

Intra-uteriene blootstelling aan anti-epileptica: foetale dood en malformaties

Bron: Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. *In utero anti-epileptic drug exposure: fetal death and malformations. Neurology 2006;67:407-12.*

Door: dr. A.C. Kappelle, neuroloog, en prof. dr. Y.A. Hekster, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Nijmegen, Nederland.

Achtergrond: De gevolgen van intra-uteriene blootstelling aan anti-epileptica (AED's) tijdens de zwangerschap zijn onzeker.

Doel: Het vaststellen van de kans op foetale schade ten gevolge van intra-uteriene blootstelling aan AED's.

Methoden: In dit nog lopende prospectieve-observatieve onderzoek in 25 epilepsiecentra in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk nemen epilepsiepatiënten die zwanger waren tussen oktober 1999 en februari 2004 deel. Er wordt onderzocht of de 4 meest gebruikte AED's verschillende cognitieve en gedragsmatige neurologische ontwikkelingen op de lange termijn veroorzaken. Dit artikel concentreert zich op het voorkomen van ernstige nadelige gevolgen, zoals belangrijke congenitale malformaties en foetale dood als gevolg van het gebruik van AED's. In totaal werden 333 moeder-kindparen geanalyseerd die waren blootgesteld aan 1 AED: carbamazepine (n=110), lamotrigine (n=98), fenytoïne (n=56) en valproaat (n=69).

Resultaten: De responsfrequenties voor zwangerschappen met ernstige nadelige gevolgen waren voor carbamazepine 8,2%, lamotrigine 1,0%, fenytoïne 10,7% en voor valproaat 20,3%. De responsfrequenties verschilden significant tussen de AED's en kon niet anders verklaard worden dan door intra-uteriene blootstelling aan AED. Valproaat liet hierbij een dosisafhankelijk effect zien.

Conclusie: Bij zwangerschappen met intra-uteriene blootstelling aan valproaat werden meer nadelige gevolgen gezien dan bij carbamazepine, lamotrigine en fenytoïne. Deze resultaten in combinatie met verschillende andere recente onderzoeken leveren sterke aanwijzingen op dat valproaat het grootste risico heeft voor de foetus. Voor vrouwen waarbij andere AED's niet werkzaam zijn en die valproaat gebruiken, dient de dosis indien mogelijk te worden gereduceerd.

Commentaar:

Bij het merendeel van de vrouwen met epilepsie leidt een zwangerschap tot de geboorte van een gezond kind. Zwangerschap kan echter leiden tot een toename in aanvalsfrequentie en de maternale sterfte is tijdens de zwangerschap 10-keer zo hoog als bij vrouwen zonder epilepsie.¹ De toename van de maternale sterfte is voornamelijk het gevolg van de toename van insulden die vaak weer het gevolg is van een verminderde therapietrouw.

Kinderen van moeders met epilepsie lopen een verhoogd risico op prematuriteit, dysmaturiteit, foetale dood, congenitale malformaties en vertraagde ontwikkeling.^{2,3} Factoren die hierbij een rol spelen zijn mogelijk de aard van de epilepsie, het aantal aanvallen, de dosering van de middelen en het aantal AED's gedurende de zwangerschap. Over de invloed van deze verschillende factoren op het verhoogde risico bestaat in de literatuur geen eenduidigheid.

Hoewel er reeds eerder aanwijzingen waren dat valproaatgebruik tijdens de zwangerschap een verhoogd risico induceert op congenitale afwijkingen (spina bifida, hypospadië, congenitale hartafwijkingen) tonen de auteurs van dit gecombineerd Amerikaanse en Britse nog lopende, prospectieve onderzoek aan dat de kans op foetale dood en congenitale afwijkingen bij valproaatgebruik zo'n 20% is en veel hoger ligt dan tot nu toe werd aangenomen. Hetzelfde risico ligt bij de andere onderzochte AED's duidelijk lager (carbamazepine ruim 8%, lamotrigine 1% en fenytoïne bijna 11%). Hoewel dit slechts de eerste resultaten zijn van een nog lopend onderzoek lijkt lamotrigine dus het minste risico te hebben betreffende foetale dood en congenitale afwijkingen.

Uit gegevens afkomstig van de 'North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry' blijkt een mogelijk verhoogd risico op palatoschisis (gespleten gehemelte) bij intra-uteriene blootstelling aan lamotrigine. Gegevens uit andere onderzoeken hebben deze bevinding echter niet bevestigd.

Uiteraard dient een eventuele omzetting naar lamotrigine wel voorzichtig en langzaam te gebeuren omdat tijdens de combinatie valproaat en lamotrigine ernstige huidreacties kunnen optreden. Bovendien is duidelijk geworden dat een significante daling van de bloedspiegel tijdens de zwangerschap optreedt. Bij het gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap is het bepalen van spiegels, en het zo nodig aanpassen van de dosering, dus wel noodzakelijk.^{4,5} Na de bevalling stijgt de spiegel van lamotrigine weer en is dosisreductie vereist.

In afwachting van de verdere resultaten van dit onderzoek lijkt het in ieder geval verstandig om, indien mogelijk, bij vrouwen die zwanger willen worden en valproaat gebruiken deze medicatie om te zetten. Indien dit niet mogelijk is moet gekeken worden of dosisreductie van valproaat een optie is.

Referenties

1. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
2. Finnell RH, Nau H, Yerby MS. General principals: teratogenicity of antiepileptic drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p. 209-30.
3. Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:373-8.
4. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1061-75.
5. De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Devile-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571-3.

Uitgangs-MRI voorspelt toekomstige aanvallen en handicap bij klinisch geïsoleerd syndroom

Bron: Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-72.

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

Doel: Het bepalen van de relatie tussen de uitgangs-MRI enerzijds en zowel conversie naar multipale sclerose (MS) als de ontwikkeling van handicap anderzijds in een cohort van patiënten met een klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).

Methoden: In de periode tussen 1995 en 1998 werd bij 175 achtereenvolgende patiënten met een CIS een MRI van de hersenen gemaakt binnen 3 maanden na de eerste aanval en vervolgens 12 maanden en 5

jaar later. Het aantal en de plaats van de laesies op de uitgangsscans en de ontwikkeling van nieuwe T2-gewogen laesies werden bestudeerd. Tevens werden de conversie naar MS en de ontwikkeling van handicap ('Expanded Disability Status Scale': EDSS $\geq 3,0$) geanalyseerd.

Resultaten: Eenhonderdenzesenvijftig patiënten met een CIS met een mediane follow-up van 7 jaar werden geïncludeerd. Vergeleken met de referentiegroep met 0 Barkhofcriteria op de uitgangs-MRI was de gecorrigeerde 'hazard ratio' (HR) voor conversie naar MS voor patiënten met 1 of 2 Barkhofcriteria 6,1 (2,2 tot 16,6) en die van patiënten met 3 of 4 Barkhofcriteria 17,0 (6,7 tot 43) en differentieerde patiënten met een laag, gemiddeld en hoog risico op conversie. EDSS na 5 jaar correleerde met het aantal Barkhofcriteria op de uitgangsscans ($r=0,46$, $p<0,0001$). Na categorisatie van het aantal laesies op de uitgangsscans werden vergelijkbare resultaten gevonden. Patiënten met 3 of 4 Barkhofcriteria op de uitgangs-MRI hadden een gecorrigeerde HR van 3,9 (1,1 tot 13,6) voor het bereiken van EDSS 3,0. Slechts 10% van die laatste groep was gehandicapt na 5 jaar, maar 40% had dat na 8 jaar bereikt.

Conclusie: De uitgangs-MRI bepaalt het risico voor conversie naar klinisch zekere MS en correleert met handicap na 5 jaar. Het aantal patiënten dat handicap ontwikkelt is laag gedurende de eerste 5 jaar, maar stijgt kort daarna snel.

Commentaar:

Er is steeds meer aandacht voor patiënten met een zogenoemde CIS, een klinisch geïsoleerd syndroom dat in een deel van de gevallen de eerste uiting blijkt te zijn van een (hoofdzakelijk 'relapsing-remitting': RR) vorm van MS. Omdat er inmiddels therapieën beschikbaar zijn voor RR-MS en deze therapieën vooral werkzaam lijken te zijn in de vroegere fasen van RR-MS, dringt zich de vraag op wanneer bij patiënten met een CIS voor behandeling gekozen moet worden. Naast trials die zich richten op deze categorie patiënten, zijn studies naar de prognose van patiënten met een CIS voor die afweging van belang.

Reeds lang is men op zoek naar prognostische factoren bij MS. Aanvankelijk waren er vooral de klinische kenmerken die men onderzocht, maar sinds duidelijk werd dat er een goed idee kan worden verkregen betreffende de ziekteactiviteit met behulp van MRI's van het centrale zenuwstelsel, zijn ook MRI-parameters onderzocht op hun prognostische waarde. In bovenstaande studie die uitgevoerd werd in een MS-centrum in

Barcelona, is een cohort CIS-patiënten onderzocht. Het bleek dat de MRI een voorspellende waarde had, met betrekking tot zowel de conversie naar MS, als het optreden van een zekere mate van handicap. Dit komt overeen met eerdere studies uit een cohort, dat verzameld is in Londen.

Het vinden van factoren die een prognostische betekenis hebben, is belangrijk voor verder onderzoek. Hoe de resultaten van deze studie in de praktijk gewogen moeten en kunnen worden, is echter minder eenduidig. Relaties op groepsniveau laten zich niet altijd eenvoudig vertalen naar de situatie van de individuele patiënt; waar de neuroloog zich in de spreekkamer mee geconfronteerd ziet. Tegelijkertijd is het juist de prognose van de individuele patiënt die de leidraad zou kunnen zijn van het beleid. Daarom zijn prognostische studies nodig om meer inzicht te verkrijgen. Deze studie is een schakel in een lijn van onderzoek waarbinnen nog veel meer studies zullen moeten volgen.

Het verschil in geslacht van auteurs van academisch medische publicaties – een historisch perspectief van de laatste 35 jaar

Bron: Jagsi R, Guancial EA, Worobey CC, Henault LE, Chang Y, Starr R, et al. The 'gender gap' in authorship of academic medical literature--a 35-year perspective. *N Engl J Med* 2006;355:281-7.

Door: dr. M.J.A. Malessy, neurochirurg, Leiden, Nederland.

Achtergrond: Het aandeel vrouwen in de medische beroepsgroep is gedurende de laatste 4 decennia toegenomen, maar over de ongelijkheid tussen de seksen in de academische gezondheidszorg blijft bezorgdheid bestaan. Vooruitgang wordt voornamelijk bepaald door 'peer-reviewed' origineel onderzoek. Dit was de reden waarom de auteurs een onderzoek verrichten naar de vertegenwoordiging van vrouwelijke artsen-onderzoekers onder auteurs van geselecteerde publicaties gedurende de laatste 35 jaar.

Methoden: Originale artikelen van 6 prominente medische tijdschriften - de *New England Journal of*

Medicine (NEJM), *de Journal of the American Medical Association* (JAMA), *de Annals of Internal Medicine* (Ann Intern Med), *de Annals of Surgery* (Ann Surg), *Obstetrics & Gynecology* (Obstet Gynecol), en *de Journal of Pediatrics* (J Pediatr) – werden gecategoriseerd naar zowel de sekse van de eerste als van de senior (laatste) auteur. De sekse werd bovendien bepaald van auteurs van gasteditorials uit de NEJM en de JAMA. De gegevens van de jaren 1970, 1980, 1990, 2000 en 2004 werden verzameld. De analyses beperkten zich tot auteurs uit de Verenigde Staten met de titel MD.

Resultaten: De sekse van 98,5% van de 7.249 Amerikaanse auteurs van origineel onderzoek met een MD-titel werd vastgesteld. Het percentage vrouwen als eerste auteur nam toe van 5,9% in 1970 tot 29,3% in 2004 ($p < 0,001$) en het percentage vrouwen als laatste auteur nam in dezelfde periode toe van 3,7% naar 19,3% ($p < 0,001$). Het percentage nam het sterkst toe in Obstet Gynecol (van 6,7% als eerste auteur en 6,8% als laatste auteur in 1970 tot 40,7% als eerste auteur en 28,0% als laatste auteur in 2004) en in de J Pediatr (van 15,0% als eerste auteur en 4,3% als laatste auteur in 1970 tot 38,9% als eerste auteur en 38,0% als laatste auteur in 2004) en bleef laag in de Ann Surg (van 2,3% als eerste auteur en 0,7% als laatste auteur in 1970 tot 16,7% als eerste auteur en 6,7% als laatste auteur in 2004). In 2004 was 11,4% van de auteurs van gasteditorials uit de NEJM vrouw en 18,8% van die uit de JAMA. Conclusie: Tijdens de laatste 4 decennia is het aandeel vrouwelijke artsen als eerste en laatste auteurs van origineel onderzoek in de Verenigde Staten significant toegenomen. Desondanks zijn vrouwen nog steeds in de minderheid onder auteurs van origineel onderzoek en gasteditorials in de bestudeerde tijdschriften.

Commentaar:

De conclusie van bovenstaand onderzoek betreft alleen auteurs uit de Verenigde Staten. Het is jammer dat niet de moeite is genomen om voor alle eerste en laatste auteurs naast geslacht ook de nationaliteit te bepalen. Dit had wellicht meer inzicht gegeven over de Nederlandse situatie.

Zijn er redenen om aan te nemen dat de ongelijkheid tussen de seksen in de academische gezondheidszorg in Nederland op dit moment anders is? Nederland is in Europa hekkensluiter als het gaat om de arbeidsparticipatie van vrouwen in de wetenschap, dat blijkt uit het EU-rapport 'She Figures' van eind mei j.l. Nederland komt al 20 jaar als achterblijver naar voren in Europese vergelijkingen. Onder hoogleraren en andere hogere

wetenschappelijke functies blijft het aantal vrouwen nog ver achter. Het totale aantal vrouwelijke onderzoekers bij universiteiten, overheid en industrie samen, is 17%. Vrouwen in de academische staf: een 18de plaats van de 25 EU-landen. Vrouwelijke hoogleraren in Nederland op plek 22. Het is waarschijnlijk dat deze getallen doorgetrokken kunnen worden naar de academische gezondheidszorg in Nederland. In het academische jaar 2004/2005 was 40% van de promovendi echter een vrouw, meer dan 3-maal zoveel als in het collegejaar 1990/1991 (Centraal Bureau voor de Statistiek). Qua promovendi zit Nederland nu op het Europese gemiddelde. De afgelopen 3 à 4 jaar tellen Nederlandse universiteiten evenveel studentes als studenten. Is gelijktrekking slechts een kwestie van tijd?

Een gerandomiseerde studie naar diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson

Bron: *Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;9:896-908.*

Door: *mw. drs. H.S. Winogrodzka, neuroloog, Maastricht, Nederland.*

Achtergrond: Neurostimulatie van de nucleus subthalamicus vermindert levodopagerelateerde motorische complicaties bij de ziekte van Parkinson (Parkinson's disease: PD) in een gevorderd stadium. De auteurs vergeleken deze methode aangevuld met medicatie, met uitsluitend een medicamenteuze behandeling.

Methoden: Voor deze studie werden 156 patiënten met gevorderde PD met ernstige motorische verschijnselen, paarsgewijs gerandomiseerd. De primaire eindpunten waren de veranderingen in de kwaliteit van leven, zoals die werd onderzocht met de 'Parkinson's Disease Questionnaire' (PDQ-39) en de ernst van de symptomen zonder medicatie, volgens de 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III' (UPDRS-III) tussen het begin van de studie en 6 maanden later.

Resultaten: Paarsgewijze vergelijking liet zien dat neurostimulatie vergeleken met uitsluitend medicatie

een sterkere verbetering bewerkstelligde, tussen het begin van de studie en 6 maanden later, van de PDQ-39 (50 van de 78 paren; $p=0,02$) en van de UPDRS-III (55 van de 78 paren; $p<0,001$), met een gemiddelde verbetering van 9,5 en 19,6 punten, respectievelijk. Neurostimulatie resulteerde in een verbetering van 24-38% op de PDQ-39-subschalen voor mobiliteit, activiteiten van het dagelijks leven, emotioneel welbevinden, stigma en lichamelijk ongenoegen. Ernstige ongunstige bijwerkingen kwamen vaker voor bij neurostimulatie dan bij medicatie alleen (13 versus 4%; $p<0,04$), inclusief een fatale intracerebrale bloeding. Het totale aantal ongunstige bijwerkingen was hoger in de medicatiegroep (64 versus 50%, $p=0,08$).

Conclusie: Uit deze 6 maanden durende studie bij patiënten jonger dan 75 jaar met ernstige motorische complicaties van PD was neurostimulatie van de nucleus subthalamicus effectiever dan uitsluitend medicamenteuze behandeling.

Commentaar:

'Deep brain stimulation' (DBS) van de nucleus subthalamicus (STN) wordt sinds het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw toegepast bij de behandeling van parkinsonpatiënten met ernstige motorische complicaties.

Initiële 'proof of principal' studies zonder prospectieve controlegroepen hebben in het verleden laten zien dat subthalamische neurostimulatie een duidelijk en langdurig (tot 5 jaar) positief effect kan hebben op de motorische responsfluctuaties en dyskinesieën bij PD.

In deze eerste gerandomiseerde, gecontroleerde studie, uitgevoerd tussen 2001 en 2004 in 10 academische centra in Duitsland en Oostenrijk, werden 156 zorgvuldig geselecteerde patiënten met gevorderde PD met ernstige motorische complicaties gerandomiseerd voor neurostimulatie of beste medicamenteuze behandeling.

Met 25% verbetering in de kwaliteit van leven en 41% afname van de ernst van motorische verschijnselen, vergeleken met bijna geen verschil voor beide eindpunten in de medicamenteuze groep, werd de superioriteit van DBS boven medicamenteuze behandeling alleen, als het gaat om verbetering van motorische verschijnselen en kwaliteit van leven bij patiënten met gevorderde PD onmiskenbaar ondersteund.

Kwaliteit van leven werd in deze studie als een van de primaire eindpunten beschouwd, naast motorische status. DBS resulteerde in de verbetering van 24-38% in de PDQ-39-subschalen voor

mobilititeit, ADL, emotioneel welbevinden, stigma en lichamelijk ongenoegen. DBS had geen effect op psychiatrische of cognitieve functies. Verbetering van de mobiliteit was dus zeer waarschijnlijk de belangrijkste reden waarom DBS-patiënten zo'n significante verbetering in de kwaliteit van leven hebben ervaren.

De uitkomsten van sommige van PDQ-39-scores, zoals lichamelijk ongenoegen, zouden echter kunnen suggereren dat niet-motorische verschijnselen en fluctuaties mogelijk ook verbeterden na DBS. Binnen deze studie is daar echter niet specifiek naar gekeken. Niet-motorische fluctuaties bij parkinsonpatiënten zijn frequent, invaliderend en mogelijk veroorzaakt door stoornissen in de systemen buiten basale kernen. Interessante vraag is dan ook wat de invloed is

van DBS enerzijds en van de verandering (reductie) van dopaminerge medicatie bij geopereerde patiënten anderzijds, op niet-motorische fluctuaties. Deze vraag blijft hier onbeantwoord.

Hoewel effectief, is DBS niet zonder risico's. Niet verbazingwekkend, ernstige bijwerkingen werden meer gezien bij patiënten uit de DBS-groep (13 versus 4% in medicamenteuze groep), inclusief 1 fatale intracerebrale bloeding.

De resultaten van deze studie vormen een belangrijke ondersteuning voor het toepassen van STN DBS bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met gevorderde PD. De volgende vraag is of een vroege, in tegenstelling tot een late operatieve interventie met DBS van invloed kan zijn op het verdere verbeteren van de kwaliteit van leven van parkinsonpatiënten.

COMMISSIE VOOR HET VAN LEERSUMFONDS

Van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

De Commissie voor het Van Leersumfonds maakt bekend, dat uit dit fonds in het jaar 2007 een bedrag van rond 25.000 euro beschikbaar is voor het steunen van:

- farmaceutisch onderzoek dat betrekking heeft op tropische planten en plantaardige producten, met inbegrip van de cultuur van farmaceutisch belangrijke planten en de bereiding en het onderzoek van in planten voorkomende werkzame bestanddelen;
- onderzoek over ziekten van de menselijke schedel en het centrale zenuwstelsel en het behandelen van hydrocephalus;
- het steunen van onderzoek op het gebied van de neurologie, inclusief de neurobiologie, en de radiologie;
- het bestrijden van de kosten van publicaties (incl. proefschriften) over onderzoek op deze gebieden, die binnen het subsidiejaar verschijnen. Het subsidiejaar loopt van 1 januari tot en met 31 december.

Met betrekking tot de onder a. en b. genoemde gebieden is per aanvraag maximaal 7.500 euro beschikbaar; voor aanvragen uit de categorie c. is dit bedrag maximaal 1.000 euro.

Aan hen die voor een subsidie uit het Van Leersumfonds in aanmerking wensen te komen, wordt verzocht **vóór 1 januari 2007** een aanvraag in te dienen bij de secretaris van de Commissie voor het Van Leersumfonds. Aanvragen moeten per hardcopy worden ingediend; er is geen aanvraagformulier.

Voorwaarden voor het in behandeling nemen zijn:

- vermelding van de naam van het Fonds;
- indiening van een gedocumenteerd projectvoorstel met daarin onder meer vermelding van de aard en de vermoedelijke duur van het onderzoek;
- vermelding van de overige financiers;
- overlegging van de begroting van het project;
- overlegging van een curriculum vitae met wetenschappelijke antecedenten (o.a. datum promotie) met eventuele referenties.

Aanvraagprocedure: aanvragen kunnen vóór 1 januari 2007 schriftelijk worden ingediend bij:

prof. dr. J.J.C. Scheffer, secretaris Commissie voor het Van Leersumfonds
p/a LACDR
Universiteit Leiden
Gorlaeus Laboratoria
Postbus 9502
2300 RA Leiden.