

Het effect van nervus-vagusstimulatie op systemische inflammatie en cardiale autonome functie bij patiënten met refractaire epilepsie

Bron: *Bron: Barone L, Colicchio G, Policicchio D, Di Clemente F, Di Monaco A, Meglio M, et al. Effect of vagal nerve stimulation on systemic inflammation and cardiac autonomic function in patients with refractory epilepsy. Neuroimmunomodulation 2007;14:331-6.*

Door: *mw. dr. H.J.M. Majoie, neuroloog, Heezel Maastricht*

Doel: Recente data suggereren dat cytokineafgifte door inflammatoire cellen kan worden verhinderd door nervus-vagusstimulatie (NVS). Dienovereenkomstig is onlangs een verband gerapporteerd tussen een verzwakte cardiale parasympatische functie, bepaald door hartritmevariabiliteit (HRV), en toegenomen inflammatoire markers. In deze studie werd het effect van directe linker-NVS vastgesteld op ontstekingsmarkers en op HRV bij patiënten met refractaire epilepsie.

Methoden: Zowel gedurende de beginsituatie als 3 maanden na start van linker-NVS werd een Holterregistratie (24-uurs electrocardiogram) gemaakt bij 8 patiënten (gemiddelde leeftijd 32 jaar, spreiding 24 jaar, 2 mannen) die een NVS-apparaat geïmplanterd hadden gekregen vanwege refractaire epilepsie. Gedurende dezelfde perioden werden, als inflammatoire markers, de plasmaniveaus van tumornecrosefactor- α , interleukine-6 en C-reactieve eiwitten gemeten.

Resultaten: Na drie maanden van linker-NVS werden voor HRV-variabelen, noch voor de inflammatoire markers significante veranderingen gevonden in vergelijking met de beginsituatie. Daarnaast kon bij deze patiënten geen consistent verband worden aangetoond tussen HRV-parameters en inflammatoire markers.

Conclusies: Deze data bij epilepsiepatiënten zonder cardiovasculaire aandoening wezen niet op een significant effect van linker-NVS op de cardiale autonome functie of op systemische ontsteking gedurende een kortetermijn follow-up.

Commentaar:

De auteurs presenteren negatieve resultaten en

dat is bijzonder. Het publiceren van negatieve resultaten zou meer aangemoedigd moeten worden om zo beter zicht te krijgen op mogelijkheden c.q. onmogelijkheden van nog op te starten onderzoek. Voorwaarde blijft natuurlijk dat het onderzoek goed is uitgevoerd. De beperkingen van het uitgevoerde onderzoek moeten duidelijk worden aangegeven en dat gebeurt lang niet altijd.

In de inleiding suggereren de auteurs een relatie tussen nervus-vagusstimulatie (NVS) en hartritmevariabiliteit (HRV). Naar die relatie is eerder, door andere auteurs, uitgebreid gezocht zonder dat deze kon worden aangetoond. Daarnaast wordt een relatie gelegd tussen NVS en immuunmodulatie, waarbij de auteurs vooral naar reviews verwijzen en niet naar oorspronkelijke studies. Helaas ontbreekt ook een duidelijke vraagstelling en/of hypothese. Het onderzoek wordt gemotiveerd met de opmerking dat er nooit eerder naar is gekeken. Een dergelijke motivatie voorspelt een zwakke discussie en dat blijkt ook hier.

De beschrijving van de methode is onvolledig waardoor de interpretatie van het onderzoek bemoeilijkt wordt. Zo wordt van de ELISA-methoden ter bepaling van de verschillende cytokinen niet aangegeven wat de detectiegrenzen zijn. Aangezien de concentraties van in plasma gemeten cytokinen onder de meeste omstandigheden lager zijn dan de detectiegrens, is deze informatie essentieel.

Ten aanzien van de beschrijving van de patiëntengroep geven de auteurs zelf al een aantal tekortkomingen aan (ontbreken van gegevens over leeftijd, geslacht en medicatiegebruik). Informatie over het interval tussen de laatste aanval en de bloedanalyses ontbreekt eveneens. Bovendien is niet duidelijk of de patiënten, afgezien van de epilepsie, gezond waren. Het ontbreken van gegevens van een controlegroep is een bijkomende factor die de interpretatie bemoeilijkt. De auteurs geven een opsomming van de door hen gebruikte statistische toetsen, maar specificeren verder niet welke toets voor welke analyse werd gebruikt. Verder wordt onvoldoende rekening gehouden met het feit dat het om niet-normale verdelingen gaat, en dus in alle gevallen niet-parametrische toetsen gebruikt moeten worden. De resultaten van de immuunbepalingen zijn slechts summier beschreven. De absolute waarden moet de lezer destilleren uit een lijngrafiek; toetsgegevens worden niet gepresenteerd.

Ten slotte is een grondige bezinning op de aannames en overwegingen van de studie absoluut noodzakelijk wanneer niet-verwachte (negatieve) resultaten worden verkregen. Deze bezinning ontbreekt echter. Er wordt niet ingegaan op het feit dat cytokinen zowel intrathecally als perifeer geproduceerd worden. Ook wordt niet ingegaan op de relatie tussen enerzijds epileptische aanvallen en anderzijds cytokinen in perifeer bloed en in liquor, en de rol die de bloed-hersenbarrière speelt: niets wordt gezegd over de korte levensduur van de cytokinen en de grote interindividuele variabiliteit. Er wordt niet ingegaan op het verschil tussen chronische veranderingen ten gevolge van de epilepsie en acute veranderingen ten gevolge van aanvallen. Het bestaan van een anticholinerge reflexboog zoals beschreven door Tracey et al. wordt aangehaald, maar de relatie met andere (neuro-endocriene) netwerken die door Tracey et al. worden beschreven, wordt genegeerd.

Kortom, een uitdagend onderzoek, niet zozeer wat betreft de relatie NVS en HRV, want daarover is al het nodige bekend, maar vooral ten aanzien van de relatie tussen NVS en immuunmodulatie. Helaas biedt de manier waarop de onderzoekers aan de slag zijn gegaan onvoldoende houvast om welke conclusie dan ook te trekken.

Effecten van uitstel behandeling na diagnose 'ziekte van Parkinson' op kwaliteit van leven

Bron: Asimakopoulos P, Caslake R, Harris CE, Gordon JC, Taylor KS, Counsell C. *Changes in quality of life in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2008; 79:716-8.

Door: mw. dr. H.S. Winogrodzka, neuroloog, Maastricht

Achtergrond: Het juiste moment voor het starten van de behandeling als de diagnose 'ziekte van Parkinson' eenmaal is gesteld, vormt nog steeds onderwerp van enige discussie. De resultaten van een recente observatiestudie pleiten voor vroeg behandelen.¹ Hieruit blijkt namelijk dat patiënten die onbehandeld bleven, op basis van eigen rapportage, verslechterden in

tegenstelling tot patiënten die wel werden behandeld. Asimakopoulos et al. trachtten deze resultaten te reproduceren.

Methoden: Parkinsonpatiënten uit een prospectieve incidentiestudie werden vervolgd door middel van een jaarlijks klinisch onderzoek naar ziekteprogressie. Hierbij werd gebruik gemaakt van de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS) en zelfrapportage van de kwaliteit van leven middels de 'Parkinson's Disease Questionnaire'-39 (PDQ-39). Na 2 jaar vergeleken de onderzoekers de resultaten van de groep die binnen 1 jaar na de diagnose werd behandeld met die van de groep die de hele periode onbehandeld bleef.

Resultaten: Gedurende 2 jaar werden 42 patiënten met de ziekte van Parkinson gevolgd. Van hen startten 26 patiënten met een behandeling gedurende het eerste jaar en 16 patiënten bleven onbehandeld. De behandelde patiënten hadden significant hogere UPDRS- en PDQ-39-scores tijdens de nulmeting. De PDQ-39-scores verslechterden in beide groepen niet significant (mediane verandering onbehandeld 0,8 versus behandeld 4,0; $p=0,47$) ondanks een significant verschil in verandering van de UPDRS-scores tussen de groepen (onbehandeld 6,0 versus behandeld -6,0; $p=0,03$).

Conclusie: Gezien het ontbreken van een significante verslechtering in de PDQ-39-scores bij onbehandelde patiënten, stellen de onderzoekers dat het uitstellen van de behandeling na de diagnose 'ziekte van Parkinson' een verdedigbare optie is totdat gerandomiseerde studies het tegendeel bewijzen.

Commentaar:

Effectieve symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson (zvP) is sinds jaren beschikbaar in de vorm van levodopa en meer recent in de vorm van dopamineagonisten en andere middelen. Wat is het juiste moment voor de introductie van deze behandeling bij patiënten met de zvP?

De traditionele en op dit moment algemeen geaccepteerde benadering is dat medicamenteuze behandeling gestart mag worden op het moment dat er sprake is van significante functionele beperkingen, omdat de behandeling enerzijds voorsnog symptomatisch is en anderzijds geassocieerd wordt met bijwerkingen en complicaties (motorische responsfluctuaties).

Zou een vroege introductie van dopaminerge medicatie voordelen kunnen bieden? De progressie van de zVP is geassocieerd met significante achteruitgang van de kwaliteit van leven van patiënten. De imaging- en pathologische studies suggereren dat op het moment van de diagnosestelling ongeveer 50-70% van de dopaminerge neuronen verloren is gegaan. Tevens is er een premotorische fase van 4,5-6 jaar, met een exponentiële toename in de degeneratie van dopaminerge neuronen in de vroege fase van de ziekte.² Dit correspondeert met een snelle(re) klinische progressie met een gemiddelde stijging van de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale' (UPDRS)-scores met 8-10 punten in het eerste jaar. Kwaliteit van leven van patiënten is dan ook vaak al significant verminderd rond het moment van diagnosestelling.

De resultaten van de studie van Asimakopoulos et al. suggereren echter dat er geen significante achteruitgang is van de kwaliteit van leven bij patiënten die onbehandeld bleven binnen de eerste 2 jaar na de diagnose. Dit is in tegenspraak met de recente longitudinale cohortstudie waar wel sprake was van een significante verslechtering van de kwaliteit van leven bij onbehandelde patiënten (maar niet bij patiënten die vroeg behandeld werden).¹ De verschillen tussen de studiepopulaties zijn mogelijk verantwoordelijk voor onder andere de discrepantie tussen deze resultaten. Een vergelijkende gerandomiseerde studie met een vroege vs. late introductie van de symptomatische behandeling zal nodig zijn om hier inzicht in te verkrijgen.

De 'latente' premotorische fase in de zVP impliceert een belangrijke intrinsieke compensatiecapaciteit van de basale ganglia voor de toenemende dopaminetekorten, teneinde de normale functionaliteit te kunnen handhaven. Inzicht in deze compensatiemechanismen (onder andere toegenomen dopamineturnover en subthalamische overactiviteit) heeft de laatste jaren geleid tot een hypothese die voorspelt dat degeneratie van dopaminerge neuronen in de substantia nigra door deze compensatiemechanismen versneld zou kunnen worden. Vroege correctie van de dopaminetekorten zou kunnen leiden tot normalisatie van de fysiologie binnen de basale-gangliacircuits en tot uitstel van onherstelbare veranderingen binnen het dopaminerge systeem, met als gevolg een vertraging van de ziekteprogressie. Vooralsnog bestaat er geen direct bewijs voor deze hypothese.

Zolang het niet duidelijk is of de vroege introductie van dopaminerge therapie tot voordelen leidt, enerzijds in de vorm van verbetering van de kwaliteit van leven op korte termijn en anderzijds als vertraging van de ziekteprogressie, zal de beslissing met betrekking tot het moment van de introductie van de medicamenteuze behandeling individueel gemaakt moeten worden. Tevens zal bij iedere patiënt een afweging gemaakt moeten worden tussen de mate van belemmering in zijn/haar individuele sociale, culturele en werkgerelateerde situatie en de bijwerkingen van de behandeling.

Referenties

1. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, MacMahon D, Forbes A, Turner K, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:465-9.
2. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol* 2005;62:378-82)

Intraveneus immunoglobuline ('10% caprylate-chromatography purified') voor de behandeling van chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (ICE-studie): een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie

Bron: Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:136-44.

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

Achtergrond: Kortetermijnstudies suggereren dat intraveneus immunoglobuline uitval door chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) kan verminderen, maar langetermijneffecten niet zijn aangetoond. Het doel van de studie was om vast te stellen of intraveneus '10% caprylate-chromatography purified' immunoglobuline (IVIg-C) voordelen op korte en lange termijn heeft voor patiënten met CIDP.

Methoden: In totaal participeerden 117 CIDP-patiënten die voldeden aan specifieke neurofysiologische criteria (de 'inflammatory neuropathy cause and treatment' (INCAT)-criteria) in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde responsconditionele cross-overstudie. Gedurende een initiële behandelperiode van maximaal 24 weken werd iedere 3 weken IVIg-C of placebo gegeven, en patiënten die geen verbetering toonden van 1 punt of meer op de INCAT-disabilityscore kregen de alternatieve behandeling in een cross-overperiode. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een verbetering van 1 punt of meer op de INCAT-disabilityscore behield tot aan week 24. Patiënten die verbeterden en de behandelperiode van 24 weken afronden, werden opnieuw gerandomiseerd in een geblindeerde studieverlenging van 24 weken. Dit betrof een 'intention-to-treat' analyse. Deze studie is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov, nummer NCT00220740.

Resultaten: Gedurende de eerste periode werd bij 32 van de 59 (54%) van de patiënten behandeld met IVIg-C en bij 12 van de 58 (21%) van de patiënten behandeld met placebo een verbetering in de aangepaste INCAT-disabilityscore gevonden die behouden bleef tot aan week 24 (verschil tussen de behandelingen 33,5%, 95% BI 15,4-51,7; $p=0,0002$). De knijpkracht vertoonde ook verbeteringen van de begin- tot eindsituatie in de dominante hand (verschil tussen de behandelingen 10,9 kPa, 4,6-17,2; $p=0,0008$) en in de niet-dominante hand (verschil tussen de behandelingen 8,6 kPa, 2,6-14,6; $p=0,005$). De resultaten waren vergelijkbaar tijdens de cross-overperiode. Gedurende de studieverlenging duurde het langer voordat patiënten die behandeld werden met IVIg-C terugvielen dan bij patiënten die placebo ontvingen ($p=0,011$). Het optreden van ernstige bijwerkingen per infusie was 0,8% (9/1.096) bij IVIg-C-patiënten in vergelijking met 1,9% (11/575) in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen bij IVIg-C waren hoofdpijn, koorts en hypertensie.

Interpretatie: Deze studie, de grootste gerapporteerde studie met enige vorm van CIDP-behandeling, laat zien dat behandeling met IVIg-C werkzaam is op de op korte en lange termijn en veilig is. Dit ondersteunt het gebruik van IVIg-C als behandeling van CIDP.

Commentaar:

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (CIDP) is een aandoening van de perifere zenuw die wordt gekenmerkt door een min of meer symmetrisch krachtverlies en/of sensibele stoornissen. Het beloop is chronisch progressief of gaat gepaard met relapsen en remissies. CIDP wordt vaak beschouwd als de chronische variant van het syndroom van Guillain-Barré (GBS). Het onderscheid tussen de 2 ziekten is nogal arbitrair en wordt bepaald door de tijd waarin een patiënt zijn maximale uitval bereikt. Bij GBS is dat korter dan 4 weken, bij CIDP langer dan 8 weken. Inmiddels is duidelijk dat deze grenzen minder scherp zijn en dat waarschijnlijk sprake is van een continuüm. De prevalentie van CIDP is 1-2 per 100.000 volwassenen en komt op alle leeftijden voor, maar heeft een piek in de zesde en zevende decade. CIDP is een immuun-gemedieerde aandoening en intraveneus immunoglobuline (IVIg), corticosteroiden en plasmaferese zijn alle 3 effectief gebleken.

Voor de publicatie van de 'IVIg-C CIDP efficacy' (ICE)-studie waren er 4 gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies met IVIg gepubliceerd met in totaal 113 CIDP-patiënten. De resultaten van deze studies zijn samengevat in een systematische Cochranereview en laten zien dat een significant groter deel van de patiënten verbeterde op een disabilityschaal een maand na behandeling met IVIg, met een 'number needed to treat' (NNT) van 3.

In de ICE-studie deden 117 CIDP-patiënten mee en het is daarmee de grootste CIDP-studie ooit gedaan. Het is een geblindeerde en gerandomiseerde responsconditionele cross-overstudie waarin IVIg vergeleken werd met placebo: patiënten die niet een van tevoren vastgestelde verbetering bereikten tijdens de eerste 24 weken behandeling met IVIg of placebo werden overgezet naar de alternatieve behandelarm. Na deze eerste 24 weken werden alleen patiënten die waren verbeterd opnieuw gerandomiseerd voor een extensiefase van nog eens 24 weken. Het

effect van IVIg op de korte termijn (tot 6 weken na start van de behandeling) wordt met deze nieuwe data bevestigd: in een nieuwe meta-analyse blijft de NNT onveranderd 3.

Nieuw zijn de effecten op lange termijn. Aan het eind van de eerste 24 weken waren 32 van de 59 (54%) patiënten in de IVIg-groep verbeterd terwijl dit in de placebogroep slechts om 12 van de 58 (21%) patiënten ging (NNT 3; 95% BI 2,00-5,85). In de extensiefase van 24 weken hadden 37 van de 43 (86%) patiënten in de IVIg-groep geen relapsen en bleven klinisch stabiel of verbeterden, terwijl dit in de placebogroep gold voor 16 van de 31 (52%) patiënten (NNT 2,9; 95% BI 1,82-7,13).

Concluderend geldt de NNT 3 voor zowel de

korte- als de langeretermijnbehandeling met IVIg. Daarbij is het belangrijk op te merken dat in deze studie ongeveer 20% van de patiënten die placebo kregen spontaan verbeterde, wat overeenkomt met gegevens uit eerdere studies. Deze gegevens samen betekenen dat van 10 met IVIg behandelde patiënten er ongeveer 5 zullen verbeteren: 3 door de therapie en 2 door het natuurlijke beloop.

Dit brengt een belangrijk kosten-effectiviteitsvraagstuk met zich mee: IVIg is duur en van 10 behandelingen zijn er uiteindelijk maar 3 echt effectief. Het alternatief is een prednisonbehandeling. Dit is goedkoop, maar langdurige behandeling gaat gepaard met bijwerkingen. Helaas ontbreekt een goede langetermijnstudie waarin de effectiviteit en veiligheid van IVIg vergeleken wordt met die van prednison.