabigatran 110 mg-groep ( $p < 0,001$ ) en 0,10% per jaar in de dabigatran 150 mg-groep ( $p < 0,001$ ). De mortaliteit bedroeg 4,13% per jaar in de warfarinegroep, in vergelijking met 3,75% per jaar bij de groep patiënten die 110 mg dabigatran kreeg ( $p = 0,13$ ) en 3,64% per jaar bij de groep die 150 mg dabigatran kreeg ( $p = 0,051$ ).

**Interpretatie.** Dabigatran in een dosering van 110 mg, gegeven aan patiënten met atriumfibrilleren, was geassocieerd met gelijke risico's op een herseninfarct en systemische embolie als bij patiënten die behandeld worden met warfarine en het leidt daarnaast tot een verlaagd risico op het optreden van grote bloedingen. Dabigatran in een dosering van 150 mg was geassocieerd met lagere risico's op een herseninfarct en systemische embolie vergeleken met warfarine, maar met eenzelfde risico op grote bloedingen. (ClinicalTrials.gov, nummer NCT00262600).

### Commentaar:

Atriumfibrilleren is een bekende risicofactor voor herseninfarct en overlijden. Om dit risico te verlagen, worden vitamine K-antagonisten als warfarine (equivalent van acenocoumarol en Marcoumar®) gebruikt. Deze geven echter een tweemaal zo hoog risico op intracranieële bloedingen in vergelijking met aspirine.<sup>1</sup> Daarnaast is een goede instelling van vitamine K-antagonisten in het therapeutisch bereik lastig door de vele interacties met voeding en andere medicatie; mede daardoor is frequente monitoring van de mate van ontstolling nodig. Het blijkt dan ook dat de mate van antistolling lang niet altijd binnen het therapeutisch bereik valt. Een nieuw anticoagulans met een effectieve en een veilige werking, waarvan de werking niet middels intensieve monitoring hoeft te worden gecontroleerd, is dan ook zeer welkom.

Dabigatran is een nieuwe, orale, directe trombiremmers die in een pilotstudie bij patiënten met atriumfibrilleren en in een studie naar de preventie van veneuze trombo-embolieën hoopgevende resultaten liet zien.<sup>2,3</sup>

Gezien deze resultaten en gezien de nadelen van de vitamine K-antagonisten die tot op heden worden gebruikt bij patiënten met atriumfibrilleren werd het hiervoor beschreven gerandomiseerde onderzoek opgezet om het effect van tweemaal daags dabigatran 110 mg of tweemaal daags 150 mg te vergelijken met het effect van warfarine op het ontstaan van een herseninfarct of systemische embolie (gedefinieerd als een acute vasculaire occlusie op basis van een bewezen embolie). Secundaire uitkomstmaten waren herseninfarct, systemische embolie en overlijden. De primaire 'net clinical benefit'-uitkomstmaat was samengesteld uit herseninfarct, systemische en pulmo-

nale embolie, myocardinfarct, overlijden en grote bloeding.

Sterke punten waren de grootte van de studie (18.113 patiënten met atriumfibrilleren, gedocumenteerd op het electrocardiogram) en het blinderen voor dabigatran – de behandeling met warfarine was echter ongeblindeerd. Daarnaast was het toegestaan dat patiënten naast de trial-medicatie ook aspirine of andere plaatjesremmers gebruikten. Randomisatie leverde 3 zeer vergelijkbare groepen op. Een ander sterk punt was de complete follow-up (mediaan 2,0 jaar) voor 99,9% van de patiënten.

Initieel was de studie opgezet om te kijken of dabigatran non-inferieur was aan warfarine; dit werd aangetoond voor beide doseringen ( $p < 0,001$ ). Daarnaast werd aangetoond dat de dosering dabigatran 150 mg superieur was ten opzichte van warfarine (relatief risico 0,66; 95%-BI 0,53-0,82;  $p < 0,001$ ) ten aanzien van de primaire uitkomstmaten en dat de dosering dabigatran 110 mg superieur was ten opzichte van warfarine (relatief risico 0,80; 95%-BI 0,69-0,93;  $p = 0,003$ ) ten aanzien van de primaire uitkomstmaat voor de veiligheid. Daarnaast werd aangetoond dat het risico op levensbedreigende bloedingen, intracranieële bloedingen en grote en kleine bloedingen in de warfarine-groep significant hoger was dan in beide dabigatran-groepen. De primaire 'net clinical benefit'-uitkomstmaat liet een significant verschil zien ten nadele van warfarine in vergelijking met dabigatran 150 mg. Echter, het percentage myocardinfarcten en gastro-intestinale bloedingen was significant hoger in de groep behandeld met dabigatran 150 mg in vergelijking met warfarine. Vergelijking van de beide doseringen dabigatran met betrekking tot deze uitkomstmaat liet geen verschil zien.

Samengevat is dabigatran 110 mg in vergelijking met warfarine geassocieerd met een even hoog percentage herseninfarcten en systemische embolieën en een lager percentage grote bloedingen; de 150 mg-dosering is geassocieerd met een lager percentage herseninfarcten en systemische embolieën, maar met een gelijk percentage aan grote bloedingen. Echter, het percentage myocardinfarcten en gastro-intestinale bloedingen is in de dabigatran-groep significant hoger dan in de warfarine-groep.

Wat betekent dit nu voor de klinische praktijk? Op basis van de gegevens van dit onderzoek lijkt dabigatran een goed alternatief voor warfarine in de preventieve behandeling van herseninfarcten en systemische embolieën bij patiënten met atriumfibrilleren. Er is echter een aantal bijwerkingen die meer prevalent zijn in de dabigatran-groep. Het verhoogde percentage myocardinfarcten en gastro-intestinale bloedingen kan er mogelijk toe leiden dat de cardioloog, vaak hoofdbehandelaar van deze patiëntengroep, minder snel geneigd is dabigatran voor te schrijven. Echter, de 'net clinical benefit'-uitkomstmaat, waarin ook de myocardinfarcten werden meegenomen, laat een positief effect van dabigatran zien in vergelijking met warfarine. Ook de bijwerkingen op de lange termijn zullen in de post-marketing fase moeten worden geëvalueerd; bij een vergelijkbaar middel bleken er, bij een goede werking in de post-marketing fase, toch bijwerkingen te zijn die het noodzakelijk maakten het middel van de markt te halen.

Een nadeel van het nieuwe middel is dat het niet mogelijk is therapietrouw te volgen; er kan immers geen intensiteit van de ontstopping worden gemeten. Daarnaast is het voor de klinische praktijk belangrijk te weten of dabigatran te couperen is bij patiënten met een bloeding. Vooral nog is dat niet mogelijk en afhankelijk van de bloedingsrisico's van dabigatran is dat een potentieel nadeel. Het effect van dabigatran kan tot op heden alleen opgeheven worden met dialyse. Het is echter voorstelbaar dat – gezien dabigatran selectief en reversibel factor IIa remt – toediening van prohemostatica, zoals geactiveerd protrombinecomplex, het effect van dit middel opheft, hoewel wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt.

Een belangrijk aspect voor onze klinische praktijk is het feit of het gebruik van dit middel een contra-indicatie is voor intraveneuze trombolysen. Vooral nog zijn er geen formele studies bekend en lijkt het verstandig geen patiënten te trombolysen die behandeld worden met dit middel.

Als de beschreven effecten van dabigatran op de primaire en secundaire preventie van herseninfarcten bij patiënten met atriumfibrilleren de jaren bestendig worden en geen bijwerkingen op de lange termijn optreden, dan zou het middel vanwege dit gunstige werkingsprofiel en vanwege het gemakkelijke gebruik voor de patiënt wel eens snel een belangrijke plaats kunnen innemen in de

preventie van herseninfarcten bij patiënten met atriumfibrilleren.

## Referenties

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

2. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100:419-26.

3. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.