

Diagnose en behandeling van dementie met 'Lewy bodies': derde rapport van het DLB Consortium

Bron: McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-72. (see for the members of the Consortium www.neurology.org in appendix E-1)*

Door: Prof. dr. K.L. Leenders, neuroloog, Groningen.

Het consortium dat zich over de dementie met 'Lewy bodies' ('dementia with Lewy Bodies': DLB) heeft gebogen, heeft de criteria voor de klinische en pathologische diagnose van DLB herzien. Nieuwe informatie over de essentiële klinische kenmerken is toegevoegd en er worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van verbeterde diagnostische methoden. REM-gerelateerde slaapstoornissen, uitgesproken gevoeligheid voor neuroleptica en verminderde striatale dopaminetransportactiviteit bij functionele neuroimaging krijgen een grotere diagnostische betekenis en zijn suggestief voor DLB. De 1-jaarsregel die een onderscheid maakt tussen DLB enerzijds en de ziekte van Parkinson met dementie (PDD) anderzijds is in een klinische setting soms moeilijk toe te passen en in die gevallen dient de term die het meest van toepassing lijkt bij elke individuele patiënt te worden gebruikt. Algemener formuleringen zoals 'Lewy body (LB) disease' bieden vaak uitkomst. De auteurs stellen een nieuw schema voor de pathologische beoordeling van LB's en Lewy-neuriten (LN's) voor, waarbij gebruik wordt gemaakt van immunohistochemie met α -synucleïne en een semikwantitatieve gradering van de laesiedichtheid. Hierbij is het patroon van regionale verdeling belangrijker dan het totale aantal LB's. De nieuwe criteria houden rekening met zowel Lewy- als alzheimergerelateerde pathologie voor het vaststellen van de kans dat deze met het klinische DLB-syndroom geassocieerd zijn.

Tot slot suggereren de auteurs maatregelen ter behandeling van de patiënt, inclusief de noodzaak van een correcte diagnose, de benadering van het probleem door middel van doelsymptomen en het gebruik van geschikte uitkomstmaten. Er is beperkt bewijs betreffende de effectiviteit van specifieke interventies maar de beschikbare gegevens suggereren een slechts partiële respons op motore symptomen door levodopa,

ernstige gevoeligheid voor typische en atypische antipsychotica bij ongeveer 50% van de patiënten en verbeteringen van aandacht, visuele hallucinaties en slaapstoornissen door cholinesteraseremmers.

Commentaar:

Deze publicatie stelt opnieuw een aantal problemen aan de orde rondom diagnose en behandeling van DLB. Het probleem is welbekend: het zogenaamde typische klinische vignet dat bij DLB hoort, komt weliswaar voor, maar relatief weinig en de varianten zijn talloos. Zowel op klinisch als op pathologisch-anatomisch vlak is de overlap met andere ziektebeelden, met name met de dementie die geassocieerd is met de ziekte van Parkinson (ZvP), zeer groot. De vraag is toch nog steeds of het wel zin heeft om te proberen in voorkomende gevallen hoe dan ook de diagnose DLB te willen stellen. De auteurs menen uiteraard van wel, maar echt goede redenen, behalve misschien researchgebaseerde vragen, worden niet duidelijk. De 1-jaarsregel is impliciet al onbetrouwbaar: er mag bij een DLB-patiënt niet langer dan één jaar tussen het ontstaan van dementie en parkinsonisme zijn. Inderdaad is het zo, dat dementie bij de ZvP doorgaans pas na een behoorlijk aantal jaren ontstaat, maar dan zijn de klinische verschijnselen vaak sterk lijkend op die van DLB: hallucinaties, REM-gerelateerde slaapstoornissen en gevoeligheid voor neuroleptica en fluctuaties et cetera. De behandeling van beide condities scheelt ook niet veel: hallucinaties en dergelijke kunnen bij gevorderde parkinsonistische patiënten ook redelijk met cholinesteraseremmende middelen beïnvloed worden, al of niet in combinatie met bijvoorbeeld clozapine. Worden de klinische vignetten dan niet uitsluitend bepaald door de relatieve balans over de tijd van enerzijds regionale cerebrale parkinsonistische (LB's) pathologie en anderzijds alzheimerachtige (neurofibrillaire tangles) pathologie? De moeilijke discussie van de auteurs betreffende de cerebrale pathologie toont ruimschoots aan hoe gecompliceerd alleen al de pathologische veranderingen in aard, verdeling en intensiteit zijn. Helaas lijkt het zo te zijn, dat - indien de betroffenen lang genoeg leven - alle patiënten in deze categorie van langzaam chronisch progressieve neurodegeneratieve hersenaandoeningen op elkaar lijken in het verval van motorische en cognitieve hersenfuncties.

In de praktijk zal de differentiatie met de ziekte van Alzheimer doorgaans geen groot probleem vormen, ofschoon een enkele keer ook hier het onderscheid in het begin van het lijden moeilijk kan zijn. In dat

geval kan in vivo biochemische neuro-imaging via radiotracers inderdaad duidelijkheid verschaffen. Interessant is het voorstel om aan de hand van de verdeling van postmortaal cerebraal LB- en Alzheimerpathologie, gebaseerd op moderne immunohistochemische methoden, de kans op een premortaal klinisch DLB in te schatten. Of een dergelijk project in de toekomst helderheid zal verschaffen over het bestaan van een karakteristieke relatie tussen klinisch DLB en hersenpathologie valt nog te bezien. Voor de algemene praktijk heeft dit voorlopig geen betekenis.

Het advies om de patiënten uit deze categorie van ernstige aandoeningen, proberen te behandelen op basis van afzonderlijke doelsymptomen, bijvoorbeeld depressie, hallucinaties, slaapstoornissen, rigiditeit et cetera is juist, maar is niet nieuw en lijkt ook de mening te ondersteunen, dat een specifiek diagnostisch label bij de meeste patiënten weinig toegevoegde waarde heeft.

Nieuwe demyeliniserende laesies die geïnduceerd zijn door infliximab, bij twee patiënten met reumatoïde artritis

Bron: Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, Kurihara K, Ito K. *New-onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients.* *Clin Rheumatol* 2005;23:1-5.

Door: Dr. B.M.J. Uitdehaag, neuroloog, Amsterdam.

Behandelingen die zich richten op het remmen van 'tumor necrosis factor' (TNF), een pro-inflammatoir cytokine waarvan gedacht wordt dat het een rol speelt bij auto-immuunziekten, zijn effectief bij reumatoïde artritis (RA) en de ziekte van Crohn. Wij berichten twee patiënten bij wie zich meerdere nieuwe demyeliniserende laesies in het centrale zenuwstelsel ontwikkelden tijdens de behandeling met infliximab voor actieve RA. De neurologische symptomen en het aantal met gadolinium aankleurende laesies op de MRI verdwenen geleidelijk tijdens de behandeling met steroïden.

Commentaar:

Het zou een vergissing zijn om te denken dat er in het tijdperk van 'evidence based medicine' geen plaats meer zou zijn voor casestudy's. Er is niet alleen

plaats voor dit soort publicaties, men kan er soms ook veel van leren wat van betekenis kan zijn voor het klinisch handelen. Deze publicatie in een reumatologisch tijdschrift is ook voor neurologen van belang.

Bij twee patiënten met een ernstige vorm van RA ontstonden tijdens behandeling met infliximab neurologische klachten en afwijkingen op een MRI van het centrale zenuwstelsel (CZS) die kenmerken vertoonden van een demyeliniserende aandoening. Infliximab remt TNF α , een pro-inflammatoir cytokine dat bij een aantal auto-immuunaandoeningen (bijvoorbeeld RA en de ziekte van Crohn) een ongunstige rol wordt toegedicht. Vandaar dat middelen die gericht zijn tegen TNF α snel terrein winnen bij de behandeling van deze aandoeningen. Aanvankelijk werd gedacht dat deze groep van middelen ook gunstig zou kunnen zijn voor de behandeling van multipale sclerose (MS), maar dat bleek niet het geval te zijn. Integendeel, een anti-TNF α -therapie gaf een toename van de ziekteactiviteit te zien.¹ Dat laatste was overigens een paar jaar eerder ook al gepubliceerd in een casestudy van twee patiënten!²

Recentelijk zijn er publicaties verschenen waarin melding wordt gemaakt van meerdere patiënten bij wie zich een neurologisch syndroom, vermoedelijk veroorzaakt door een demyeliniserend proces in het CZS, openbaarde tijdens behandeling met anti-TNF α -therapie (etanercept en infliximab).^{3,4}

Wat zijn nu de klinische implicaties van deze bevindingen? Enerzijds moet dit leiden tot een alertheid bij artsen die te maken krijgen met neurologische klachten bij patiënten die behandeld worden met anti-TNF α -therapie. Indien de symptomatologie wijst op een probleem in het CZS, moet een demyeliniserend proces hoog in de differentiaaldiagnose worden opgenomen en daarop gericht beeldvormend onderzoek plaatsvinden. Indien het vermoeden bevestigd wordt, kan behandeling met corticosteroïden overwogen worden. Anderzijds zal men collega-specialisten moeten adviseren uiterst terughoudend te zijn met een behandeling met anti-TNF α -therapie bij patiënten die bekend zijn met MS.

Mocht men, na zorgvuldige afweging van alle gegevens, toch besluiten deze behandeling te starten, dan zal er tijdens de behandeling nauwkeurige neurologische controle moeten plaatsvinden.

Referenties

1. *TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-*

- controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-65.
2. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, Von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996;47:1531-4.
3. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001;57:1885-8.
4. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.

Bloedverlaging door perindopril vermindert grote vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met atriumfibrillatie en eerdere beroerte of TIA

Bron: Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, et al. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:2164-9.

Door: Dr. F. van Kooten, neuroloog, Rotterdam.

Achtergrond en doel: Patiënten met atriumfibrillatie hebben vaak een groot risico op een beroerte of andere vasculaire gebeurtenissen, zelfs als zij behandeld worden met anticoagulantia. Het primaire doel van deze studie is om te onderzoeken of routine bloeddrukverlaging additionele bescherming geeft bij deze groep patiënten met een hoog risico.

Methoden: Deze studie was een aanvullende analyse op de 'Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study' (PROGRESS), een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die de nuttige effecten van bloeddrukverlaging heeft bevestigd bij een heterogene groep patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen. Totaal werden 6.105 patiënten gerandomiseerd voor actieve behandeling (2 tot 4 mg perindopril voor alle deelnemers plus 2,0 tot 2,5 mg indapamide voor diegenen zonder indicatie voor of contra-indicatie tegen diuretica) of gematchte placebo's. Uitkomstmaten waren het totale aantal belangrijke vasculaire gebeurtenissen, specifieke vasculaire uitkomsten, beroerte, myocardiinfarct, hartfalen, vascu-

laire dood, en dood door elke oorzaak.

Resultaten: Bij inclusie hadden 476 patiënten atriumfibrillatie, waarvan 51% anticoagulantia gebruikte. Bij deze patiënten verminderde de actieve behandeling de gemiddelde bloeddruk met 7,3/3,4 mmHg en was de actieve behandeling geassocieerd met een 38% vermindering (95% BI: 6-59) van belangrijke vasculaire gebeurtenissen en een 34% vermindering (95% BI: -13-61) van beroerte. De bereikte voordelen van de bloeddrukverlaging bij patiënten met atriumfibrillatie waren onafhankelijk van het anticoagulantia-gebruik (P homogeniteit=0,8) of de aanwezigheid van hypertensie bij inclusie (P homogeniteit=0,4).

Conclusies: Bij patiënten met atriumfibrillatie biedt routinematige bloeddrukverlaging waarschijnlijk bescherming tegen grote vasculaire gebeurtenissen. Deze bescherming is additioneel aan de bescherming die het gebruik van anticoagulantia biedt.

Commentaar:

In deze studie, een additionele analyse van de PROGRESS, wordt aangetoond dat bij patiënten met een TIA of herseninfarct met atriumfibrillatie, door routinematige bloeddrukverlaging ongeveer dezelfde effecten worden bereikt als bij patiënten zonder atriumfibrillatie. Deze effecten blijken onafhankelijk te zijn van het gebruik van anticoagulantia en de hoogte van de bloeddruk bij inclusie in de studie. Hoewel er brede betrouwbaarheidsintervallen voor de bekende individuele vasculaire uitkomstmaten bestaan, wordt er echter voor geen van deze uitkomstmaten een statistisch significant verschil gevonden vanwege het relatief geringe aantal patiënten met atriumfibrillatie, en zijn de puntschatters vergelijkbaar met die van patiënten zonder atriumfibrillatie. Voor het totaal aan belangrijke vasculaire uitkomsten wordt overigens wel een statistisch significant verschil gevonden. Patiënten met atriumfibrillatie hebben een verhoogd risico op een infarct op basis van een cardiale embolie en niet op basis van voortschrijdende atherosclerose. Hierdoor zou gedacht kunnen worden dat het effect van routinematige bloeddrukverlaging in deze subgroep veel minder is. De gegevens van deze studie blijken dit echter totaal niet te ondersteunen.

Vooralsnog is er dus geen enkele reden om patiënten met atriumfibrillatie anders te behandelen dan patiënten zonder atriumfibrillatie. Dit betreft routinematige bloeddrukverlaging zoals dat de laatste jaren een algemeen aanvaarde behandeling is geworden ter preventie van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een TIA.