

Journal Scan

Homocysteïne en cognitieve functie bij ouderen: de Rotterdam Scan Studie

Bron: Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, et al; Rotterdam Scan Study. Homocysteïne and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59:1375-80.

Door: Prof. Dr. Ph. Scheltens, neuroloog, VU medisch centrum.

Achtergrond: Een verhoogde totale homocysteïne (tHcy) concentratie in het plasma wordt geassocieerd met de ziekte van Alzheimer (AD) en vasculaire dementie. De relatie tussen een verhoogde tHcy-plasmaconcentratie en de cognitieve prestatie van niet-demente ouderen is echter niet bekend.

In deze studie is de relatie tussen tHcy en cognitieve prestatie bestudeerd in een populatie ouderen. Verder is bepaald of deze relatie wordt gemedieerd door structurele veranderingen op de MRI-scan van de hersenen.

Methode: De Rotterdam Scan Studie is een studie gebaseerd op een populatie van 1.077 niet-demente ouderen. De cognitieve prestatie werd bepaald en samengestelde scores werden afgeleid voor psychomotorische snelheid, geheugenfunctie en globale cognitieve prestatie. De aanwezigheid van cerebrale infarcten, laesies in de witte stof en globale hersenatrofie werd bepaald aan de hand van de MRI-scan. Het verband tussen de tHcy-waarde en neuropsychologische testcores, werd onderzocht met behulp van een meervoudige regressieanalyse.

Resultaten: De gemiddelde tHcy-waarde was 11,5 $\mu\text{mol/l}$ (standaarddeviatie 4,1). Een toename in tHcy-waarden was geassocieerd met verlaagde scores voor psychomotorische snelheid, geheugenfunctie en globale cognitieve prestatie. Dit werd vooral veroorzaakt door de tHcy-waarden in het bovenste vijfde deel ($>14 \mu\text{mol/l}$). De verschillen tussen de testcores van deelnemers in het bovenste vijfde deel gecorrigeerd voor de lagere scores waren -0,26 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -0,37; -0,14) voor psychomotorische snelheid, -0,13 (95% BI: -0,27; 0,01) voor geheugenfunctie en -0,20 (95% BI: -0,30; -0,11) voor globale cognitieve prestatie. Deze associaties waren onafhankelijk van de waargenomen structurele veranderingen op de MRI-scan.

Conclusies: De auteurs concluderen dat verhoogde tHcy-waarden zijn gerelateerd aan een verminderde cognitieve prestatie bij niet-demente ouderen. De relatie was het meest uitgesproken voor psychomotorische snelheid en deze relatie was onafhankelijk van structurele veranderingen in de hersenen op de MRI-scan.

Commentaar:

Het is bekend dat een verhoogde plasma homocysteïne concentratie een verhoogd risico op de ziekte van Alzheimer inhoudt en dat in gezonde oudere populaties er een verband is met verminderde cognitieve prestaties. Het mechanisme via welk dit verhoogde risico tot stand komt, is niet goed bekend, maar verloopt wellicht via een vasculaire compromittering, bijvoorbeeld in de witte stof. De studie van Prins *et al*, uitgevoerd in de Rotterdam Scan Studie, bevestigt de eerdere waarnemingen, maar toont geen intermedieërende rol voor infarcten of wittestofafwijkingen op de MRI-scan, terwijl een eerdere studie in dit cohort wel een verband liet zien tussen verhoogd homocysteïne en stille infarcten op de MRI-scan. Op grond van deze gegevens stellen de onderzoekers dat hoge homocysteïne waarden een direct dan wel via het a- β peptide, neurotoxisch effect kunnen hebben.

Een gerandomiseerde, vergelijkende studie naar interferon bèta-1a, behandelingsregimes bij MS: de EVIDENCE-studie

Bron: Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.

Door: Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.

Interferon- β (IFN- β) reduceert aanvallen en MRI-activiteit bij 'relapsing-remitting' multiple sclerose (RRMS), met variabele resultaten op arbeidsongeschiktheid. Het meest effectieve dosisregime blijft controversieel.

In de hier beschreven gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrum studie werden de effectiviteit en veiligheid vergeleken van IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g subcutaan (sc) 3 maal per week en IFN- β -1a (Avonex[®]) 30 μ g intramusculair (im) 1 maal per week, bij 677 patiënten met RRMS. Onderzoekers, die niet op de hoogte waren van het onderzoek, verrichten de neurologische en MRI-evaluaties. Het primaire eindpunt van de studie was het aantal patiënten dat geen aanvallen had gekregen na 24 weken; het voornaamste MRI-eindpunt was het aantal actieve laesies per patiënt, per scan bij 24 weken.

Na 24 weken was 74,9% (254 van de 339 patiënten) van de patiënten die IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g 3 maal per week gekregen hadden vrij van aanvallen, in vergelijking tot 63,3% (214 van de 338 patiënten) van de patiënten die wekelijks IFN- β -1a (Avonex[®]) 30 μ g gekregen hadden. De odds ratio voor het uitblijven van aanvallen was 1,9 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,3-2,6; $p = 0,0005$) bij 24 weken en 1,5 (95% BI: 1,1-2,1; $p = 0,009$) bij 48 weken, ten gunste van IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g 3 maal per week. Patiënten die IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g 3 maal per week gekregen hadden, hadden minder actieve MRI-laesies ($p < 0,002$ op 24 en 48 weken) in vergelijking tot de patiënten die wekelijks IFN- β -1a (Avonex[®]) 30 μ g gekregen hadden. Reacties bij de injectieplek waren meer frequent aanwezig bij IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g 3 maal per week (83% versus 28%, $p < 0,001$), evenals niet-symptomatische leverenzymafwijkingen (18% versus 9%, $p = 0,002$) en een veranderd aantal leukocyten (11% versus 5%, $p = 0,003$), dan bij de wekelijkse dosis van IFN- β -1a (Avonex[®]) 30 μ g. Neutraliserende antilichamen werden aangetoond bij 25% van de patiënten die IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g 3 maal per week kregen en 2% bij patiënten die wekelijks IFN- β -1a (Avonex[®]) 30 μ g kregen. Geconcludeerd werd dat IFN- β -1a (Rebif[®]) 44 μ g subcutaan 3 maal per week effectiever was dan wekelijks IFN- β -1a (Avonex[®]) μ g intramusculair voor alle primaire and secundaire gemeten bevindingen na 24 en 48 weken van behandeling.

Commentaar:

De EVIDENCE-studie is een niet-geblindeerde, gerandomiseerde studie waarbij er een vergelijking wordt gemaakt tussen IFN- β -1a (Rebif[®]) 3 maal per week 44 μ g sc en IFN- β -1a (Avonex[®]) 1 maal per week 30 μ g im. Het aangetoonde verschil in effectiviteit lijkt in het voordeel van Rebif[®] uit te vallen. De bijwerkingen treden

minder op bij Avonex[®]. De studieduur van 24 en 48 weken is gezien het spontane beloop van multiple sclerose veel te kort. Na 48 weken wordt het verschil tussen Rebif[®] en Avonex[®] minder evident. De waarde van de studieresultaten is op z'n minst twijfelachtig te noemen.

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, dosis-vergelijkende studie naar wekelijkse interferon β -1a bij relapsing MS

Bron: *Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. Neurology 2002; 59:1507-17.*

Door: *Dr. E.A.C.M. Sanders, neuroloog, Amphia Ziekenhuis locatie Molengracht, Breda.*

Interferon β -1a (IFN- β -1a; Avonex[®]) is doeltreffend bij de behandeling van relapsing multiple sclerose (MS). Echter, de optimale dosis van IFN- β -1a is niet bekend.

In deze studie wordt de effectiviteit van IFN- β -1a 60 μ g intramusculair (im) 1 maal per week toegediend, vergeleken met de effectiviteit van IFN- β -1a 30 μ g im 1 maal per week toegediend in het reduceren van de mate van achteruitgang.

In een dubbelblinde, parallelgroep, dosisvergelijkende studie werden 802 patiënten met relapsing MS van 38 centra in Europa gerandomiseerd over wekelijkse behandeling met IFN- β -1a 30 μ g ($n = 402$) of 60 μ g ($n = 400$) im voor ≥ 36 maanden. Het primaire eindpunt van de studie was de mate van achteruitgang, gedefinieerd als de tijd tot een blijvende toename van $\geq 1,0$ punt op de 'expanded disability status scale' (EDSS), aanhoudend voor tenminste 6 maanden. Additionele eindpunten waren aanvallen, MRI, veiligheid, immunogeniteit en subgroep analyse van de mate van achtergang.

Beide groepen vertoonden dezelfde waarden voor de mate van achteruitgang (hazard ratio, 0,96; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,77-1,20; $p = 0,73$). Het deel van achteruitgaande patiënten in beide groepen op 36 maanden, bepaald aan de hand van Kaplan-Meier vergelijkingen, was 37%. Er werd geen dosiseffect gemeten bij één van de secundaire klinische parameters. Alleen na MRI-meting op 1 tijdstip, vertoonde het aantal nieuwe of vergrote

T2-laesies op 36 maanden in vergelijking tot 24 maanden een afwijking ten gunste van de 60 μ g dosis. Beide doses werden goed verdragen. Er was echter een licht toegenomen incidentie van griepachtige symptomen en spierzwakte in de 60 μ g groep. De incidentie van neutraliserende antilichamen (titers ≥ 20) was 2,3% in de 30 μ g groep en 5,8% in de 60 μ g groep.

De auteurs concludeerden dat er geen verschil was tussen de IFN- β -1a 30 μ g en 60 μ g im behandeling bij de klinische bevindingen en MRI-metingen.

Commentaar:

IFN- β -1a; Avonex[®] im toegediend heeft het grote voordeel dat er maar 1 maal per week hoeft te worden geprikt. Bij de dosisvergelijkingsstudie is vastgehouden aan de 1 maal per week 30 of 60 μ g im toediening. Wellicht heeft deze toedieningswijze bij 30 μ g al een plafond bereikt in effectiviteit. De vraag is gerechtvaardigd of 2 maal 30 μ g im verspreid over de week eenzelfde effectiviteit toont als 1 maal per week 60 μ g im.

Doeltreffendheid van een profylactische therapie met antibiotica bij spinale chirurgie: een meta-analyse

Bron: *Barker FG 2nd. Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: a meta-analysis. Neurosurgery 2002;51:391-400; discussion 400-1.*

Door: *Prof. Dr. W.P. Vandertop, neurochirurg, VU medisch centrum, Amsterdam.*

In de praktijk is er een behoorlijke variatie in het gebruik van antibiotica profylaxe bij spinale operaties. Tot op heden zijn er geen individuele studies geweest die een significant voordeel van antibiotica profylaxe bij spinale chirurgie hebben aangetoond.

In deze studie is systematisch gezocht naar gerandomiseerde, prospectieve studies waarin profylactische therapie met antibiotica werd onderzocht in spinale chirurgie, algemene neurochirurgie en orthopedische chirurgie. De voordelen van profylactische antibioticabehandeling werden door middel van 'random-effects meta-analyse' en 'Bayesiaanse meta-regressies' geanalyseerd.

Zes prospectieve gerandomiseerde studies of studie subgroepen met in totaal 843 patiënten werden geïdentificeerd. Het betrof één studie met spinale

chirurgie, vier algemene neurochirurgische studies en één studie met orthopedische chirurgie. Geen enkele individuele studie liet een statistisch significant effect zien van antibiotica profylaxe bij patiënten die een spinale chirurgische behandeling ondergingen. Het gezamenlijke infectiepercentage was 2,2% na behandeling met antibiotica (10 op 451 patiënten) en 5,9% zonder behandeling (23 op 392 patiënten). De spreiding van de individuele infectiepercentages varieerde van 1,2 tot 8,5%. De samengevoegde odds ratio (OR) was 0,37 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,17-0,78) in het voordeel van de behandeling met antibiotica ($p < 0,01$). 'Bayesiaanse meta-regressies' werd gebruikt om na te gaan of behandeling met antibiotica minder effectief was wanneer het uitgangsinfectiepercentage laag was en om na te gaan of een optimaal schema van antibioticabehandeling kon worden geïdentificeerd. Het effect van een profylactische antibioticabehandeling was niet statistisch significant meer verschillend in studies met een laag infectiepercentage voor de behandeling, in studies waarbij naast antibiotica met een Gram-positief spectrum additioneel antibiotica met een Gram-negatief spectrum werden toegediend of in studies waarin de antibiotica in meerdere doses ten opzichte van een enkele dosis werden toegediend.

Geconcludeerd werd dat profylactische behandeling met antibiotica bij spinale chirurgie nuttig is, zelfs als het infectiepercentage zonder profylactische behandeling met antibiotica laag is.

Commentaar

Postoperatieve infecties na spinale chirurgie zijn weliswaar niet frequent, maar leiden toch tot een aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. Het is opmerkelijk dat er nog steeds geen consensus bestaat over het wel of niet toedienen van profylactische antibiotica.

Hoewel op deze meta-analyse wel het een en ander is aan te merken, zoals ontbrekende informatie over bijvoorbeeld eventuele taalrestricties bij het zoeken naar gerandomiseerde studies en het ontbreken van 2 onafhankelijke beoordelaars voor het wel of niet includeren van een studie, waardoor een selectiebias niet is uitgesloten, lijkt de conclusie toch wel gerechtvaardigd dat het verstandig is om bij alle spinale ingrepen antibioticaprofylaxe toe te dienen, zelfs als het infectiepercentage van een individuele chirurg of kliniek zonder profylaxe al laag is.