

# Chapter 10

## Nederlandse samenvatting

OT is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door een karakteristieke hoogfrequente tremor van  $\geq 13$ Hz, die zich voornamelijk voordoet in de onderste ledematen tijdens het staan, uitgelokt door de inspanning om tegen de zwaartekracht in te werken. Omdat primaire OT een uiterst zeldzame aandoening is, is de klinische, pathofysiologische en therapeutische kennis nog onvoldoende ontwikkeld en onderzocht (6). Het vergroten van deze kennis is essentieel om de zorg voor patiënten te verbeteren en effectieve behandelingen te ontwikkelen, met als doel de kwaliteit van leven van patiënten te verhogen. De studies beschreven in het eerste deel van dit proefschrift onderzochten de klinische aspecten van primaire OT, waarbij de focus lag op de diagnostische vertraging en de langetermijneffecten van OT op de kwaliteit van leven van patiënten. In het tweede deel werd de effectiviteit van verschillende behandelmethoden onderzocht. Het doel van dit proefschrift is om het inzicht in deze invaliderende aandoening te vergroten en bij te dragen aan de verfijning van behandelstrategieën.

Volgens de criteria van de Movement Disorder Society (1) moet de diagnose OT bevestigd worden via elektromyografie (EMG). In alle studies in dit proefschrift zijn enkel patiënten met een door EMG bevestigde OT-diagnose geïnccludeerd, met uitzondering van **Hoofdstuk 2**. In dat hoofdstuk werd onderscheid gemaakt tussen patiënten mét en zonder EMG-bevestiging. De eerste groep werd geclassificeerd als "EMG-bevestigde OT" en de tweede als "symptoom gebaseerde OT".

### Deel 1 Klinische Aspecten

Het stellen van de diagnose OT is uitdagend als gevolg van het zeldzame karakter, de specifieke symptomen en symptomen die niet worden herkend door zorgverleners die niet bekend zijn

met OT. Dit leidt vaak tot foutieve diagnoses voorafgaand aan de uiteindelijke OT-diagnose. Het diagnostisch proces is vaak complex en tijdrovend. Om dit aan te pakken en klinische indicatoren te identificeren die de basis kunnen vormen voor een verbeterd diagnostisch kader, is in **Hoofdstuk 2** een uitgebreide analyse uitgevoerd in een internationaal OT-cohort. In 2019 ontwikkelde en lanceerde de Amerikaanse OT-gemeenschap een online vragenlijst met 57 vragen over demografie, het diagnostisch proces en symptomen. Dit resulteerde in een cohort van 360 OT-patiënten, waarvan 147 met een EMG-bevestigde en 213 met een symptoom gebaseerde OT-diagnose. Met behulp van beschrijvende analyses zijn de demografische gegevens, vertraging in diagnose, betrokken artsen bij diagnostisering, symptomen en klachten, en neurologische en psychische comorbiditeiten onderzocht. In de patiëntengroep met EMG-bevestigde OT bleek de vertraging in diagnose zowel te worden veroorzaakt door patiënten die wachten met het zoeken van medische hulp, als door zorgverleners die OT niet herkennen. Dit resulteerde vaak in het ontbreken van een diagnose of een foutieve diagnose. Een formele OT-diagnose wordt meestal gesteld door een neuroloog gespecialiseerd in bewegingsstoornissen. Veel patiënten rapporteerden de volgende symptomen: trillen/tremor in beide benen bij staan, instabiliteit, krullen van de tenen voor extra steun bij staan, en het gevoel te gaan vallen bij staan. Deze klachten namen na verloop van tijd toe in ernst en aantal. Daarnaast gaf de meerderheid van de patiënten aan ten minste af en toe angstklachten te ervaren. De bevindingen bij de EMG-bevestigde OT-patiënten kwamen sterk overeen met die van de symptoom gebaseerde groep.

OT heeft grote impact op het dagelijks leven doordat het toenemende onvermogen om stil te staan en de noodzaak om te zitten of bewegen ertoe kunnen leiden dat patiënten normale dagelijkse activiteiten vermijden. In **Hoofdstuk 3** werd prospectief onderzocht hoe OT het dagelijks functioneren en welzijn in de loop van de tijd beïnvloedt, om zo inzicht te krijgen in welke mate de kwaliteit van leven is aangetast. Drieënvijftig OT-patiënten uit het Nederlandse cohort vulden tussen februari 2018 en augustus 2024 jaarlijks vier gevalideerde vragenlijsten en de Nederlandse OT-vragenlijst in. Met behulp van de gevalideerde vragenlijsten zijn de mate van angst, depressie, functionele beperkingen, en kwaliteit van leven geëvalueerd. Daarnaast is met behulp van de OT-vragenlijst de ernst van de symptomen, impact op het dagelijks leven, en beïnvloedende factoren geëvalueerd. Data werden verzameld bij de start van het onderzoek en tijdens klinische follow-up. De data is onderzocht met behulp van beschrijvende statistiek. Daarnaast werden de gegevens voor depressie, angst en kwaliteit van leven vergeleken met normwaarden van de algemene bevolking. Het effect van tijd op de uitkomstmaten werd geanalyseerd met behulp van lineaire en gegeneraliseerde lineaire mixed models. OT-patiënten bleken slechter te scoren op dagelijks functioneren en welzijn dan de algemene bevolking. Op fysieke rolbeperkingen na, waarbij een positief verschil werd gezien tussen start en follow-up 3, bleven scores stabiel in de tijd. Na correctie voor leeftijd, geslacht en ziekteduur bij aanvang

van de studie, scoorden vrouwen hoger op fysieke rolbeperking en energie/vermoeidheid. Na correctie bleef tevens veel variabiliteit bestaan, zowel tussen patiënten als binnen individuele patiënten over de verschillende meetmomenten. De meeste patiënten ervaarden OT als progressief en de meerderheid van de patiënten had scores die wijzen op (mogelijke) depressie en/of angst.

## Deel 2 Behandeling

Hoewel OT zeer invaliderend is, is de effectiviteit van bestaande behandelopties grotendeels onbekend en ontbreekt een behandelrichtlijn. In **Hoofdstuk 4** werd de werkzaamheid en bijwerkingen van bestaande behandelingen onderzocht bij 78 patiënten uit het Nederlandse OT-cohort en vergeleken met data uit een systematisch literatuuronderzoek in PUBMED. Gegevens uit het cohort werden verkregen uit de jaarlijks ingevulde vragenlijsten. Voor het literatuuronderzoek werden artikelen geïncludeerd die: 1) over primaire OT gingen, 2) gepubliceerd waren na 1985, 3) geen patiënten uit het eigen Nederlandse cohort bevatten en 4) in het Engels of Nederlands geschreven waren. Vanuit zowel het Nederlandse OT-cohort als de geïncludeerde literatuurstudies werden voorgeschreven behandelingen, effectiviteit en bijwerkingen bestudeerd. De meeste patiënten worden met medicatie behandeld, gevolgd door diepe hersenstimulatie (DBS) en ruggenmergstimulatie, ondanks dat bleek dat deze behandelingen bij veel patiënten onvoldoende effectief zijn en regelmatig bijwerkingen gaven. In de literatuur werden de meeste patiënten met clonazepam behandeld en was clonazepam ook het meest effectief, terwijl perampanel het meest gebruikt én het meest effectief was in het Nederlandse cohort. Perampanel veroorzaakte in zowel de literatuur als het Nederlandse cohort ook de meeste bijwerkingen. Bilaterale DBS, specifiek gericht op de Vim, was de meest gerapporteerde chirurgische behandeling en toonde voldoende effect in zowel de Nederlandse cohortstudie als in de literatuur, hoewel bijwerkingen vaak voorkwamen.

De beschikbare wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van perampanel is beperkt. In **Hoofdstuk 5** werd het korte-termijneffect en de bijwerkingen van perampanel bij 27 OT-patiënten uit het Nederlandse cohort geëvalueerd. In **Hoofdstuk 6** werd deze analyse uitgebreid om het langetermijneffect van perampanel te evalueren in 31 patiënten vanuit hetzelfde cohort, inclusief de 27 patiënten beschreven in **Hoofdstuk 5**. Tevens werd onderzocht of het voortzetten van de perampanel behandeling gerelateerd is aan belangrijke klinische uitkomsten, patiëntkenmerken, en mogelijke factoren die voorzetting van de behandeling beïnvloeden. De uitkomsten van patiënten die doorgaan met behandeling en patiënten die stoppen werden statistisch met elkaar vergeleken, waarbij de scores voorafgaand aan de start van de behandeling zijn vergeleken met normatieve waardes van de algemene bevolking. Het effect van de behandeling op de uitkomstmaten werd geëvalueerd met behulp van een lineair mixed model. Daarnaast werd met een gegeneraliseerd lineair model onderzocht of de

uitgangskennmerken geslacht, leeftijd en ziekteduur geassocieerd waren met het voortzetten van de behandeling. Patiënten vulden dezelfde vier gevalideerde vragenlijsten en de OT-vragenlijst in die ook in **Hoofdstuk 3** werd gebruikt, zowel vóór de start van de behandeling als tijdens de verschillende klinische follow-up momenten. In zowel **Hoofdstuk 5** als **6** bleek perampanel een effectieve therapie in ongeveer de helft van de patiënten, met als resultaat een afname van tremor en/of een toename van de statijd, en een verbeterde kwaliteit van leven. Bijwerkingen komen vaak voor en vormen de belangrijkste reden voor het stoppen van de behandeling. Patiënten stopten met de behandeling ofwel vanwege bijwerkingen alleen, of in combinatie met onvoldoende effect. Bij patiënten die de behandeling voortzetten, lijken de voordelen van perampanel op te wegen tegen de nadelen. In **Hoofdstuk 5** waren de meest voorkomende bijwerkingen duizeligheid, sufheid en toegenomen tremor. Daarnaast zagen we een afname van angst en depressie, uiteenlopende scores op het gebied van functionele beperking (ofwel stabiel, toegenomen, of afgenomen) en een verbeterde gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. De grootste verbetering werd gezien in fysieke gezondheid en gezondheidsbeleving. In **Hoofdstuk 6** waren de meest voorkomende bijwerkingen duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid. Tevens vonden we dat het voortzetten van de behandeling met perampanel gepaard ging met beter sociaal functioneren, minder emotionele beperkingen, een betere mentale gezondheid en minder pijn. Echter, vóór aanvang van de behandeling scoorden patiënten die doorgingen met perampanel al hoger op het gebied van sociaal functioneren, mentale gezondheid en pijn. Dit suggereert dat patiënten in een betere uitgangscategorie mogelijk meer baat hebben bij het gebruik van perampanel. Opvallend is dat voortzetting van de behandeling beïnvloed lijkt te worden door geslacht. Zo bleken mannen vaker door te gaan met perampanel dan vrouwen.

Bij ernstig aangedane, medicatieresistente OT-patiënten kan DBS worden overwogen. Ondanks dat DBS na de verschillende medicatie de meest gerapporteerde behandeling is, is het slechts bij een beperkt aantal patiënten beschreven. Bovendien zijn de (lange termijn) effecten van DBS op de kwaliteit van leven grotendeels onbekend. In **Hoofdstuk 7** werd de klinische effectiviteit van diepe hersenstimulatie van de ventrale intermediaire kern van de thalamus (Vim-DBS) geëvalueerd. Hierbij is ook naar het lange termijn effect gekeken. Daarnaast werd onderzocht hoe stimulatie van de Vim zich verhoudt tot de omliggende witte stofbanen (zoals de dentato-rubro-thalamische baan (DRT), de mediale lemniscus en de piramidebaan) in relatie tot zowel gunstige klinische effecten als bijwerkingen. De DRT maakt deel uit van het cerebello-thalamo-corticale netwerk en draagt mogelijk bij aan het onderdrukken van de tremor. Stimulatie van de mediale lemniscus en piramidebaan wordt daarentegen vaker geassocieerd met bijwerkingen (45, 46, 63, 141-148). Van negen OT-patiënten die bilaterale DBS in de Vim of DRT ontvingen werd prospectief de data verzameld, in het kader van hun klinische behandeling, met behulp van: EMG-metingen, vier gevalideerde vragenlijsten (zoals gebruikt in **Hoofdstuk 3, 5 en 6**),

pre-chirurgische MRI-scans, en post-chirurgische CT-scans. De gegevensverzameling vond plaats op meerdere tijdstippen: vóór de DBS-operatie, tijdens de operatie, bij het opstarten van DBS, en tijdens klinische follow-up (tot maximaal 56 maanden na de ingreep). De primaire uitkomstmaat was statijd. Secundaire uitkomstmaten waren onder meer de vragenlijsten, neurofysiologische metingen, structurele analyses, chirurgische complicaties, stimulatie gerelateerde bijwerkingen en kwaliteit van leven. Daarnaast werd de stimulatie van het geactiveerde weefselvolume gerelateerd aan de waargenomen uitkomstmaten. Bij zeven van de negen patiënten verbeterde de statijd, waarbij deze verbetering stabiel bleef op de lange termijn. De twee patiënten zonder positief effect schakelden hun DBS uit. De actieve elektrode contactpunten bevonden zich bij vier patiënten bilateraal in de Vim, bij twee patiënten bilateraal in de DRT, bij één patiënt zowel in de Vim als DRT, bij één patiënt unilateraal in de Vim en bij één patiënt buiten zowel de Vim als DRT. Van de zeven patiënten bij wie een DTI-analyse werd uitgevoerd om de zenuwbanen in relatie tot de actieve contacten te beoordelen, vertoonde het geactiveerde weefselvolume overlap met de DRT bij zes patiënten en met de mediale lemniscus en/of de piramidebaan eveneens bij zes. Alle patiënten ondervonden een of meerdere bijwerkingen. Hoewel de kwaliteit van leven in het eerste jaar na de operatie verslechterde, trad er op de lange termijn een gedeeltelijke verbetering op, al bleven de scores onder het gemiddelde van de leeftijd gerelateerde normwaarde. De meeste patiënten rapporteerden een positief effect van DBS.

