

Een gerandomiseerde klinische studie naar repetitieve transcraniële magnetische stimulatie bij patiënten met refractaire epilepsie

Bron: *Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Tigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 2006;60:447-55.*

Door: *prof. dr. C.J. Stam, klinische neurofysioloog, Amsterdam*

Doel: Deze studie onderzocht het anti-epileptische effect van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) bij patiënten met refractaire epilepsie en corticale ontwikkelingsstoornissen in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie.

Methoden: Eenentwintig patiënten met corticale ontwikkelingsstoornissen en refractaire epilepsie ondergingen 5 opeenvolgende behandelsessies met laagfrequente rTMS; hetzij 'sham', hetzij actief (1 Hz, 1.200 stimuli), focaal gericht op de corticale ontwikkelingsstoornissen. Het aantal epileptiforme ontladingen op het EEG en het aantal klinische epileptische aanvallen werden gemeten voor ('baseline'), onmiddellijk na, alsook 30 en 60 dagen na rTMS-behandeling.

Resultaten: rTMS gaf een significante afname van het aantal epileptische aanvallen in de actieve, vergeleken met de 'sham' rTMS-groep ($p < 0,0001$), en dit effect hield ten minste 2 maanden aan. Verder was er een significante afname in het aantal epileptiforme afwijkingen onmiddellijk na ($p = 0,01$), en aan het einde van week 4 ($p = 0,03$) in uitsluitend de rTMS-groep. Er waren een paar lichte bijwerkingen die gelijk waren verdeeld over de beide groepen. Het voorlopige cognitieve onderzoek suggereert verbetering in sommige aspecten van cognitie in uitsluitend de actieve rTMS-groep.

Interpretatie: Niet-invasieve hersenstimulatie bij epilepsie kan een alternatieve behandeling zijn voor farmacoresistente patiënten met duidelijk identificeerbare foci in de corticale convexiteit die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie.

Commentaar:

Dit is de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, shamgecontroleerde studie waarin een effect van rTMS wordt aangetoond op de aanvalsfrequentie

bij patiënten met farmacoresistente epilepsie op basis van een corticale aanlegstoornis. Na 5 dagen rTMS treedt in de groep met de actieve behandeling een afname van het aantal aanvallen op met een factor 2 tot 3. Dit effect houdt in ieder geval 2 maanden aan. Daarnaast zijn ook veranderingen op de secundaire eindpunten waargenomen: tijdelijke afname van hoeveelheid epileptiforme afwijkingen op het EEG en mogelijk enige verbetering van cognitieve functies.

Het is interessant te zien hoe een techniek die aanvankelijk alleen gebruikt werd om de functie van de corticospinale banen te meten, zich heeft ontwikkeld tot een techniek waarmee corticale prikkelbaarheid bestudeerd en vervolgens ook gemanipuleerd kan worden. Bij verschillende ziektebeelden, zoals depressie en recenter de ziekte van Parkinson, wordt veel onderzoek gedaan naar de mogelijke therapeutische effecten van rTMS. De belangstelling voor rTMS bij epilepsie zal na de studie van Fregni et al. zeker toenemen. Een paar punten verdient echter wel aandacht.

Het gaat hier over een zeer kleine studie ($n = 21$) met een betrekkelijk zeldzame groep aandoeningen (farmacoresistente epilepsie op basis van corticale ontwikkelingsstoornis). De auteurs noemen een aantal argumenten waarom rTMS juist bij deze groep patiënten goed werkt (onder andere goed identificeerbare, sterk epileptogene en voor rTMS goed toegankelijke foci). Minder goede resultaten in de enige andere gecontroleerde studie tot nu toe, zouden deels door andere patiëntenselectie te verklaren zijn. Dit roept in ieder geval 2 vragen op: als rTMS alleen bij deze zeer selecte groep effectief is, zal de betekenis van rTMS als behandeling voor epilepsie zeer beperkt blijven. Bovendien lijkt het dat de factoren die de kans op succes van rTMS vergroten, ook de indicatie voor en kans op succes van epilepsiechirurgie vergroten. De vraag is hoeveel patiënten met een goede indicatie voor rTMS overblijven als de geschikte operatiekandidaten afvallen. Het zal voor de toekomst in ieder geval belangrijk zijn om na te gaan of het indicatiegebied voor rTMS uitgebreid kan worden naar andere, minder zeldzame vormen van lokalisatiegebonden epilepsie.

Een interessant aspect van deze studie is dat het effect na 5 rTMS-sessies gedurende 5 dagen in ieder geval 2 maanden aanhoudt; het aantal responders (meer dan 50% aanvalsreductie) in de behandelde groep is ook aanzienlijk. Daar staat tegenover dat de behandeling intensief en zeer tijdrovend is. Het zou goed zijn om te weten of de patiënten zelf vinden dat de winst van de behandeling in termen van aanvalsreductie en mogelijk verbeterde cognitie opweegt tegen het

ongemak van een weeklang dagelijks rTMS-sessies. Meer inzicht in het mechanisme dat leidt tot de aanhoudende aanvalsreductie, en cognitieve veranderingen, zou waardevol kunnen zijn, niet alleen vanuit wetenschappelijk oogpunt, maar ook om optimale behandelingschema's te kunnen opstellen. De auteurs suggereren dat de herhaalde rTMS-sessies leiden tot verandering van functionele netwerken in de hersenen. Het zou mogelijk moeten zijn dergelijke veranderingen met moderne imagingtechnieken precies in kaart te brengen. Meer inzicht in de functionele opbouw van epileptogene netwerken kan misschien ook leiden tot nieuwe behandelingsstrategieën, waarbij moeilijk bereikbare foci indirect worden beïnvloed.

Hartklepafwijkingen bij het gebruik van dopamineagonisten voor de behandeling van de ziekte van Parkinson

Bron: Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *NEJM* 2007;356:39-46.

Door: mw. dr. C.C.P. Verstappen, neuroloog, Nijmegen

Achtergrond: Ergotderivaatafgeleide dopaminereceptoragonisten die worden gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, zijn reeds in meerdere studies in verband gebracht met het optreden van restrictieve hartklepaandoeningen. Pergolide en, in mindere mate, cabergoline en bromocriptine kunnen fibrotische veranderingen in de hartkleppen veroorzaken. Deze effecten berusten waarschijnlijk op een sterke affiniteit, niet alleen voor de dopaminereceptor maar ook voor de serotoninereceptor subtype 5-HT_{2B}. Methoden: In deze echocardiografische prevalentiestudie werden 155 patiënten onderzocht die dopamineagonisten gebruikten voor de ziekte van Parkinson: 64 patiënten gebruikten pergolide, 49 patiënten cabergoline en 42 patiënten gebruikten non-ergoline dopamineagonisten (pramipexol of ropinirol). De patiënten gebruikten deze medicatie minimaal 12 maanden. Verder werden 90 controles onderzocht door middel van een transthoracale echo. Klepregurgitatie werd door 2 onafhankelijke echocardiografisten gedefinieerd als: afwezig 0; sporadisch 1; mild 2; matig 3; of ernstig 4. Verder werd een kwantitatieve index voor klepstijfheid gebruikt die

bestond uit het meten van een bepaald gebied rond de mitralisklep, de zogenoemde 'mitral tenting area'. Als laatste werd de a. pulmonalisdruk vergeleken tussen de groepen.

Resultaten: Klinisch afwijkende regurgitatie (graad 3 en 4) werd significant vaker gevonden bij patiënten die pergolide (23,4%) of cabergoline (28,6%) gebruikten, dan bij patiënten die de non-ergoline dopamineagonisten gebruikten (0%) of controles (5%).

Het relatieve risico (RR) op de ontwikkeling van een matige of ernstige klepregurgitatie in de pergolidegroep was voor de mitralisklep 6,3 (p=0,008), voor de aortaklep 4,2 (p=0,01) en voor de tricuspidalisklep 5,6 (p=0,16). Corresponderende RR's voor de cabergolinegroep waren respectievelijk 4,6 (p=0,09), 7,3 (p<0,001) en 5,5 (p=0,12). Tevens was er sprake van een dosis-responseffect waarbij patiënten met een hogere cumulatieve dosering van cabergoline of pergolide ernstigere klepafwijkingen hadden.

De 'mitral tenting area' bleek in alle 3 de groepen significant groter dan in de controlegroep, dus ook in de pramipexol- en ropinirolgroep, en was een goede kwantitatieve maat voor vroege mitralisklepregurgitatie. Conclusies: Pergolide en cabergoline gaven beide een significant groter risico op de ontwikkeling van klepregurgitatie in vergelijking met de andere non-ergoline dopamineagonisten en controles. Dit risico dient dus in overweging te worden genomen bij het starten van deze medicatie en afgewogen te worden tegen de voordelen.

Commentaar:

Het was al enige tijd bekend dat parkinsonpatiënten die behandeld werden met pergolide of cabergoline, een verhoogde kans hebben op de ontwikkeling van hartklepafwijkingen. De prevalentie was echter nog nooit goed uitgezocht en bovenstaande studie geeft daar een duidelijk antwoord op voor wat betreft de echocardiografische prevalentie. Zowel pergolide als cabergoline gaven in een relatief hoog percentage van de patiënten (23,4 en 28,6%, respectievelijk) klinisch afwijkende klepregurgitatie op de transthoracale echo, waarbij het RR significant groter was afhankelijk van de hartklep (aorta, mitralis of tricuspidalis).

Ergotderivaat dopamineagonisten geven dezelfde hartklepafwijkingen als de ergotalkaloiden ergotamine en methysergide tegen migraine. Al deze middelen hebben gemeen dat ze een sterke affiniteit hebben voor de serotoninereceptor subtype 5-HT_{2B}. Deze receptor komt veelvuldig tot expressie in hartweefsel en medieert de mitogenese.

In deze studie werd de correlatie met klinische symptomen jammer genoeg niet onderzocht. Wel worden 2 patiënten beschreven die naar aanleiding

van de echo werden behandeld (1 met hartklep-
vervanging en 1 met medicamenteuze therapie).
Of er actie is ondernomen op al die andere
patiënten met een klinisch afwijkende klep-
regurgitatie op de echo, wordt niet beschreven.
Een andere opvallende bevinding in deze studie
was de afwijkende 'mitral tenting area' in alle
behandelgroepen, dus ook bij patiënten die
behandeld zijn met de non-ergoline dopamine-
agonisten pramipexol en ropinirol. De auteurs
suggereren dat ook deze patiënten regelmatig
echocardiografisch gecontroleerd moeten worden.
Deze uitspraak is wellicht te voorbarig gezien het
feit dat deze 'mitral tenting area' maat nog niet
goed is uitgezocht voor deze patiëntengroep.
De vraag is of alle patiënten die pergolide of
cabergoline gebruiken nu jaarlijks echocardi-
grafisch moeten worden gecontroleerd, ook al zijn er
geen klinische symptomen, zoals decompensatio
cordis of cardiale soufflé? Gezien de prevalentie die
uit deze studie naar boven komt, lijkt dat wel aan te
raden. Tevens dient bij elk neurologisch consult de
cardialectractusanamnese te worden doorgenomen
en zonodig verwezen te worden naar een cardioloog.
Verder kan in zijn algemeenheid worden opgemerkt
dat in de toekomst nieuwe medicijnen die een (grote)
affiniteit voor de 5-HT_{2B}-receptor blijken te hebben,
kritisch dienen te worden onderzocht in klinische
trials. Artsen zullen verder moeten overwegen om de
reeds bestaande middelen, zoals boven beschreven,
alleen dan voor te schrijven wanneer er geen alterna-
tieven voor de betreffende patiënt voorhanden zijn.

Subarachnoïdale bloeding behandeld met 'clipping': langetermijneffecten op werk, relaties, persoonlijkheid en stemming

Bron: *Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJ; Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. Neurosurgery 2007;60:91-7.*

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

Doel: Slechts eenderde van de patiënten krijgt na een subarachnoïdale bloeding ('subarachnoid hemorrhage'; SAH) op basis van een aneurysma, zijn functionele

onafhankelijkheid terug. Ondanks dit herstel ervaren veel patiënten psychosociale problemen. Deze bijdrage onderzocht de langetermijneffecten van SAH op werk, relaties, persoonlijkheid en stemming.

Methoden: Voor deze studie werden patiënten geïnccludeerd die tussen 1985 en 2001 zijn geclipt na een SAH en die na de behandeling weer onafhankelijk konden functioneren. De patiënten ondergingen gestructureerde interviews over werk, relaties en persoonlijkheid voor en na het SAH. Angst en depressie werden vastgesteld met de 'Hospital Anxiety and Depression Scale' en de scores werden vergeleken tussen de studie- en een controlegroep.

Resultaten: Zeshonderdentiën patiënten werden geïnterviewd (gemiddelde follow-up na SAH: 8,9 jaar). Van de patiënten die werkten, stopte 26% en ging 24% korter werken of had een functie met minder verantwoordelijkheid. Gemiddeld gingen patiënten 9,4 maanden na ontslag uit het ziekenhuis weer aan het werk (spreiding: 0-96 maanden). Van de patiënten was 7% gescheiden vanwege SAH-gerelateerde problemen. Vijfennegentig procent van de patiënten rapporteerde veranderingen in persoonlijkheid, waarvan toegenomen geïrriteerdheid (37%) of emotionaliteit (29%) als de opvallendste verandering werd waargenomen. Ongeveer 10% van de patiënten had een 'Hospital Anxiety and Depression Scale'-score in het gebied van een waarschijnlijke depressie of beangstigende toestand. Slechts 25% rapporteerde een volledig herstel zonder psychosociale of neurologische problemen.

Conclusie: De psychosociale effecten van SAH op de lange termijn zijn aanzienlijk, zelfs bij patiënten die weer onafhankelijk konden functioneren. Behandelend artsen zouden zich bewust moeten zijn van deze langetermijneffecten van SAH als zij de prognose en re-integratie in werk na het initiële herstel bespreken met patiënten en familie.

Commentaar:

Het doel van de studie was om vast te stellen wat de frequentie is van het voorkomen van psychosociale problematiek bij patiënten na een SAH op basis van een aneurysma dat behandeld is met clippen, en die nadien onafhankelijk functioneren.

Het blijkt dat bij een gemiddelde follow-up van ± 9 jaar slechts 25% volledig herstelt. Dit lage percentage benadrukt nog eens dat patiënten die na clippen ogenschijnlijk genezen zijn dit bij nader, gedetailleerd, onderzoek waarschijnlijk niet zijn. Het is afwachten of in vervolgstudies ook SAH- of behandelingsvariabelen kunnen worden gevonden die correleren met het psychosociale functioneren op de lange termijn.