

Prednisolon of prednisolon samen met aciclovir voor de behandeling van Bell-paralyse?

Klinische vraag Wat is het effect van vroegtijdig toegediend prednisolon en/of aciclovir versus placebo op het verdwijnen van de symptomen bij Bell-paralyse?

Duiding

T. Poelman

Bespreking van

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

Achtergrond

Bell-paralyse of Bell's palsy is een acute idiopathische unilaterale perifere verlamming van de nervus facialis. Hoewel de oorzaak per definitie onbekend is, suggereren serologisch onderzoek en PCR-onderzoek van de cerebrale ganglia dat de nervus facialis ontsteekt door een reactivatie van herpes simplex virus type 1. Het daarbij optredende oedeem zou de zenuw afklemmen in het benigne kanaal. Vandaar dat deze aandoening vaak behandeld wordt met aciclovir en prednisolon. Twee systematische reviews van de Cochrane Collaboration concludeerden echter dat er onvoldoende bewijs bestaat voor de effectiviteit van deze twee geneesmiddelen bij de behandeling van Bell-paralyse^{1,2}.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ≥ 16 jaar oud met unilaterale onverklaarbare uitval van de nervus facialis, tussen juni 2004 en juni 2006 door hun huisarts ($>75\%$) of door een spoedgevallendienst verwezen naar zeventien ziekenhuizen in Schotland
- exclusie: zwangerschap, borstvoeding, ongecontroleerde diabetes mellitus ($HbA_{1c} >8\%$), maagulcera, otitis media, herpes zoster, multiple sclerose, systeeminfectie, sarcoïdose, andere zeldzame aandoeningen
- van de 752 verwezen patiënten werden er uiteindelijk 551 gerandomiseerd, evenveel mannen als vrouwen, gemiddelde leeftijd was 44,0 (SD 16,4) jaar, gemiddelde House-Brackmann score bedroeg 3,6 (SD 1,3).

Onderzoeksoptype

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 'factorial design' studie
- vier studiegroepen: prednisolon + placebo; aciclovir + placebo; prednisolon + aciclovir; placebo + placebo
- prednisolon 25 mg tweemaal daags; aciclovir 400 mg vijfmaal daags gedurende tien dagen
- eerste dosis werd binnen de 72 uur toegediend in het ziekenhuis, de vervolgbehandeling gebeurde ambulante
- follow-up: drie tot vijf dagen, drie en (indien geen volledig herstel na drie maanden) negen maanden na randomisatie, door een externe onderzoeker.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: volledige genezing (graad één op de House-Brackmann score) na drie en na negen maanden
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven, welbevinden, pijn
- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 55 patiënten of 10%
- volledig herstel met prednisolon versus geen prednisolon en met aciclovir versus geen aciclovir na drie en na negen maanden (zie tabel)
- volledig herstel zonder medicatie (dubbelplacebo): 64,7% na drie maanden en 85,2% na negen maanden
- volledig herstel met beide geneesmiddelen samen: 79,7% na drie maanden en 92,7% na negen maanden
- geen significante verschillen in secundaire uitkomstmaten tussen de verschillende behandelingsgroepen
- ongewenste effecten: geen majeure ongewenste effecten, geen significant verschil in aantal mineure ongewenste effecten tussen de verschillende behandelingsgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vroegtijdige behandeling van Bell-paralyse met prednisolon significant de kans op volledig herstel verbetert na drie en na negen maanden. Er is geen evidentie over enige winst van aciclovir alleen of een additioneel effect van aciclovir toegevoegd aan prednisolon.

Financiering: Health Technology Assessment Programme of the National Institute for Health Research

Belangenvermenging: twee auteurs kregen eerder fondsen van GlaxoSmithKline voor projecten die niets met het huidige onderzoek te maken hebben.

Tabel: Aantal personen (%) met volledig herstel, na vroegtijdige behandeling met prednisolon versus geen prednisolon en met aciclovir versus geen aciclovir, na drie en na negen maanden met ARR en NNT.

Follow-up	Volledig herstel		ARR (95% BI; p-waarde)	NNT (95% BI)
	Prednisolon	Geen prednisolon		
Drie maanden	83%	63,6%	19,4 (11,7 tot 27,1); $p < 0,001$	6 (4-9)
Negen maanden	94,4%	81,6%	12,8 (7,2 tot 18,4); $p < 0,001$	8 (6-14)
	Aciclovir	Geen aciclovir		
Drie maanden	71,2%	75,7%	-4,5 (-12,4 tot 3,3); $p = 0,50$	
Negen maanden	85,4%	90,8%	-5,4 (-11 tot 0,3); $p = 0,10$	

Methodologische beschouwingen

Dit is een zeer goed opgezette RCT waarbij zowel patiënten, behandelende artsen als effectbeoordelaars blind waren voor de randomisatie. De **concealment of allocation** werd nauwkeurig beschreven en correct uitgevoerd. De auteurs kozen terecht voor de gevalideerde House-Brackmann schaal³ als evaluatie van de primaire uitkomstmaat. De invulling van de schaal gebeurde zeer objectief door een panel van drie experts (NKO-arts, neuroloog en plastisch chirurg) die digitale foto-opnames van de patiënt analyseerden. In slechts 8% van de gevallen weken de panelleden meer dan één House-Brackmann graad van elkaar af. De therapietrouw was behoorlijk: 86% van de patiënten bracht zijn verpakkingen terug en in 90% van de gevallen waren de geneesmiddelen opgebruikt. De studie-uitval bedroeg slechts 10% waardoor de intention to treat analyse correct kan worden geïnterpreteerd.

Interpretatie van de resultaten

Enkel voor prednisolon, binnen de drie dagen opgestart, werd een significante winst vastgesteld aan de hand van de House-Brackmann schaal. Dit significant effect vertaalde zich vreemd genoeg niet in een significante winst van secundaire uitkomstmaten. Integendeel, na negen maanden zag men een significante vermindering van de levenskwaliteit met prednisolon of aciclovir. Dit tegenstrijdige resultaat kan worden verklaard door het feit dat de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten na negen maanden alleen plaatsvond bij de patiënten zonder volledig herstel na drie maanden.

Globaal wordt met aciclovir geen effect op de nervus facialis functie aangetoond. Het protocol van deze studie voorziet geen subgroepanalyses. Het is dus niet mogelijk na te gaan of bepaalde patiënten wel beter zouden reageren op een behandeling met aciclovir. Zo kan men zich afvragen of patiënten met ernstige vormen van Bell-paralyse of patiënten met zoster sine herpete - ongeveer 30% van patiënten met Bell-paralyse zou lijden aan een zona zonder huiduitslag⁴ - wel baat zouden hebben bij een behandeling met aciclovir.

Andere studies

De studie van Sullivan et al. is de eerste methodologisch goed opgezette studie met een voldoende aantal patiënten (n=551) binnen dit onderzoeksdomein. De afwezigheid van een significant effect van cortison in een meta-analyse van vier vroegere studies met in totaal slechts 181 patiënten¹, zou onder meer kunnen worden verklaard door een tekort aan power.

In tegenstelling tot de studie van Sullivan et al. toonde een recente Japanse studie⁵ (296 patiënten) wel een significant effect aan met valaciclovir (een prodrug van aciclovir met een drie- tot vijfdubbele biobeschikbaarheid in vergelijking met aciclovir) als adjuvans bij prednisolon ten opzichte van aciclovir alleen (ARR 6,8%; 95% BI 0,1 tot 13,4). Hier moeten we echter wijzen op mogelijke bias: de behandelende artsen en de effectbeoordelaars waren op de hoogte van de toegediende behandeling en de resultaten van 25% van de patiënten zijn niet in de analyse opgenomen. De studie vond bovendien plaats in een tertiair ziekenhuis en het ging om ernstigere gevallen van Bell-paralyse (House-Brackmann graad 4 tot 5). Dit zou de tegenstrijdigheid met de studie van Sullivan et al. kunnen verklaren.

Voor de praktijk

Uit observationele studies blijkt dat de incidentie van Bell-paralyse ongeveer 30 per 100 000 persoonsjaren bedraagt. 71% herstelt volledig (61% indien volledige verlamming en 94% indien partiële verlamming) en 4% kan ernstige restverschijnselen vertonen⁶. Ook uit de studie van Sullivan et al. blijkt dat de meeste patiënten met Bell-paralyse in de huisartsenpraktijk volledig herstellen met placebo (85% na negen maanden). Daartegenover staat dat er slechts acht patiënten met prednisolon behandeld moeten worden om na negen maanden één extra herstel te verwezenlijken. Bovendien wordt een behandeling met prednisolon goed verdragen en is de kostprijs van deze behandeling laag. Een vroege diagnose van Bell-paralyse is echter wel vereist omdat het nut van een behandeling met prednisolon na 72 uur niet bewezen is. Vaak is het niet mogelijk om alle mogelijke oorzaken van facialisparalyse binnen dit korte tijdsbestek uit te sluiten.

● Besluit Minerva

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie toont aan dat het herstel van Bell-paralyse significant verbetert met 25 mg prednisolon bid gedurende tien dagen en toegediend binnen de 72 uur na aanvang van de symptomen. Aciclovir in monotherapie of als adjuvans aan prednisolon geeft geen enkele winst op het herstel.

1. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.
2. Allan D, Dunn L. Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
3. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-7.
4. Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, et al. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 2000;30:529-33.

5. Hato N, Yamada H, Kohno H, et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2007;28:408-13.
6. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;549:4-30.