

Simvastatine helpt niet voor leer- en gedragsproblemen bij NF1.

De afgelopen jaren hebben onderzoekers uit Rotterdam en uit Leuven in België een onderzoek gedaan of een medicijn ,simvastatine, leer- en gedragsproblemen bij kinderen met NF1, verbeterde.

Het medicijn werkte helaas niet. De onderzoekers, Thijs van der Vaart en Ellen Plasschaert, hebben hieronder een Nederlandse samenvatting van het onderzoek geschreven. Aan het einde van het stuk staat ook iets over toekomstig onderzoek. Het onderzoek is gepubliceerd in het internationale vakblad 'The Lancet Neurology' door de onderzoeksgroep die verder bestaat uit: *drs. André Rietman, dr. Oostenbrink, dr. de Wit, dr. Vergouwe, dr. Catsman, prof.dr. Elgersma, prof.dr. Moll uit het Erasmus MC in Rotterdam en Mie-Jef Descheemaeker, dr. Renard, prof. dr. Vogels en prof.dr. Legius uit het Universitair Ziekenhuis Leuven.*

Nederlandse samenvatting van de resultaten van het onderzoek

Inleiding

Naast verschillende lichamelijke kenmerken komen bij Neurofibromatose type 1 ook veel leer- en gedragsproblemen voor. Iets meer dan één op de drie kinderen met NF1 heeft ook de diagnose attention-deficit-hyperactivity-disorder (ADHD). 3 van de 5 kinderen met NF1 heeft bovendien problemen met executieve functies, zoals het werkgeheugen of remming van impulsen.

Ook rapporteren ouders van kinderen met NF1 vaak moeilijkheden in het dagelijks leven, zoals angst of stemmingsproblemen. Onderzoek bij NF1- muizen heeft laten zien dat deze ook problemen met leren en geheugen hebben. NF1-muizen hebben leerproblemen die gepaard gaan met een gebrekkige versterking van de verbindingen tussen hersencellen. Het versterken van deze verbindingen is belangrijk voor het vormen van geheugen (plasticiteit). De muizen hadden minder leerproblemen nadat zij behandeld waren met lovastatine, een medicijn dat de productie van cholesterol verlaagt.

De veronderstelling is dat statines (de groep medicijnen waar lovastatine en simvastatine bij horen) dit verbeterende effect hebben doordat zij de plasticiteit van de hersenen herstellen. Omdat lovastatine niet beschikbaar is buiten de Verenigde Staten, en simvastatine er heel erg op lijkt, gebruiken we in dit onderzoek simvastatine. De doelstelling van het huidige onderzoek is om uit te zoeken of simvastatine na 12 maanden een effect heeft op leervermogen, geheugen en gedragsproblemen.

Methoden

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische trial. Dat wil zeggen dat de deelnemers door loting in één van twee groepen terecht kwamen: de helft kreeg 12 maanden lang simvastatine en de andere helft kreeg een placebo (neppil).

Het onderzoek vond plaats in het ENCORE – NF1 Expertisecentrum in het Erasmus MC en in het Universitair Ziekenhuis in Leuven. Alle kinderen met neurofibromatose type 1 in de leeftijd van 8 tot 16 jaar werden vergeleken met de inclusiecriteria. Deze voorwaarden om mee te mogen doen waren onder andere: géén medicijnen die de hersenen kunnen beïnvloeden (zoals medicijnen tegen ADHD) of afwijkingen in het hoofd die symptomen veroorzaken (zoals een waterhoofd, of een hersentumor). Iedereen die meedeed moest een formulier ondertekenen waarin duidelijk stond uitgelegd wat het onderzoek inhield. Het onderzoek is goedgekeurd door nationale en lokale toetsingscommissies.

In welke groep iedere deelnemer terecht kwam was niet bekend bij de deelnemer, de onderzoekers, de ouders en degene die de testen afnam. Deze 'blinding' werd uitgevoerd door capsules te gebruiken die er precies hetzelfde uitzagen en ook niet anders smaakten.

De dosis werd opgebouwd van 10 milligram per dag in de eerste maand tot 20 milligram per dag voor de kinderen tot en met 12 jaar en 40 milligram per dag voor kinderen van 13 jaar en ouder. De uitkomstmaten (de testen) werden uitgevoerd aan het begin van het onderzoek en aan het einde. Deze testen bestonden uit de intelligentie-test van Wechsler (WISC-III-NL), vragenlijsten over het gedrag en de kwaliteit van leven van de deelnemers, ingevuld door ouders, neuropsychologische taken voor visueel-ruimtelijk geheugen, aandacht en motoriek. Er was ook een gedragsvragenlijst voor de leerkracht.

Bij ieder contactmoment vroegen we naar mogelijke bijwerkingen en na 1 maand, 6 maanden, 9 maanden en 12 maanden werd er ook bloed geprikt om te kijken naar de veiligheid.

Na afloop van het onderzoek vergeleken we de twee groepen. Het onderzoek werd betaald door de Nederlandse en Vlaamse overheid (ZonMw en FWO), door de Marguerite-Marie Delacroix stichting en door de Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN).

Resultaten

43 deelnemers bleken na afloop in de simvastatinegroep terechtgekomen en 41 deelnemers in de placebogroep. In de placebogroep zijn twee deelnemers gestopt voor het einde van het onderzoek en die data kon niet worden meegenomen. Aan het begin van het onderzoek bleek dat de groep gemiddeld een verlaagd intelligentieniveau had en veel last had van aandachtsproblemen. De gemiddelde leeftijd was 11 jaar en zes maanden oud. De jongste deelnemer was 8 jaar oud bij start en de oudste bijna 16 jaar oud.

Sommige kinderen scoorden na 12 maanden beter dan ze aan het begin hadden gedaan, andere kinderen veranderden niet en weer anderen deden het iets minder goed na 12 maanden dan aan het begin.

Er bleek helaas geen verschil te zijn in de voor- of achteruitgang tussen de simvastatinegroep en de placebogroep. Dit betekent dat simvastatine niet werkt. Dit zagen wij op alle uitkomstmaten die we gemeten hebben. Er waren in dit onderzoek geen bijwerkingen. Wel zagen we dat, zoals we verwacht hadden, het cholesterol na 12 maanden lager was in de groep kinderen die simvastatine kreeg vergeleken met de placebogroep.

Discussie en conclusies

Dit gerandomiseerde (loting) en placebogecontroleerde (neppil) onderzoek toont aan dat simvastatine niet helpt tegen leer en gedragsproblemen bij kinderen met NF1. Dit resultaat is teleurstellend, maar geeft wel zekerheid. Dit onderzoek is goed van opzet, waarbij er gekozen is om lang genoeg te behandelen, namelijk 12 maanden. Ook vielen er maar weinig deelnemers uit en heeft iedereen de capsules heel trouw geslikt. Dat maakt het een sterk onderzoek.

Het valt niet compleet uit te sluiten dat simvastatine misschien wel werkt bij nog jongere kinderen, of met een hogere dosis. Echter, een hogere dosis brengt veel meer bijwerkingen met zich mee, dus dat achten wij niet veilig om te proberen. Dat raden we dus ook af.

Waarom het medicijn wel werkte bij de muizen en niet bij mensen, weten we niet goed. Het zou inderdaad met een hogere dosis in muizen te maken kunnen hebben. De leerproblemen kunnen misschien ook mede veroorzaakt worden door andere afwijkingen in de hersenen, die niet gevoelig zijn voor medicijnen. We denken dat dit onwaarschijnlijk is, maar kunnen het ook niet uitsluiten. We stellen voor om eerst meer te weten te komen over de oorzaak van de leer- en gedragsproblemen bij NF1, om op die manier nog slimmere medicijnen te bedenken.

Toekomst

In de afgelopen jaren is in het laboratorium verder onderzoek gedaan naar de oorzaken van de leer- en gedragsproblemen bij NF1. Daarbij is gebleken dat de leerproblemen bij NF1 voornamelijk worden veroorzaakt door overactieve remmende hersencellen. Deze remmende hersencellen zorgen normaal gesproken voor een goede balans tussen gas geven en remmen in de hersenen. Neurofibromine, het eiwit waarvan minder beschikbaar is bij patiënten met NF1, speelt een belangrijke rol bij de activiteit van deze remmende hersencellen. Het werkt daarbij samen met andere eiwitten, die we HCN-kanalen noemen, die de prikkelbaarheid van deze cellen in toom houdt.

Als er minder neurofibromine is, zoals bij NF1-patiënten, worden de remmende hersencellen overactief. De rem staat dan te hard aan en nieuwe dingen leren is dan moeilijker, net zoals het lastig fietsen is met een rem die aanloopt. Het medicijn Lamotrigine kan de HCN-kanalen stimuleren.

We zagen in het laboratorium dat de remmende cellen rustig werden van Lamotrigine. Of, om in de beeldspraak van de fiets te blijven: de remmen worden door dit medicijn gesmeerd, waardoor ze niet meer aanlopen. De belangrijkste bevinding was dat het geven van Lamotrigine aan muizen met Neurofibromatose type 1 de leerproblemen kon voorkomen. Lamotrigine is een bekend medicijn, wat al aan veel kinderen die epilepsie hebben wordt gegeven. In een nieuw onderzoek bij kinderen met NF1, gaan we kijken of dit medicijn de aandacht en het leervermogen kan verbeteren.

Waarom zou Lamotrigine wèl werken, terwijl simvastatine ook veelbelovend was in muizen?

Het precieze werkingsmechanisme was bij simvastatine niet helemaal bekend. Simvastatine is een medicijn dat op veel zaken aangrijpt. We weten nog steeds niet goed of het in de hersenen van mensen net zo goed werkt als in de hersenen van muizen. Door de veelbelovende muisdata was simvastatine toch zeker de moeite waard om te onderzoeken. Helaas blijkt het achteraf ingewikkelder dan we in 2005 hoopten. Nu hebben we Lamotrigine, een medicijn waarvan we wèl zeker weten dat het in de hersenen van mensen werkt (want het werkt voor epilepsie) en waarvan we ook precies weten hoe het werkt bij NF1. Daarom willen we onderzoeken of Lamotrigine wel werkt. Het is altijd belangrijk om een veelbelovend medicijn goed uit te testen in een goed uitgevoerd onderzoek bij mensen, voordat iedereen het gaat gebruiken. Over dit nieuwe onderzoek bij jongvolwassenen (12-18 jaar) komt later nog meer informatie. Het zal starten in het voorjaar van 2014.

Thijs van der Vaart en Ellen Plasschaert