

Het effect van perampanel en diepe hersenstimulatie op orthostatische tremor

Jelle Hellemons BSc

Supervisie: W.A. Babeliowsky MSc, Dr. B.E. Swinnen MD PhD, A.F. van Rootselaar MD PhD



Overzicht inhoud

- Algemene informatie
- Perampanel (Fycompa)
- Diepe hersenstimulatie
- Het onderzoek
- Inclusie patiënten
- Resultaten
 - Bijwerkingen
 - Vragenlijsten
 - Statijd
- Beperkingen onderzoek
- Conclusie en aanbeveling



Orthostatische tremor (OT)

- Kenmerken van OT¹
 - Trillen van de benen (13-20Hz)
 - Bij stilstaan
 - Bijkomende tremor van de armen
- Epidemiologie¹
 - Zeldzaam
 - Na het 50^e levensjaar
 - Treft vrouwen vaker dan mannen (2:1 verhouding)
- Kwaliteit van leven (KvL)^{2,3}
- Behandeling
 - Clonazepam, gabapentine
 - Werkt vaak beperkt/niet
 - Nieuwe medicatie: Perampanel?
 - Diepe hersenstimulatie (DBS)



Perampanel (Fycompa)

- Anti-epilepticum
- Studie uit 2019 met initiële veelbelovende resultaten⁴
- Bijwerkingen
- Off-label voorgeschreven voor OT
- Dosis van 2 - 4mg voor OT

Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients

Alexandre Gironell* & Juan Marín-Lahoz

Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, ES

Abstract

Background: Primary orthostatic tremor (POT) is a rare disorder for which current treatments are largely ineffective. Following up on our recent report of complete resolution of POT symptoms in a patient using low doses of perampanel, we describe our experience of perampanel in 20 patients.

Methods: Twenty patients whose neurologists prescribed perampanel were recruited. Initial dose was 2 mg/day, which was increased to 4 mg/day after the first month. Treatment efficacy was self-scored from +3 to -3 at 1 and 3 months.

Results: Eight patients withdrew due to adverse effects. Of the 12 patients who completed the study, 92% indicated that their POT symptoms had improved after 1 month, with 75% indicating moderate to marked improvement (mean score 1.9 ± 0.9). This improvement was not sustained by follow-up at 3 months (mean score 0.9 ± 1.3). A rebound of POT symptoms that lasted 2–6 weeks was observed in most patients who withdrew.

Discussion: Our experience with this series of cases points to the potential of low-dose perampanel as a treatment for POT, although poor tolerance and the possibility of a non-persistent therapeutic benefit need to be considered. Controlled studies are needed to confirm these findings.

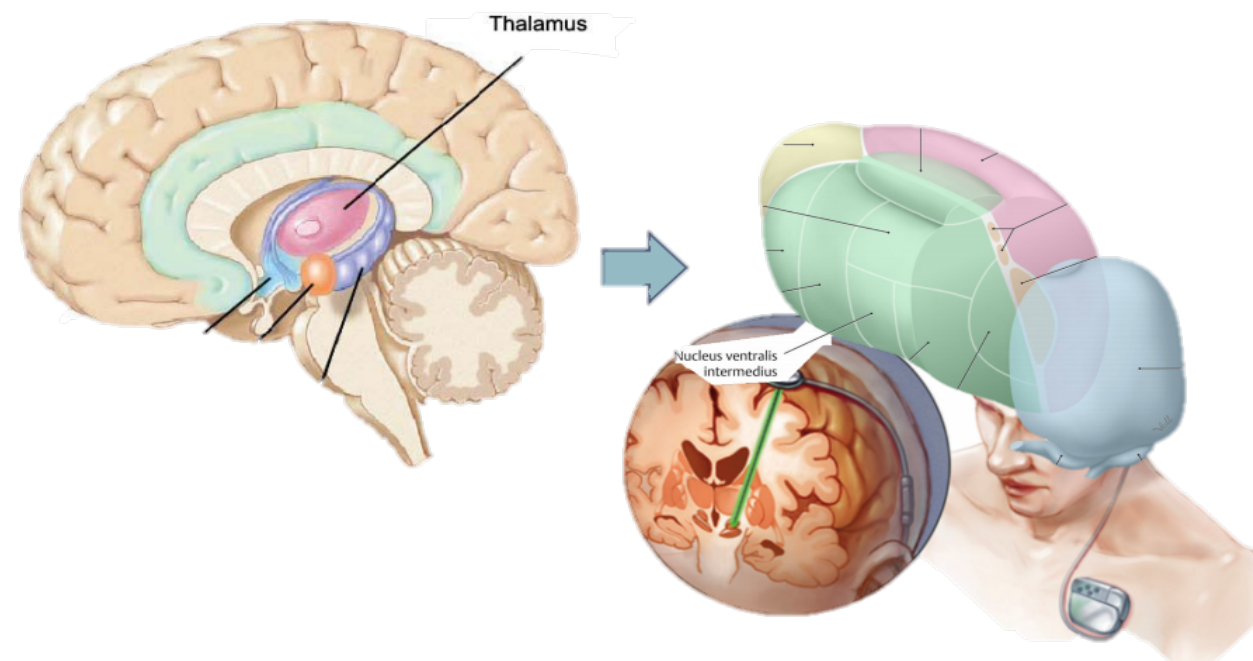
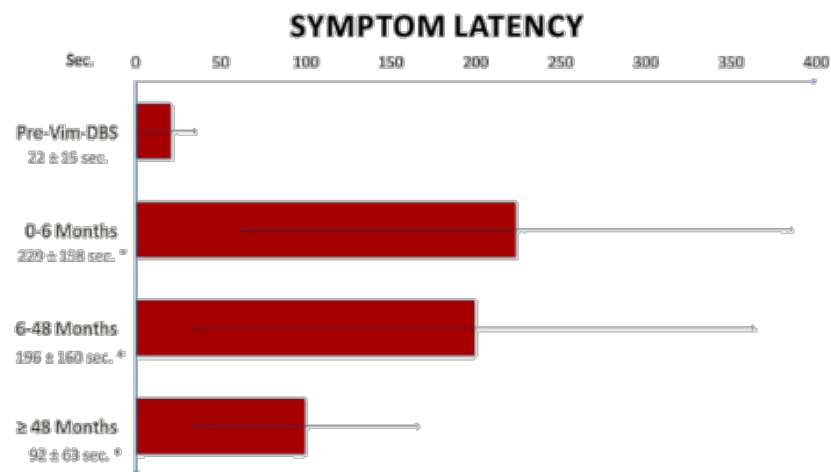
Keywords: Orthostatic tremor, primary orthostatic tremor, tremor, perampanel, unsteadiness

Citation: Gironell A, Marín-Lahoz J. Primary orthostatic tremor: experience of perampanel use in 20 patients. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2019; 9. doi: 10.7916/tohm.v0.720



Diepe hersenstimulatie (DBS)

- Operatieve ingreep
- Elektrode specifiek hersengebied
- Bij geen effect medicatie
- Studie uit 2017 positieve resultaten⁵



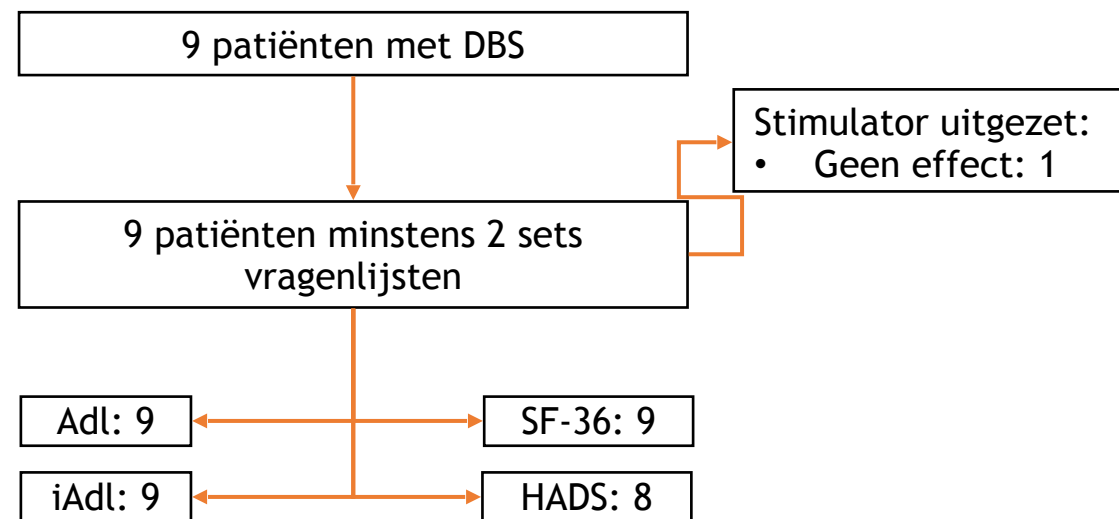
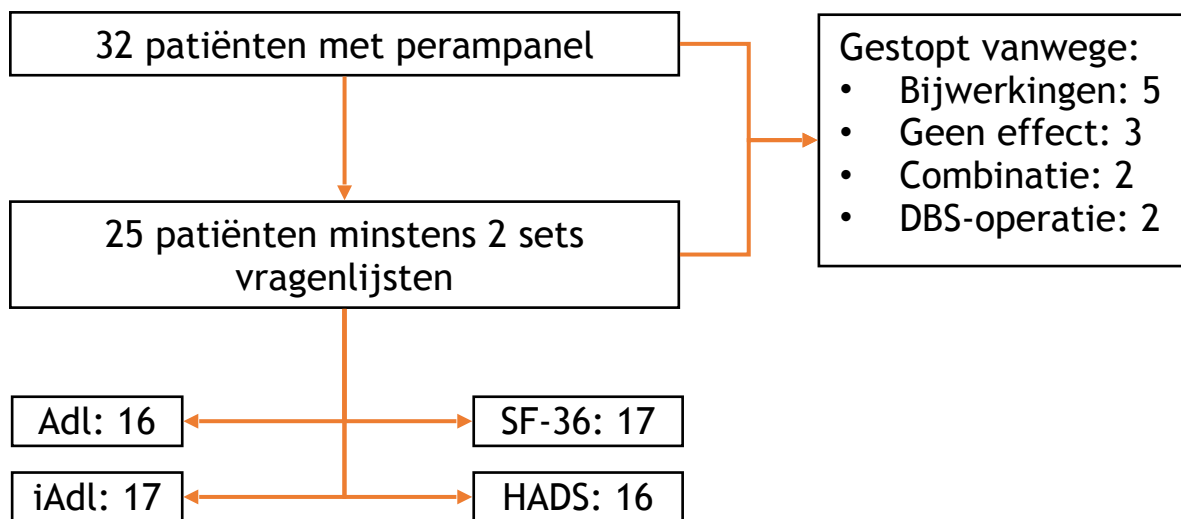


Het onderzoek: Wat heb ik gedaan?

- Onderzoek naar perampanel en DBS
 - Het effect van perampanel en DBS op OT
 - Het verschil in effect tussen de twee behandelopties
- Patiënten met OT uit het Amsterdam UMC, locatie AMC
 - perampanel
 - DBS
- Bijwerkingen
- Vragenlijsten (voor en na starten medicatie/operatie)
 - (Instrumental) Activities of Daily Living (ADL/iADL)
 - 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
 - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Statijd



Inclusie patiënten





Resultaten: Bijwerkingen

Bijwerkingen uit vragenlijsten

Perampanel:

- 11/32 patiënten **geen** bijwerkingen
- 5/32 ernstige bijwerkingen

DBS

- 1/9 patiënten geen bijwerkingen
- 4/9 patiënten opnieuw geopereerd

Behandeling	Bijwerking	Aantal patiënten	Percentage van het totaal aantal patiënten
Fycompa/perampanel (N=32)	Duizeligheid	6	18.5%
	Huiduitslag	3	9.4%
	Slaapproblemen	3	9.4%
	Wazig zicht	2	6.3%
	Hallucinaties	2	6.3%
	Misselijkheid	2	6.3%
	Nachtmerries	2	6.3%
	Vermoeidheid	2	6.3%
	Agitatie	1	3.1%
	Gevoel van spanning	1	3.1%
	Hersennist	1	3.1%
	Gestoorde gang	1	3.1%
	Droge mond*	1	3.1%
	Vergeetachtigheid	1	3.1%
	Hoofdpijn	1	3.1%
	Zware benen*	1	3.1%
	Heesheid*	1	3.1%
	Malaise	1	3.1%
	Keelpijn*	1	3.1%
	Waterige ogen*	1	3.1%
	Verergerde OT-symptomen	1	3.1%
DBS: Bijwerkingen na operatie (N=9)	Pijn rondom de generator en/of de onderhuidse draden	4	44.4%
	Cognitieve klachten	2	22.2%
	Oedeem rondom de generator of elektrode	2	22.2%
	Depressieve symptomen	1	11.1%
DBS: Stimulatie gerelateerd (N=9)	Balansproblemen	5	55.6%
	Dysartrie	5	55.6%

. *Bijwerkingen komen niet overeen met het Farmacotherapeutisch Kompas



Resultaten: Bijwerkingen

Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): duizeligheid en slaperigheid.

Vaak (1-10%): veranderde eetlust, agressie, boosheid, angst, verwarde toestand, ataxie, dysartrie, evenwichtsstoornis, prikkelbaarheid, dubbelzien, wazig zien, vertigo, misselijkheid, rugpijn, gestoorde gang, vermoeidheid, gewichtstoename, vallen.

Soms (0,1-1%); suïcide en suïcidaal gedrag.

Verder: Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en Stevens-Johnson-syndroom (mogelijk met fataal verloop).

Bij kinderen zijn slaperigheid, prikkelbaarheid, agressie en agitatie vaker waargenomen dan bij adolescenten en volwassenen.

Behandeling	Bijwerking	Aantal patiënten	Percentage van het totaal aantal patiënten
Fycompa/perampanel (N=32)	Duizeligheid	6	18.5%
	Huiduitslag	3	9.4%
	Slaapproblemen	3	9.4%
	Wazig zicht	2	6.3%
	Hallucinaties	2	6.3%
	Misselijkheid	2	6.3%
	Nachtmerries	2	6.3%
	Vermoeidheid	2	6.3%
	Agitatie	1	3.1%
	Gevoel van spanning	1	3.1%
	Hersennist	1	3.1%
	Gestoorde gang	1	3.1%
	Droge mond*	1	3.1%
	Vergeetachtigheid	1	3.1%
	Hoofdpijn	1	3.1%
	Zware benen*	1	3.1%
	Heesheid*	1	3.1%
	Malaise	1	3.1%
	Keelpijn*	1	3.1%
	Waterige ogen*	1	3.1%
	Verergerde OT-symptomen	1	3.1%
DBS: Bijwerkingen na operatie (N=9)	Pijn rondom de generator en/of de onderhuidse draden	4	44.4%
	Cognitieve klachten	2	22.2%
	Oedeem rondom de generator of elektrode	2	22.2%
	Depressieve symptomen	1	11.1%
DBS: Stimulatie gerelateerd (N=9)	Balansproblemen	5	55.6%
	Dysartrie	5	55.6%

*Bijwerkingen komen niet overeen met het Farmacotherapeutisch Kompas



Resultaten: Activiteiten van het Dagelijks Leven (ADL)

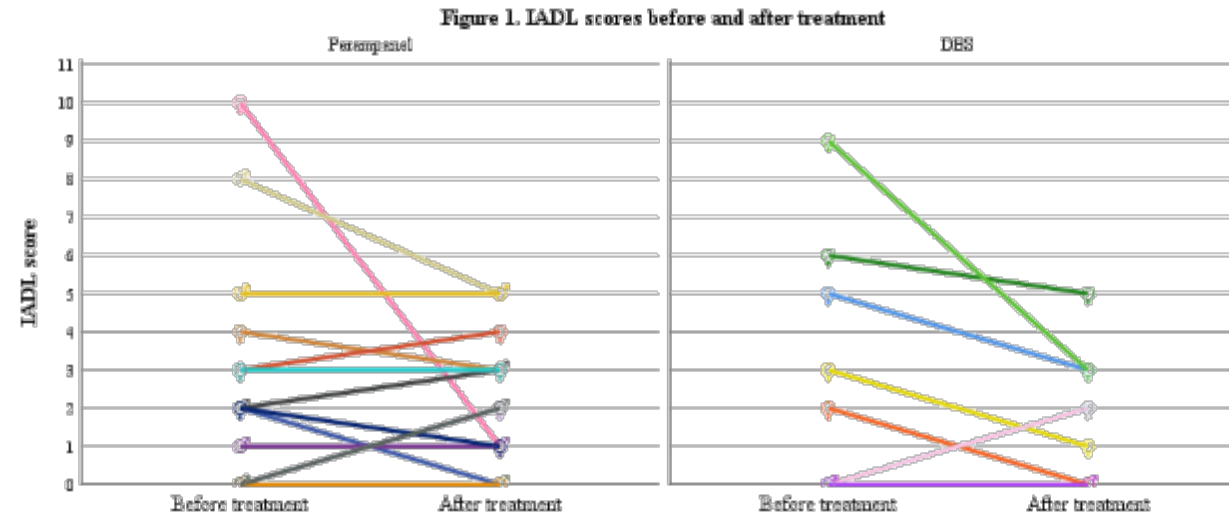
- Niveau van onafhankelijkheid
- Score van 0-6
- Praktisch onverminderd voor beide behandelgroepen
 - Zowel voor als na start behandeling

WASSEN (gewoon wassen of het nemen van een douche of bad)	☐ Onafhankelijk: wast zichzelf volledig onafhankelijk of wordt slechts geholpen voor één onderdeel (bv. het wassen van de rug of een gehandicapt lichaamsdeel).
	☐ Afhankelijk: heeft hulp nodig bij het wassen van meer dan één lichaamsdeel; heeft hulp nodig om in en uit het bad te komen of wast zichzelf helemaal niet.
KLEDEN	☐ Onafhankelijk: neemt zelf de kledingsstukken uit de kast of lade, kleedt zichzelf aan en kan losse kledingsstukken zonder problemen aandoen. Het vastbinden van de schoenveters wordt niet beoordeeld.
	☐ Afhankelijk: kleedt zichzelf niet aan of slaagt er slechts in om zich gedeeltelijk aan te kleden.
WC-BEZOEK	☐ Onafhankelijk: kan zich zonder hulp verplaatsen naar of van het toilet, zich neerzetten en rechtkomen van het toilet en zichzelf reinigen. Hij kan eventueel zelfstandig 's nachts een bedpan of urinaal gebruiken. Gebruik van mechanische hulpmiddelen is toegelaten.
	☐ Afhankelijk: De patiënt kan zich niet zonder gedeeltelijke hulp (stimulatie, controle) van derden verplaatsen naar of van het toilet en/of zich neerzetten en rechtkomen van het toilet. Hij heeft hulp nodig bij het gebruik van een bedpan.
VERPLAATSEN BINNENSHUIS	☐ Onafhankelijk: kan zich volledig zelfstandig in en uit een bed of een fauteuil verplaatsen (mag hiervoor mechanische hulpmiddelen gebruiken).
	☐ Afhankelijk: heeft hulp nodig om in en uit een bed of fauteuil te komen; doet geen zelfstandige verplaatsingen.
CONTINENTIE	☐ Onafhankelijk: De patiënt heeft geen enkel probleem, noch voor urine noch voor feces.
	☐ Afhankelijk: er bestaat een gedeeltelijke of volledige incontinentie voor urine of feces. Voor partiële of volledige controle van de continentie worden lavementen, katheters of een bedpan/urinaal gebruikt.
VOEDEN	☐ Onafhankelijk: neemt het voedsel zelf van het bord en eet zelfstandig. Voorbereidende handelingen zoals het snijden van vlees of het boteren van brood worden niet geëvalueerd.
	☐ Afhankelijk: heeft hulp nodig bij de voeding of moet gevoed worden (ook artificieel).



Resultaten: Instrumentele Activiteiten van het Dagelijks Leven (iADL)

- Beoordelen vaardigheden om zelfstandig te kunnen wonen
- Ingewikkeldere taken dan de standaard ADL
- Taken als telefoneren, inkopen doen, maaltijden bereiden etc.
- Score van 0-21 voor vrouwen - van 0-12 bij mannen
- Lichte verbetering beide patiëntengroepen



	Perampanel		DBS	
	Gender		Gender	
	Vrouw	Man	Vrouw	Man
	Mean	Mean	Mean	Mean
Voor start behandeling	2,45	2,67	3,57	,00
Na start behandeling	1,91	2,33	2,29	,00



Resultaten: 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

- Brede vragenlijst
 - 9 verschillende domeinen
 - Kwaliteit van leven kaart brengen
 - Score 0-100
- Vergelijking met de gezonde populatie
- Verbetering in alle 9 domeinen voor **perampanel**
 - Significante verbetering in Fysiek functioneren, Sociaal functioneren, Vitaliteit en Gezondheidsverandering
- Verbetering in 8/9 domeinen voor **DBS**
 - Geen verandering Rolbeperking door emotionele problemen
 - Significante verbetering in Fysiek functioneren, Mentale gezondheid, Vitaliteit, Pijn en Gezondheidsverandering

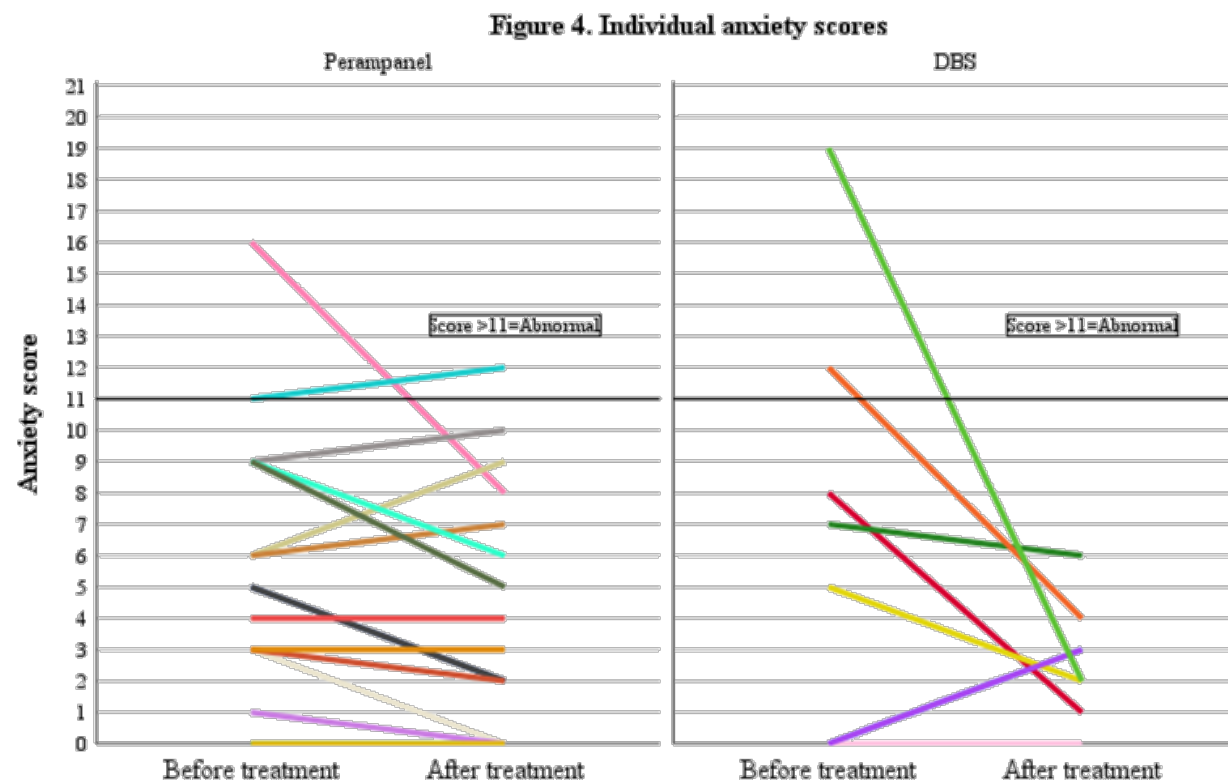


Resultaten: 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)



Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

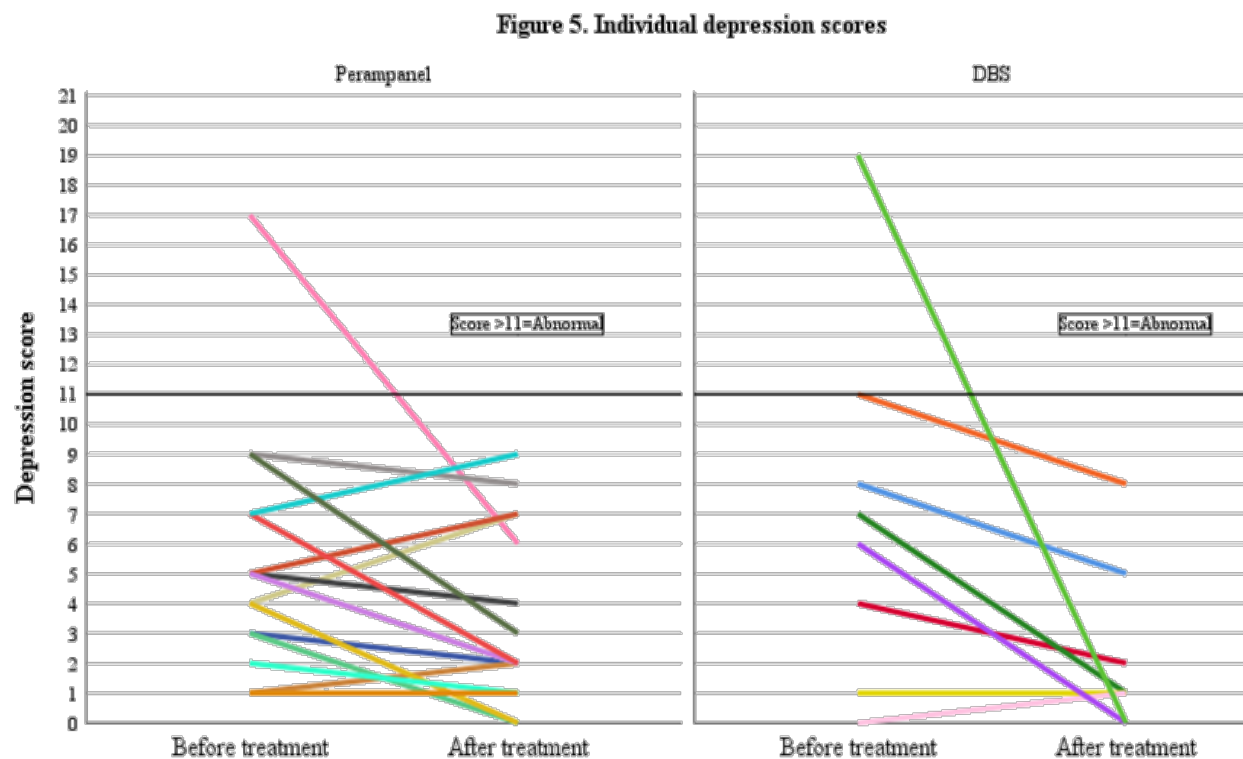
- In kaart brengen mentale gezondheid
- Twee domeinen: Angst en Depressie
- 14 vragen, 7 per domein
- Score van 0-21
 - Score 0-7: Geen depressie/angststoornis
 - Score 8-11: Een *mogelijke* depressie/angststoornis
 - Score >11: *Vermoedelijke* depressie/angststoornis
- Gemiddelde afname score in beide domeinen voor beide behandelgroepen
 - Significante afname depressieklachten bij perampanel-behandeling





Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

- In kaart brengen mentale gezondheid
- Twee domeinen: Angst en Depressie
- 14 vragen, 7 per domein
- Score van 0-21
 - Score 0-7: Geen depressie/angststoornis
 - Score 8-11: Een *mogelijke* depressie/angststoornis
 - Score >11: *Vermoedelijke* depressie/angststoornis
- Gemiddelde afname score in beide domeinen voor beide behandelgroepen
 - Significante afname depressieklachten bij perampanel-behandeling

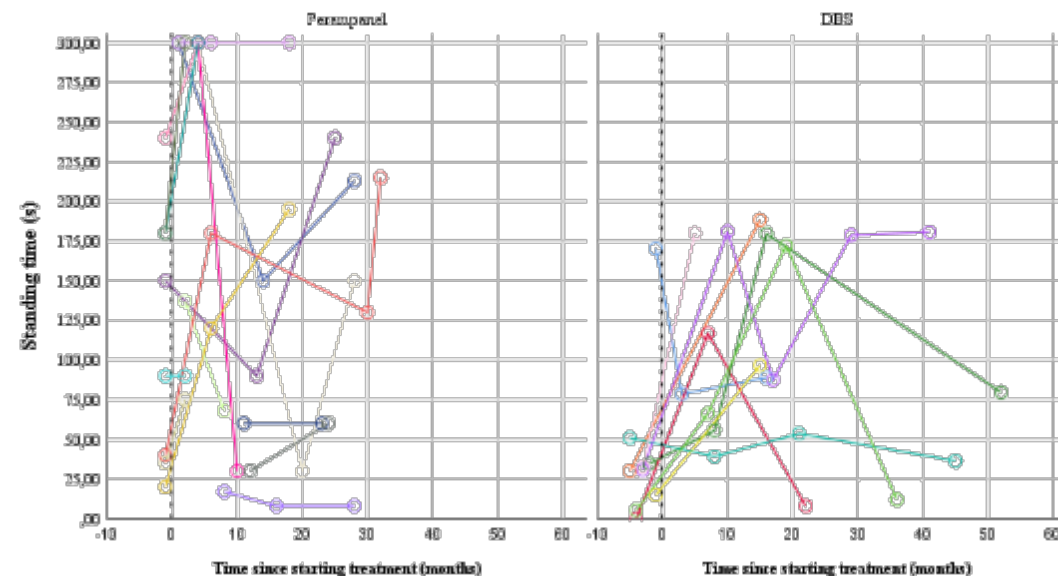
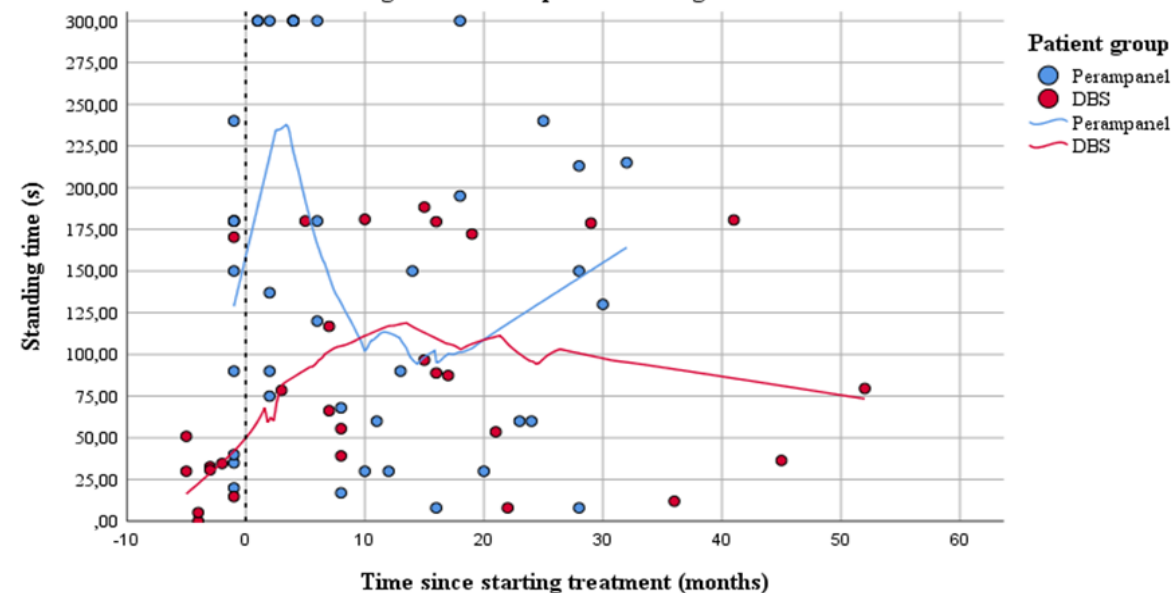




Resultaten: Statijd

- Definitie statijd
- Vragenlijsten
- Polibezoeken
- Tijdens oppervlakte-elektromyografie-metingen (SEMG-metingen)
- Stijging van statijd na start behandeling
- Vervolgens enige daling

Figure 6. Scatter plot of standing times





Beperkingen onderzoek

- Kleine groep patiënten
 - Geen harde conclusies
- Niet alle vragenlijsten compleet ingevuld
- Metingen statijd niet volledig betrouwbaar
- Sommige vragenlijsten achteraf afgenomen



Conclusie en aanbeveling

- Perampanel goede optie voor meerderheid OT patiënten
 - Optie vóór een eventueel DBS-traject
- Bij geen effect/veel bijwerkingen standaard medicatie/perampanel → DBS als optie
- Initiële verbetering van OT-klachten in beide groepen
 - Zowel kwaliteit van leven als statijd
 - Verbetering houdt wel aan na aantal maanden⁴
- Veel bijwerkingen, lage tolerantie perampanel
- Statijd lijkt te verminderen na enkele jaren (ziekteprogressie en/of gewenning?)
- Grotere onderzoeken en gerandomiseerde studies aanbevolen
 - Vergelijkende studie met standaard medicatie
- Vragenlijsten online!



En verder...

- Posterpresentatie Annual Meeting Amsterdam Neuroscience
 - Beknopte beschrijving van de OT-database
- Systematic Review behandelingen OT
- Vragenlijsten online

Amsterdam Neuroscience Orthostatic Tremor: A National Cohort



Jelle Hellemons BSc¹, Wietske A. Babeliowsky MSc¹, Bart Swinnen MD PhD¹, Esther van der Woude MD¹, Arthur Buijink MD PhD¹, Anne-Fleur van Rootselaar MD PhD¹

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Neuroscience

Introduction

Orthostatic tremor (OT):

- Movement disorder which affects quality of life.^{1,2}
- Fast tremor of the legs of 13-20 Hz during stance¹
- General feeling of 'unsteadiness'.¹
- Orphan disorder (~ 200 known patients NL).
- Diagnosis confirmed with surface EMG (SEMG).
- Amsterdam UMC Expert centre: large cohort (N=105) of Dutch OT patients.
- Off-label novel treatment perampanel.³

Objectives

- 1) Describe patient characteristics Dutch OT cohort.
- 2) Evaluate effects of treatment, a.o. perampanel vs standard treatment.
- 3) Comparison to literature.¹

Methods

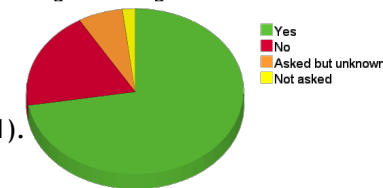
- ~~CASTOR database: OT patients from AMC (N=66) and Dutch OT patient group (N=39).~~
- Patients are annually monitored with self-assessment questionnaires.
- Medical charts (AMC patients).

Results

Patient characteristics

- 72.4% (N=76) SEMG-confirmed OT (Figure 1).

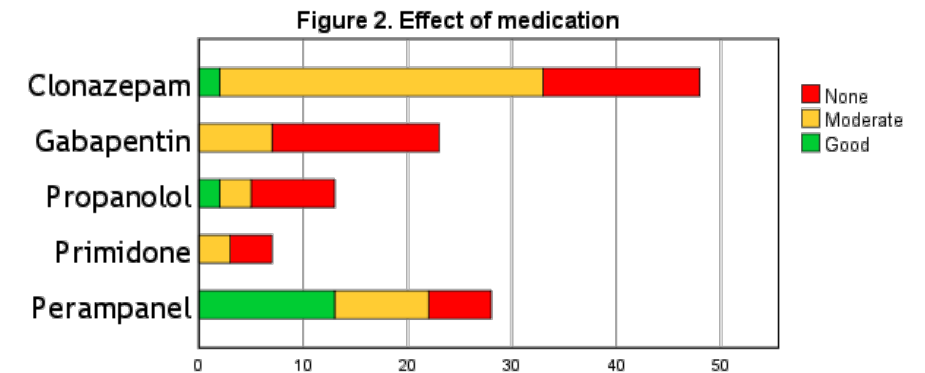
Figure 1. Is diagnosis SEMG confirmed?



Medication

- Table of most prescribed medication (Figure 2).

Table 1. Patient characteristics	Dutch OT patients (N=105)	Hassan et al. (N=184) ¹
% of female patients	69.5%	63.6%
Mean age at symptom onset (years)	53.8	59.3
Diagnostic delay (years)	7.1	7.2
% of falls reported	30.5%	24.1%
% of patients with postural arm-tremor	77.1%	60.3%
% of patients describing OT as progressive	82.9%	91.0%
% of family history of OT	14.3%	4.9%



Conclusions

- OT Severely affects its patients.
- Difficult to diagnose.
- Long diagnostic delay; more awareness necessary.

- Findings comparable with previous research, differences in age of onset, falls reported, arm tremor, family history.
- Perampanel promising treatment option; longer follow-up studies needed.³

References

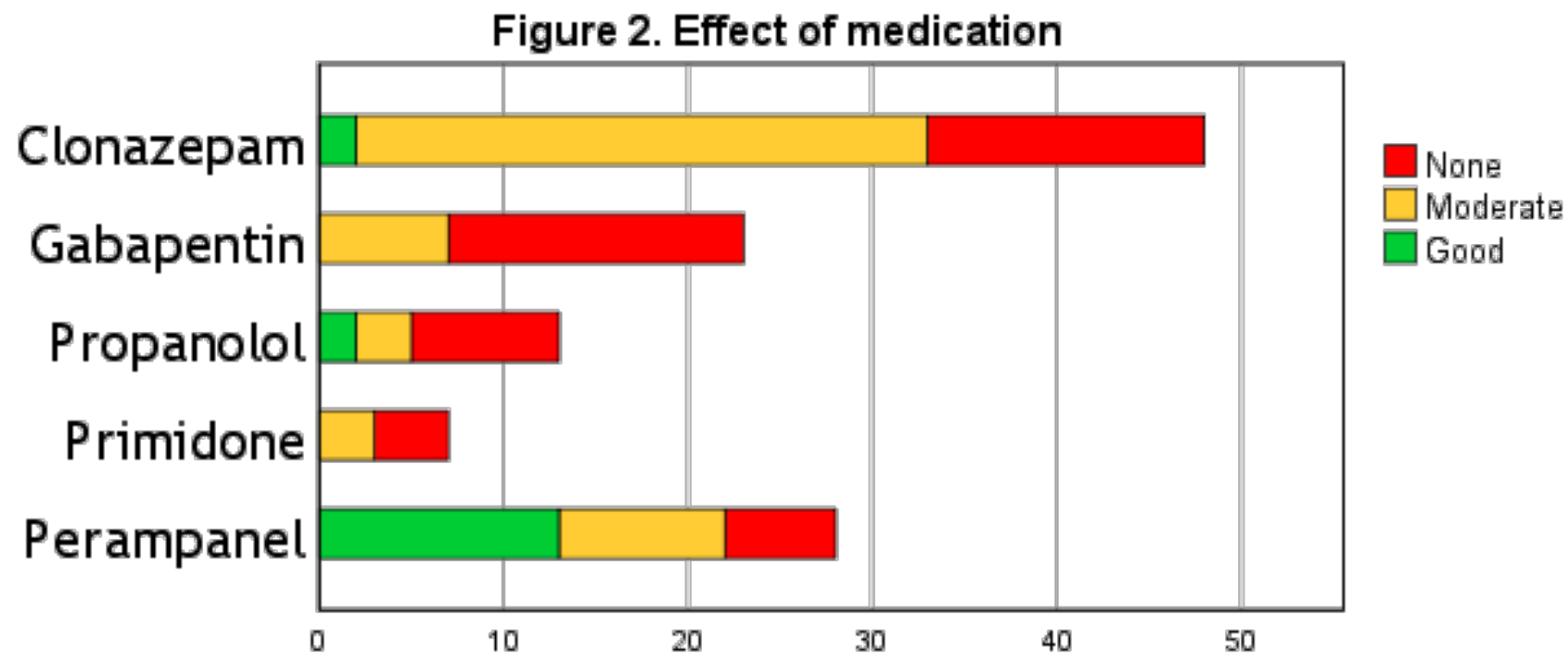
1. Hassan A, van Gerpen JA. Orthostatic Tremor and Orthostatic Myoclonus: Weight-bearing Hyperkinetic Disorders: A Systematic Review, New Insights, and Unresolved Questions. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2016;6:417.
2. Maugest L, McGovern EM, Mazalovic K, Doulazmi M, Apartis E, Anheim M, et al. Health-Related Quality of Life Is Severely Affected in Primary Orthostatic Tremor. Front Neurol. 2017;8:747.
3. Gironell A, Marin-Lahoz J. Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2019;9.

Contact address: j.hellemons@amsterdamumc.nl
Dutch OT patient group: <https://www.orthostatischetremor.nl/>





Poster: Effect medicatie





Vragen??



Referenties

1. Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Milber JM, Bower JH, Wilkinson JR. Orthostatic tremor: Clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. *Neurology*. 2016;86(5):458-64.
2. Maugest L, McGovern EM, Mazalovic K, Doulazmi M, Apartis E, Anheim M, et al. Health-Related Quality of Life Is Severely Affected in Primary Orthostatic Tremor. *Front Neurol*. 2017;8:747.
3. Gerschlager W, Katzenschlager R, Schrag A, Lees AJ, Brown P, Quinn N, et al. Quality of life in patients with orthostatic tremor. *J Neurol*. 2003;250(2):212-5.
4. Gironell A, Marín-Lahoz J. Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9.
5. Merola A, Fasano A, Hassan A, Ostrem JL, Contarino MF, Lyons M, et al. Thalamic deep brain stimulation for orthostatic tremor: A multicenter international registry. *Mov Disord*. 2017;32(8):1240-4.



Aanvullende tabel

- SF-36 scores

SF-36 Subdomain	Perampanel (N=17)			DBS (N=9)			Dutch population (N=258)	
	<i>Before treatment</i>	<i>After treatment</i>	p-value	<i>Before treatment</i>	<i>After treatment</i>	p-value	<i>Age 55-64</i>	<i>Age 65-75</i>
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD
Physical functioning	47.94 ± 19.77	60.59 ± 20.61	0.005*	40.00 ± 16.48	59.38 ± 17.00	0.023*	72.7 ± 24.4	66.7 ± 26.0
Social functioning	61.03 ± 22.05	72.79 ± 26.97	0.041*	51.39 ± 35.60	73.61 ± 22.92	0.208	86.6 ± 21.4	83.2 ± 23.7
Physical health problems	22.06 ± 36.32	41.18 ± 42.34	0.061	15.63 ± 22.90	43.75 ± 47.72	0.108	76.5 ± 38.1	69.1 ± 42.5
Emotional health problems	58.82 ± 44.92	66.67 ± 42.49	0.387	59.26 ± 40.06	59.26 ± 46.48	1.000	90.1 ± 24.5	82.9 ± 33.8
Mental health	71.29 ± 19.76	76.00 ± 18.06	0.238	58.86 ± 25.79	85.71 ± 9.76	0.040*	77.1 ± 18.7	75.9 ± 17.3
Vitality	49.12 ± 17.43	58.24 ± 21.06	0.020*	31.88 ± 12.52	61.25 ± 20.83	0.017*	67.0 ± 21.3	64.2 ± 22.0
Pain	68.31 ± 28.42	72.63 ± 24.45	0.435	27.81 ± 23.32	64.03 ± 25.42	0.017*	74.7 ± 25.0	74.8 ± 28.0
General health	46.18 ± 19.81	52.94 ± 18.63	0.068	38.33 ± 18.71	53.89 ± 19.81	0.092	64.4 ± 22.2	60.1 ± 23.9
Health progression	41.18 ± 24.91	69.12 ± 20.78	0.003**	25.00 ± 21.65	61.11 ± 33.33	0.023**	48.7 ± 15.4	46.8 ± 20.5

Table 2. SF-36 scores

* p≤0.050 ** p-value was calculated using the Wilcoxon Signed Rank Test