

Het beloop van ‘relapsing-remitting’ multiple sclerose onder behandeling met interferon- β

Bron: *Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2007;61:300-6.*

Door: *dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog/epidemioloog, Amsterdam*

Doel: Het onderzoeken van de invloed van interferon- β (IFN β) op de ziekteprogressie bij patiënten met ‘relapsing-remitting’ multiple sclerose (RRMS). **Methoden:** Een cohort van 1.504 patiënten met RRMS (1.103 behandeld met IFN β en 401 onbehandelden) werd gevolgd voor een periode tot 7 jaar. Het verschil tussen de 2 groepen voor 3 verschillende klinische uitkomsten (secundaire progressie [SP] en irreversibele ‘expanded disability status scale’ [EDSS]-scores van 4 en 6) werd berekend door middel van ‘Cox proportional hazard’ regressie gecorrigeerd voor een ‘propensity score’. De tijd vanaf het eerste bezoek en vanaf de geboorte werd gebruikt als overlevingsduurmaten.

Resultaten: Vergeleken met de onbehandelde groep liet de groep behandeld met IFN β een hoog significante reductie zien in de SP-incidentie (‘hazard ratio’; HR 0,38; 95% BI 0,24-0,58 voor de tijd vanaf het eerste bezoek; HR 0,36; 95% BI 0,23-0,56 voor de tijd vanaf de geboorte; $p < 0,0001$), EDSS-score 4 (HR 0,70; 95% BI 0,53-0,94 voor de tijd vanaf het eerste bezoek; HR 0,69; 95% BI 0,52-0,93 voor tijd vanaf de geboorte; $p < 0,02$) en EDSS-score 6 (HR 0,60; 95% BI 0,38-0,95 voor de tijd vanaf het eerste bezoek; HR 0,54; 95% BI 0,34-0,86 voor de tijd vanaf de geboorte; $p \leq 0,03$). SP-incidentie en EDSS-scores 4 en 6 werden bereikt met een significant uitstel, geschat aan de hand van de tijd vanaf het eerste bezoek (3,8, 1,7 en 2,2 jaar) en de tijd vanaf de geboorte (8,7, 4,6 en 11,7 jaar) ten gunste van de behandelde patiënten. De sensitiviteitsanalyse bevestigde de bevindingen. **Interpretatie:** IFN β vertraagt de progressie bij RRMS-patiënten.

Commentaar:

Gerandomiseerde (placebo) gecontroleerde studies (RCT's) vormen de gouden standaard bij de evaluatie van het effect van een therapie. In RCT's

wordt de behandeling ‘random’ toegewezen, waardoor er vanuit gegaan wordt dat de groepen vergelijkbaar zijn voor alle bekende en onbekende kenmerken, behalve de toegewezen behandeling. Verschillen tussen de groepen gedurende de follow-up worden dan toegeschreven aan die behandeling. Soms zijn RCT's, om uiteenlopende redenen, echter niet haalbaar. In die gevallen kan men kijken naar de effecten van een therapie in observationele studies, waarbij men zich echter goed moet realiseren dat de groepen vaak sterk kunnen verschillen bij aanvang, zodat het effect van de behandeling door deze bias, niet simpelweg uit de verschillen gedurende de follow-up kan worden afgelezen.

Een van de vragen die lastig met RCT's te beantwoorden is, is de nog steeds levende vraag naar de effecten van IFN β bij RRMS op de lange termijn. De uitgevoerde RCT's betreffende het effect van IFN β bij RRMS hadden namelijk allemaal een relatief korte follow-up. Een ultieme aanpak zou een placebogecontroleerde RCT met een lange follow-up zijn, maar de uitvoerbaarheid van een dergelijk onderzoek is twijfelachtig, nog los van de vraag in hoeverre een dergelijk onderzoek ethisch verantwoord zou worden geacht.

Een voordeel van observationele studies is dat er vaak sprake is van grote cohorten, zoals ook in de studie van Trojano et al. Daarnaast komen de gegevens uit de dagelijkse praktijk in tegenstelling tot de strak georganiseerde opzet van de meeste RCT's. Van cruciaal belang is echter dat in de analyse van dergelijke studies een adequate methode gebruikt wordt om te corrigeren voor de genoemde bias. Een van de methoden is de hier toegepaste ‘propensity score’ (PS)-methode.

De PS wordt geschat aan de hand van alle bekende en relevant geachte karakteristieken voor aanvang van de behandeling. De PS is de conditionele kans om toegewezen te worden aan een bepaalde behandelingsgroep, gegeven de geobserveerde karakteristieken. De PS wordt geschat uit de genoemde karakteristieken door middel van regressieanalyse. De PS-methode wordt al breed toegepast binnen de sociale wetenschappen en economie, maar ook binnen de geneeskunde. De methode wordt ook geadviseerd door de Amerikaanse FDA om problemen met bias in behandelingsstudies te reduceren. Een beperking -die overigens inherent is aan elke methode- is dat alleen de gemeten variabelen in de PS betrokken kunnen worden en zogenaamde ‘verborgen bias’ niet geëlimineerd kan worden.

De studie van Trojano et al. demonstreert de PS-methode bij MS. Een beperking is natuurlijk de genoemde verborgen bias. Zo werden er geen resultaten van MRI's betrokken bij de berekening van de PS. Het is niet denkbeeldig dat deze resultaten betrokken werden bij de beslissing om al dan niet te starten met therapie en tegelijkertijd ook samenhangen met de prognose. Dat verborgen bias invloed kan hebben, wordt ook geïllustreerd aan de hand van een sensitiviteitsanalyse. Dit neemt niet weg dat de studie van Trojano et al. een waardevolle bijdrage levert aan de discussie over de langetermijneffecten van IFN β bij RRMS. Bij zorgvuldige analyse kunnen adequaat uitgevoerde observationele studies van belang zijn bij de evaluatie van een therapie in de praktijk.

Idiopathische facialisparesis: 'to treat or not to treat'?

Bron: Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-607.

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

Achtergrond: Het gebruik van corticosteroiden en antivirale middelen voor de behandeling van de acute fase van idiopathische facialisparesis is wijd verspreid. De effectiviteit van deze behandelingen is echter onzeker.

Methoden: De auteurs voerden een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, 'factorial design' studie uit bij patiënten met een idiopathische facialisparesis die binnen 72 uur na het ontstaan van de symptomen werden gerekruteerd. De patiënten werden gerandomiseerd voor een 10 dagen durende behandeling met prednisolon, aciclovir, beide middelen, of placebo. De primaire uitkomstmaat was het herstel van de gezichtsfunctie. Deze werd gemeten met de schaal van House-Brackmann. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere kwaliteit van leven, het aangezichtsuiserlijk en pijn.

Resultaten: Definitieve uitkomstmaten werden bepaald bij 496 van de 551 gerandomiseerde patiënten. Na 3 maanden was de gezichtsfunctie hersteld bij 83,0% van de patiënten uit de prednisolongroep vergeleken

met 63,6% van de patiënten die geen prednisolon ontvingen ($p < 0,001$), en bij 71,2% uit de aciclovir-groep vergeleken met 75,7% van de patiënten die geen aciclovir ontvingen ($p = 0,5$). Na 9 maanden was de gezichtsfunctie hersteld bij 94,4% uit de prednisolongroep, bij 81,6% van diegenen die geen prednisolon kregen ($p < 0,001$), bij 85,4% uit de aciclovir-groep en bij 90,8% van diegenen die geen aciclovir kregen ($p = 0,10$). Voor patiënten die met beide middelen werden behandeld, waren de percentages 79,7% na 3 maanden ($p < 0,001$) en 92,7% na 9 maanden ($p < 0,001$). Er waren geen klinisch significante verschillen tussen de behandelingsgroepen in secundaire uitkomstmaten. In geen van de groepen waren ernstige bijwerkingen.

Conclusies: Bij patiënten met een idiopathische facialisparesis verbetert vroege behandeling met prednisolon significant de kans op complete remissie na 3 en 9 maanden. Er is geen bewijs voor een voordeel van aciclovir alleen of in combinatie met prednisolon.

Commentaar:

De idiopathische facialisparesis komt veel voor met een geschatte incidentie van 20-30 nieuwe gevallen per 100.000 per jaar. Het natuurlijk beloop is gunstig; het grootste deel van de patiënten herstelt (vrijwel) restloos, ongeveer 20% houdt restverschijnselen. Dit wordt bevestigd in deze studie waarin 85% van de patiënten die alleen placebo kregen restloos hersteld was na 9 maanden. Dit gunstige natuurlijke beloop houdt per definitie in dat er een groot deel van de patiënten onnodig behandeld zal worden. De vraag of het toch gerechtvaardigd is om een grote groep patiënten 'onnodig' te behandelen hangt dan af van de ernst van de restverschijnselen, de grootte van het effect en de kans op bijwerkingen.

Van de patiënten die niet compleet herstellen, ontwikkelt een aanzienlijk deel late verschijnselen, zoals hyperacusis, synkinesieën, en smaakverlies. Het voorkomen van deze vaak behoorlijk invaliderende verschijnselen is wel wat waard.

Prednisolon 50 mg/dag, verdeeld over 2 doses verhoogde de kans in deze studie om restloos hersteld te zijn na 9 maanden van 82 naar 94%. Dit komt neer op een absoluut risicoverschil van 12% en een 'number needed to treat' van 8. Met andere woorden: er moeten 8 patiënten behandeld worden met prednisolon om bij 1 extra patiënt een compleet herstel van de facialisfunctie te krijgen. Wanneer de placebogroep vergeleken wordt met alleen prednisolon is de 'number needed to treat' 9. De bij-

werkingen van een tiendaagse kuur met 50 mg prednisolon zijn naar verwachting minimaal en dat werd ook bevestigd in deze studie.

De behandeling met aciclovir was niet effectiever dan de behandeling met placebo en hiervoor lijkt dus geen plaats. Of de discussie met betrekking tot de antivirale therapie nu gesloten is, blijft de vraag: de dosering aciclovir in de studie was lager dan gebruikelijk en er wordt gezegd dat idiopathische facialisparesis beter met valaciclovir behandeld kan worden vanwege een betere resorptie en omzetting in een actieve metaboliet.

Concluderend kan gesteld worden dat het behandelen met een korte kuur prednisolon de reeds grote kans op herstel in absolute zin met ongeveer 12% verhoogd. Gezien de kans op invaliderende late verschijnselen en het ontbreken van ernstige bijwerkingen denk ik dat er veel voor te zeggen valt patiënten deze therapie aan te bieden, mits er geen contra-indicaties zijn.

Wernicke-encefalopathie: nieuwe inzichten en behandeling

Bron: Sechi G, Serra A. *Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol* 2007;6:442-55.

Door: dhr. dr. L.J. Vanopdenbosch, neuroloog, Brugge, België

Wernicke-encefalopathie is een acuut neuropsychiatrisch syndroom dat wordt veroorzaakt door een thiaminedeficiëntie en is geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. Uit obductiegebaseerde studies blijkt dat de ziekte nog steeds sterk ondergediagnosticeerd is, zowel bij volwassenen als bij kinderen.

In dit review geven de auteurs een update van de factoren en klinische achtergronden die predisponeren voor wernicke-encefalopathie en worden de recentste inzichten bediscussieerd met betrekking tot epidemiologie, pathofysiologie, genetica, diagnose, en behandeling. Om het diagnosticeren te vergemakkelijken, werden de gebruikelijke en uitzonderlijke symptomen bij presentatie en de symptomen van de late fase geclassificeerd. De nadruk werd gelegd op de optimale dosering parenterale thiamine die nodig is voor de profylaxe en behandeling van wernicke-encefalopathie en voor het voorkomen van het korsakovsyndroom dat geassocieerd is met alcoholmisbruik. Een systematische aanpak zorgt er voor dat patiënten snel worden gediagnosticeerd en een juiste behandeling ontvangen.

Commentaar:

In dit uitstekende overzichtsartikel beschrijven de auteurs helder nieuwe inzichten in de pathofysiologie van wernicke-encefalopathie, de klinische en beeldvormingbevindingen, en de behandeling. Vooral dit laatste is belangrijk omdat de aanbevolen dosis thiamine aanzienlijk hoger is dan wat wij voordien adviseerden. De aanbeveling is om bij een klinische diagnose van wernicke-encefalopathie, 3-5 dagen 500 mg thiamine 3 dd parenteraal toe te dienen, hierna 3 dagen 250 mg 3 dd parenteraal. De auteurs wijzen ook op de toename van voedingsdeficiënties na obesitasheelkunde, die minder typische klinische beelden geven.