

## Preventieve neurochirurgie: populatiebrede check-ups en detectie van asymptomatische pathologieën van het centrale zenuwstelsel

**Bron:** Steiger HJ. Preventive neurosurgery: population-wide check-up examinations and correction of asymptomatic pathologies of the nervous system. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:1075-83.

**Door:** prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg, Leuven, België.

Achtergrond: Preventieve gezondheidszorg krijgt steeds meer aandacht. Vroege identificatie en behandeling van afwijkingen die het risico voor een catastrofale gebeurtenis met zich meedragen, zoals aneurysma's, zijn de belangrijkste rationale voor hersencheck-ups. Het andere doel van preventieve screening is de identificatie van progressieve laesies met een lage omkeerbaarheid, zoals gliomen. Het doel van de huidige analyses is om de frequentie van de verschillende incidentele bevindingen, het risico en de therapeutische mogelijkheden te bekijken.

Rationale voor beeldvorming en preventieve behandeling: De gemiddelde prevalentie van asymptomatische intracranieële benigne tumoren, aneurysma's en carotisstenose kan voor alle aandoeningen op ongeveer 1% geschat worden. Meningeomen, aneurysma's en carotisstenose komen vaker voor naarmate de leeftijd toeneemt. Voornamelijk de vasculaire afwijkingen vormen een risico voor een catastrofale gebeurtenis, zoals carotisstenose en intracranieële aneurysma's. Uitsluitend gliomen verliezen met de tijd hun omkeerbaarheid. Er zijn geen argumenten voor screening op gliomen omdat asymptomatische gliomen zeer zeldzaam worden gevonden met beeldvormend onderzoek. Anderzijds ondersteunen de huidige behandelseries niet het idee dat geïnfiltreerde gliomen genezen kunnen worden als ze in een vroeg stadium worden behandeld. Het blijkt dat de behandeling van benigne tumoren, hydrocephalus en arachnoïdale cysten in de asymptomatische fase geen enkel voordeel oplevert.

Rationale voor genetische screening: Een aantal intracranieële tumoren, vasculaire abnormaliteiten en degeneratieve veranderingen zijn genetisch aantoonbaar. Voorbeelden zijn neurofibromatose, tubereuze sclerose, syndroom van von Hippel-Lindau en ziekte van Rendu-Osler. Hoewel de familiale clustering

van aneurysma's bekend is, is de exacte genetische afwijking onbekend en spelen verschillende genen hierbij waarschijnlijk een rol. Screening van aangedane families wordt aanbevolen omdat er een variabele aanwezigheid is van de erfelijke aandoeningen met bekende genetische afwijkingen. De aandoeningen zijn echter zo zeldzaam dat screening van de gehele bevolking niet gerechtvaardigd is. Apolipoproteïne E (APOE)-genotype is de enige geaccepteerde voorspeller van dementie. Vandaag de dag zou men kunnen overwegen om een routinescreening voor APOE uit te voeren, maar dit is zeer problematisch vanwege het ontbreken van gevolgen en de potentiële negatieve psychologische impact.

Kosten: Implementatie van bevolkingsonderzoek en preventieve maatregelen zouden leiden tot een substantiële toegevoegde financiële last. Het is niet zinvol om uitsluitend hersencheck-ups uit te voeren. Cardiovasculaire en oncologische programma's zouden dan ook moeten worden geïnccludeerd.

Conclusies: Screening van de gehele bevolking voor intracranieële aneurysma's of carotisstenose met niet-invasieve beeldvorming en preventieve chirurgie/endovasculaire therapie kan alleen gerechtvaardigd worden op voorwaarde dat de behandelinggeassocieerde mortaliteit erg laag is. Er is geen bewijs voor de rationale van screening voor asymptomatische intracranieële tumoren, cysten of hydrocephalus. Genetische screening kan niet algemeen worden aanbevolen, behalve van families waarbij erfelijke aandoeningen voorkomen.

### Commentaar:

Preventieve screening van de bevolking voor allerlei gezondheidsrisico's is een controversieel maar actueel onderwerp. In Duitsland is hiervoor heel veel media-aandacht, wat voor professor Steiger, hoofd van de neurochirurgische kliniek in Düsseldorf, de reden was om een samenvatting te maken van de beschikbare werenschappelijke gegevens. In België en Nederland wordt door sommige instanties ook publiciteit gemaakt rond 'preventief' gezondheidsonderzoek. In zowat elke Nederlandse en Vlaamse krant staan advertenties voor 'total body scans'. Bedrijven bieden hun kaderleden dergelijke check-ups aan als 'incentive', en kinderen bieden hun ouders een medisch onderzoek aan als verjaardagsgeschenk voor hun 60ste verjaardag ... Toch blijkt dat er op het vlak van neurologie en neurochirurgie weinig wetenschappelijke argumenten zijn om dergelijke check-ups te verrichten. Dit geldt zowel voor beeldvorming als voor genetisch onderzoek bij

asymptomatische personen zonder familiale antecedenten. Omdat voor de meeste neurochirurgische aandoeningen het voordeel van preventief behandelen beperkt is, en niet zonder risico's, leidt dit wellicht in een aantal situaties eerder tot twijfel, onzekerheid en zelfs psychologische schade. Ten slotte mag ook het economische aspect niet uit het oog verloren worden: indien dergelijke screening zou worden uitgebreid tot de gehele bevolking (misschien wel de enige ethisch verantwoorde maatschappelijke beslissing), zou dit leiden tot een verdubbeling van het budget voor de gezondheidszorg. Het gedetailleerde artikel van Steiger kan een leidraad bieden wanneer een patiënt aan de clinicus een dergelijke vraag stelt, en zou ook moeten worden gelezen door de mensen met verantwoordelijke beleidsfuncties in de gezondheidszorg.

## Risico op ischemische complicaties als gevolg van triptaan- en ergotaminegebruik

**Bron:** *Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. Neurology 2006;67:1128-34.*

**Door:** *mw. dr. G.M. Terwindt, neuroloog, Leiden.*

**Doel:** In deze studie werd onderzocht of triptaan- en ergotaminegebruik, met name excessief gebruik, geassocieerd is met risico op ischemische complicaties. **Methoden:** Voor deze studie werd een retrospectieve 'nested case-control' studie uitgevoerd, waarbij gegevens van de 'PHARMO Record Linkage System' werden gebruikt. Alle patiënten met meer dan 1 prescriptie voor óf een triptaan óf ergotamine werden aanvankelijk geïdentificeerd. De cases waren alle patiënten die werden opgenomen met een ischemische complicatie. De controles werden verzameld uit dezelfde studiebevolking als de cases. De determinant was de mate van triptaan- en ergotaminegebruik tijdens het eerste jaar voor indexering. Excessief gebruik werd gedefinieerd als >90 dagen medicatiegebruik per jaar. Conditionele logistische regressie werd gebruikt om de 'Odds Ratio's' (OR's) vast te stellen, die werden aangepast voor 'confounders'. Gestratificeerde analyses werden gebruikt om het risico vast te stellen voor patiënten die wel en patiënten

die geen cardiovasculaire medicatie gebruikten. **Resultaten:** Totaal gebruikten 17.439 patiënten meer dan 1 prescriptie en in totaal werden 188 cases en 689 controles geïdentificeerd. Excessief triptaan-gebruik was niet geassocieerd met een groter risico op ischemische complicaties (OR 0,96; 95% BI 0,49-1,90). Excessief triptaan-gebruik door patiënten die tegelijkertijd cardiovasculaire medicatie gebruikten, leidde niet tot een toegenomen risico. Excessief ergotaminegebruik bleek een risicofactor te zijn voor ischemische complicaties (OR 2,55; 95% BI 1,22-5,36). Patiënten met zowel een excessief ergotaminegebruik als cardiovasculaire medicatie hadden het grootste risico (OR 8,52; 95% BI 2,57-28,2). **Conclusies:** Algemeen kan worden aangenomen dat excessief triptaan-gebruik niet leidt tot een toegenomen risico op ischemische complicaties. Excessief ergotaminegebruik zou het risico op deze complicaties kunnen verhogen, met name bij die gevallen die tegelijkertijd cardiovasculaire medicatie gebruiken.

### Commentaar:

De relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekten staat momenteel zeer in de belangstelling. Inmiddels zijn meerdere publicaties verschenen waarbij een verhoogd risico is gevonden tussen migraine en cardiovasculaire ziekten. Volgens een recent verschenen prospectieve studie hebben vrouwen met migraine met aura een verhoogd risico op het krijgen van een hartinfarct, ischemisch CVA, coronaire revascularisatie en angina pectoris.<sup>1</sup> In de Nederlandse studie die hier wordt beschreven, werd het effect van excessief gebruik van triptanen of ergotamine op het risico op ischemische complicaties onderzocht. Door middel van het registratiesysteem van apothekers konden alle patiënten worden geïdentificeerd die meer dan 1 prescriptie van een triptaan of ergotamine hadden gekregen in de periode van 1990 tot en met 2002. Deze database geeft echter geen informatie over de indicatie van gebruik, dit betekent dat zowel migraine- als clusterhoofdpijnpatiënten werden geïncludeerd. De cases waren alle patiënten uit de studiebevolking die voor de eerste keer werden opgenomen met een primaire of secundaire diagnose die veroorzaakt of verergerd zou kunnen zijn door coronaire, perifere of cerebrale vasculaire bijwerkingen van triptanen of ergotamine. Dit betrof ischemische hartziekte, cerebrale ischemie, ziekte van Raynaud, niet-gespecificeerde perifere vasculaire ziekte, vasculaire insufficiëntie van de darmen of gangreen. Controles werden verzameld uit dezelfde studiebevolking als de cases, dus per-

sonen die triptanen of ergotamine voorgeschreven kregen in dezelfde periode, maar zonder ziekenhuisopname wegens een ischemische gebeurtenis. Bij de resultaten is het belangrijk om onderscheid te maken tussen triptaan- en ergotaminegebruikers. Excessief gebruik van triptanen zorgde niet voor een toegenomen risico op ischemische complicaties, ook niet bij die patiënten die cardiovasculaire medicatie gebruikten. Excessief gebruik van ergotamine zorgde wel voor een toegenomen risico op ischemische complicaties, in het bijzonder bij die patiënten die cardiovasculaire medicatie gebruikten. De auteurs concluderen dat triptanen niet het risico op ischemische complicaties verhogen terwijl ergotamine dit wel doet, vooral bij die personen die ook cardiovasculaire medicatie gebruiken.

Opmerkelijk is dat hoofdpijnpatiënten met cardiovasculaire medicatie triptanen en ergotamine gebruiken omdat deze medicatie gecontra-indiceerd is bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren. Hierbij moet opgemerkt worden dat er geen onderscheid is gemaakt tussen patiënten met een hoog en laag risico, waarschijnlijk betreft het patiënten met een laag risicoprofiel (OR was niet significant 2-keer verhoogd op het krijgen van ischemische complicaties ten opzichte van personen zonder cardiovasculaire medicatie). Een andere mogelijke verklaring is dat deze cardiovasculaire medicatie onder andere bètablokkers betreft die zijn voorgeschreven als migraineprofyaxe.

De vraag die overblijft is of er nu naar een verband tussen migraine en cardiovasculaire ziekten gekeken wordt of dat het gebruik van medicatie een rol speelt. Oftewel, is het zo dat hoe ernstiger de migraine hoe meer kans op cardiovasculaire ziekten (een direct oorzakelijk verband) of hoe ernstiger de migraine, hoe meer medicatie-gebruik en ten gevolge hiervan meer cardiovasculair risico. Het feit dat voor excessief triptaan-gebruik in deze studie geen relatie wordt gevonden maar voor excessief ergotaminegebruik wel, zou voor het laatste pleiten. Het verschil in risico op cardiovasculaire ziekten voor de verschillende types van migraine (met en zonder aura), zoals gevonden in de studie gepubliceerd in de *JAMA*, pleit echter meer voor een directe pathofysiologische relatie tussen migraine en cardiovasculaire ziekten.<sup>1</sup>

## Referenties

1. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283-91.

## Tijdstip waarop met de behandeling van de ziekte van Parkinson zou moeten worden begonnen: behoefte voor herbeschouwing?

**Bron:** Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: A need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006;59:559-62.

## Behandeling van de ziekte van Parkinson zou niet te snel moeten worden gestart

**Bron:** Aminoff MJ. Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006;59:562-4.

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

Beide artikelen verschenen aansluitend in hetzelfde nummer van *Annals of Neurology* en nemen een contrair standpunt in wat betreft het tijdstip waarop een behandeling van een patiënt met de ziekte van Parkinson zou moeten beginnen.

Schapira en Obeso stellen, dat dopamineondersteunende therapie moet worden gestart zodra de klinische diagnose idiopathische morbus Parkinson gesteld is. Aminoff daarentegen meent, dat dit pas moet gebeuren als de ziekte zover is voortgeschreden dat de klachten daartoe dwingen.

Schapira en Obeso wijzen op het volgende: de pre-symptomatische fase, de periode tussen het begin van de achteruitgang van het dopaminesysteem en het manifest worden van de ziekte, wordt geschat op 5-6 jaar. Het verlies van dopaminerg potentieel is het grootst tijdens de preklinische en vroegklinische fase. De mate van klinische achteruitgang in het eerste jaar van de ziekte is gemiddeld 8-10 punten op de UPDRS-schaal. Dit impliceert dat deze tijd ook de geschiktste is om te interveniëren bij een poging om het ziektebeloop in positieve zin te beïnvloeden. Daarnaast is het waarschijnlijk dat er in ieder geval op nigraal niveau compensatoire mechanismen door het ziekteproces in gang zijn gezet, die aanvankelijk de ziekte asymptomatisch laten verlopen, maar die uiteindelijk toch falen. Er zijn aanwijzingen dat deze compensatoire reacties op zich schadelijk kunnen zijn en het ziekteproces zouden kunnen versnellen.

Daarom suggereren Shapira en Obeso een vroege correctie van overmatige compensatoire mechanismen na te streven door het dopaminerge systeem in zijn functie te ondersteunen en zo lang en zoveel mogelijk de normale fysiologie van de basale ganglia te bevorderen. Deze auteurs wijzen erop, dat patiënten met effectieve behandeling vroeg in de ziekte (niet noodzakelijkerwijs levodopasubstitutie!) er klinisch beter aan toe zijn dan de met placebo behandelde. Aminoff wijst uiteraard uitvoerig op de nadelen, die behandeling noodgedwongen met zich meebrengt en zeker vroege behandeling. Behandeling beschouwt hij als puur symptomatisch. Er zijn nogal wat ongewenste werkingen te vermelden bij de diverse strategieën. Naast de onmiddellijk optredende, zoals gastro-intestinale klachten, sedatie, cognitieve beïnvloeding et cetera, zijn er ook de gevreesde effecten op lange termijn, met name het optreden van de motorische complicaties in de vorm van 'on/off' fenomenen en dyskinesieën. De laatste treden vooral op bij vroege en hoge doseringen levodopa (na 5 jaar bij 40% van de patiënten). Ook zou voor een aantal patiënten een vroege behandeling grote financiële consequenties met zich meebrengen indien zij de behandeling zelf moeten betalen. Dit is vooral van belang voor landen zoals de VS.

#### Commentaar:

Interessant is dat in beide artikelen de bevindingen van 3 grote studies worden aangehaald om het respectievelijke standpunt te verdedigen. Het gaat om de DATATOP- (onder ander selegiline versus levodopa), ELLDOPA- (levodopa versus placebo) en de TEMPO-studie (rasagiline versus placebo). In deze studies wordt het ziektebeloop gedocumenteerd voor een periode van 6-9 maanden. Een centrale vraag in deze studies is of met de thans beschikbare middelen enige neuroprotectie kan worden gemeten, hetzij met klinische methoden hetzij met radio-tracerimagingmethoden.

Neuroprotectie betekent tot heden in de praktijk de mogelijkheid om de ziekteprogressie eventueel door bepaalde strategieën te vertragen. Iedereen is het erover eens, dat er nog geen middelen bestaan die intrinsiek effectieve protectie in de zin van stopzetten van het pathologische proces bewerkstelligen. Een belangrijke moeilijkheid bij de bestudering van deze kwestie bij langzaam progressieve hersendegeneratieve aandoeningen is de lange tijdsduur, die een vervolgstudie in feite moet bezitten. Indien een positief verschil tussen patiëntengroepen moet worden aangetoond, is een studieduur van meerdere jaren nodig met deelname van grote groepen patiënten. Zeker als

de onderzochte middelen enerzijds een bekende symptomatische werking hebben naast de veronderstelde specifieke protectieve, zoals het geval was bij de bovengenoemde studies.

Naast die 3 studies zijn er ook enkele andere bekende studies uitgevoerd waarbij dopamine-agonisten centraal stonden: REALPET (ropinirol), CALM-PD-studie (pramipexol) en PELMOPET (pergolide). Deze laatste 3 maakten ook gebruik van de metingen over de tijd van de striatale dopaminerge functie met PET- en SPECT-scans. Verder zijn er ook nog enige studies geweest, die niet-symptomatisch actieve stoffen bestudeerden: riluzol (glutamaatantagonist) en neurotrofe factoren studies. Deze laatste studies toonden geen enkel effect op ziekteprogressie aan. Alle genoemde studies zijn van een dergelijke omvang, dat zij bijna alleen door grote farmaceutische industrieën kunnen worden gefinancierd en het is duidelijk, dat dit naast voordelen ook beperkingen oplevert. Alleen het middel van de desbetreffende firma wordt in een dergelijk onderzoek betrokken zonder de mogelijkheid van vergelijking met middelen van andere firma's. Ook de neiging om de resultaten - als er ergens een positief fenomeen vast te stellen was - uit te vergroten zonder dat dit voor de praktijk van patiëntenbehandeling enige werkelijke consequentie heeft, is aanzienlijk. Een voorbeeld van deze problematiek zijn de dopamine-agonist trials.

De REALPET en CALM-PD-studie claimen protectie van de desbetreffende agonisten op basis van minder sterke achteruitgang van striatale dopaminerge activiteit in vergelijking met levodopasubstitutie, terwijl PELMOPET dat niet aantoonde. Juist bij vergelijking van deze 3 studies blijkt, dat alle 3 patiëntengroepen die een dopamineagonist kregen, bijna dezelfde achteruitgang in striatale dopaminerge activiteit toonden. Het verschil zit hem alleen in de met levodopa behandelde. De 3 groepen patiënten, die met levodopa waren behandeld, reageren verschillend in deze 3 studies. De uitspraken van deze studies zouden dus niet zozeer over de dopamineagonisten moeten gaan, maar eerder over levodopa. In ieder geval waren de levodopa behandelde in alle 3 studies aan het einde er klinisch beter aan toe. De ELLDOPA-studie vult de bevindingen goed aan: levodopa in 3 doseringen versnelt het ziekteproces niet in vergelijking met placebobehandeling. In tegendeel de laatste groep patiënten gaat relatief sneller achteruit. Daarentegen lijkt het erop, dat de SPECT-tracerscans bij deze patiënten een ver-

