

Actualités et Nouveautés

dans le domaine de l'antalgie

Dr Philippe Poulain
DISSPO
Institut Gustave Roussy
94805 Villejuif
France
poulain@igr.fr

Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations

Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care

GW Hanks¹, F de Conno², N Chemy³, M Hanna⁴, E Kalso⁵, HJ McQuay⁶, S Mercadante⁷, J Meynadier⁸, P Poulain⁹,

C Ripamonti², L Radbruch¹⁰, J Roca i Casas¹¹, J Sawe¹², RG Twycross¹³ and V Ventafridda¹⁴

¹Palliative Medicine, University of Bristol, Bristol Haematology and Oncology Centre, UK; ²Division of Rehabilitation, Pain Therapy and Palliative Care, Istituto

Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ³Cancer Pain and Palliative Medicine Service, Shaare Zedek Medical Centre, Jerusalem, Israel; ⁴Pain Relief Research Unit,

Kings College School of Medicine & Dentistry, University of London, UK; ⁵Pain Clinic, Helsinki University Hospital, Finland; ⁶University of Oxford, UK;

⁷Anaesthesia and Intensive Care Unit, Pain Relief and Palliative Care Unit, La Maddalena Cancer Centre and Home Care Programme, Società per L'Assistenza

al Malato Oncologico Terminale, Palermo, Italy; ⁸Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Treatment, Centre Oscar Lambret, Lille, France;

⁹Centre de diagnostic et de traitement de la douleur de l'adulte et de l'enfant, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; ¹⁰Pain Clinic, Klinik für Anästhesiologie,

Universität zu Köln, Germany; ¹¹Hospital and Palliative Care Unit, Hospital de la Santa Creu, Barcelona, Spain; ¹²Huddinge University Hospital, Sweden; ¹³Sir

Michael Sobell House, University of Oxford, UK; ¹⁴Floresani Foundation, Milano, Italy and the Steering Committee of the Research Network of the EAPC*

Practice guideline

Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the use of analgesia for the treatment of nociceptive pain in adults with cancer (update 2002)

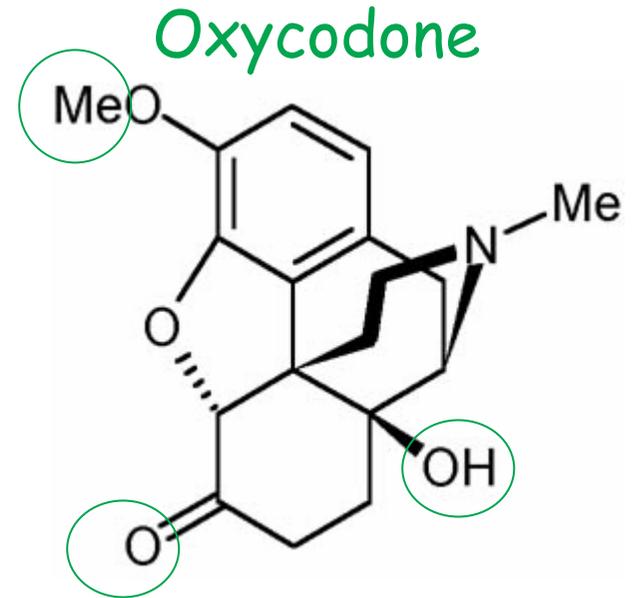
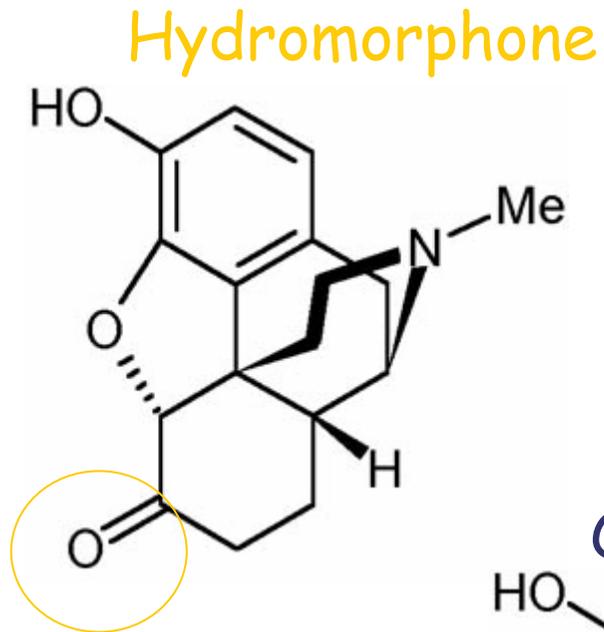
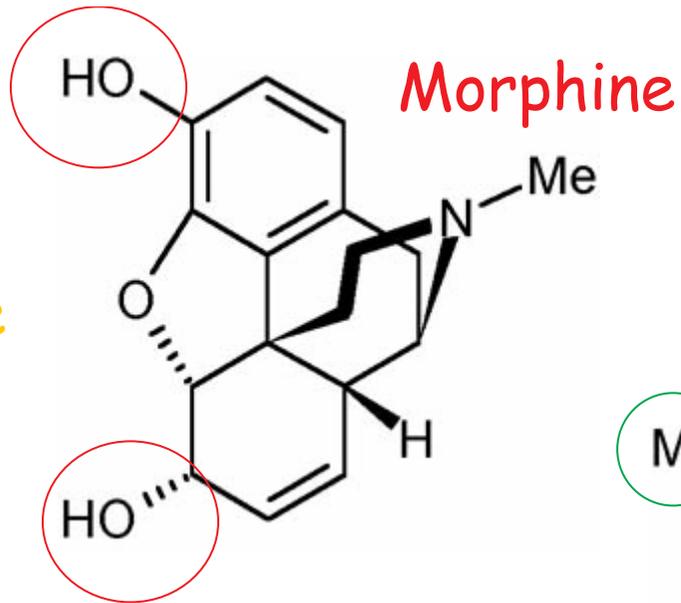
I Krakowski¹, S Theobald², L Balp³, MP Bonnefoi¹, G Chvetzoff⁴, O Collard⁵, E Collin⁶, M Couturier⁷, T Delorme⁸, R Duclos⁹, A Eschaller¹⁰, B Fergane¹¹, F Larue¹², M Magnet¹³, C Minello¹⁴, ML Navez¹⁵, A Richard¹⁶, B Richard¹⁷, S Rostaing-Rigattieri¹⁸, H Rousselot¹⁹, N Santolaria²⁰, G Torloting²¹, S Toussaint¹, N Vuillemin²², JP Wagner²³ and N Fabre²⁴

¹Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre les Nancy, France; ²Centre Paul Strauss, Strasbourg, France; ³Centre hospitalier, Lons Le Saunier, France; ⁴Centre Léon Bérard, Lyon, France; ⁵Clinique Ste Clothilde, La Réunion, France; ⁶Hôpital Salpêtrière, Paris, France; ⁷Centre Hospitalier Pierre Le Darnany, Lannion, France; ⁸Institut Curie, Paris, France; ⁹Centre hospitalier, Le Mans, France; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire-Faculté de médecine, Clermont Ferrand, France; ¹¹Hôpital Jean Minjot, Besançon, France; ¹²Centre hospitalier, Longjumeau, France; ¹³Soin et Santé-HAD, Caluire, France; ¹⁴Centre GF Lederer, Dijon, France; ¹⁵Hôpital de Bellevue, St Etienne, France; ¹⁶Centre Hospitalier Universitaire, St Etienne, France; ¹⁷Centre Hospitalier Universitaire Caremeau, Nîmes, France; ¹⁸Hôpital St Antoine, Paris, France; ¹⁹Centre de Moyen Séjour et Convalescence, Charleville Sous Bois, France; ²⁰Hôpital Gaston Doumergue, Nîmes, France; ²¹Centre Hospitalier du Parc, Sarreguemines, France; ²²Centre hospitalier, Mulhouse, France; ²³Clinique de L'orangeie, Strasbourg, France; ²⁴FNCLCC, Paris, France

Actualité et Nouveautés

- Douleur Nociceptive: Médicaments et Voies d'administration:
 - ✓ Nouvelles formes galéniques mises sur le marché:
 - Morphine orale
 - Oxycodone orale
 - Patch de Fentanyl
 - ✓ En cours d'enregistrement:
 - Buprénorphine patch
 - Patchs iontophorétiques
 - ✓ En cours d'étude, enregistrés par la FDA:
 - Comprimé effervescent bucal de fentanyl
 - Nébulisateurs de fentanyl
 - Ziconitide
 - ✓ Anciens produits nouvelles indications:
 - Méthadone
 - Sufentanil

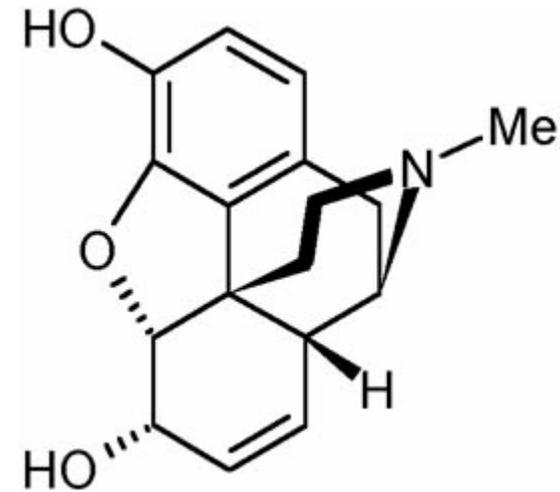
- Douleur Neuropathique:
 - Antiépileptiques et antidépresseurs
 - Anesthésiques locaux et cannabinoïdes



Morphine en solution:

- Flacon gouttes
1,25 mg/ml

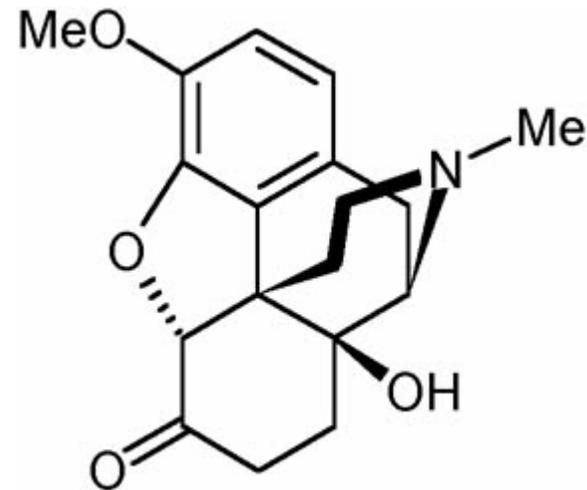
- Réceptient unidose



Oxycodone

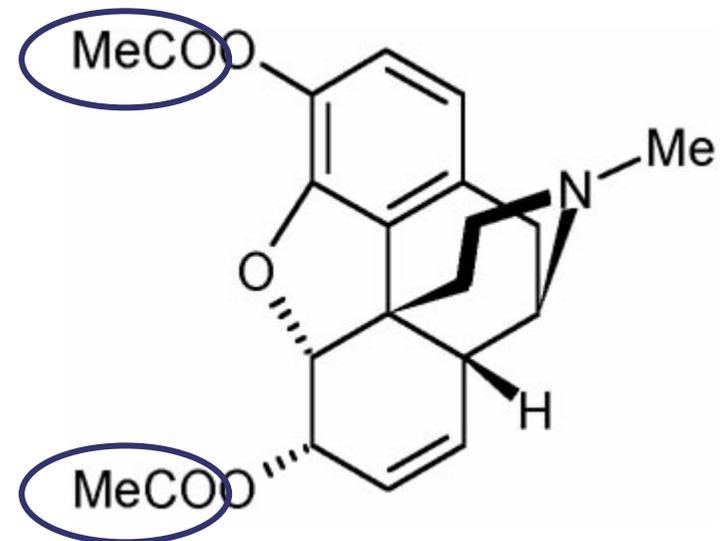
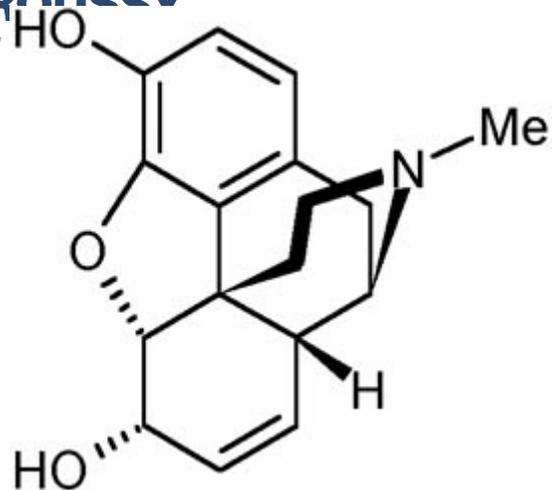
LI: Oxynorm®

LP: Oxycontin®

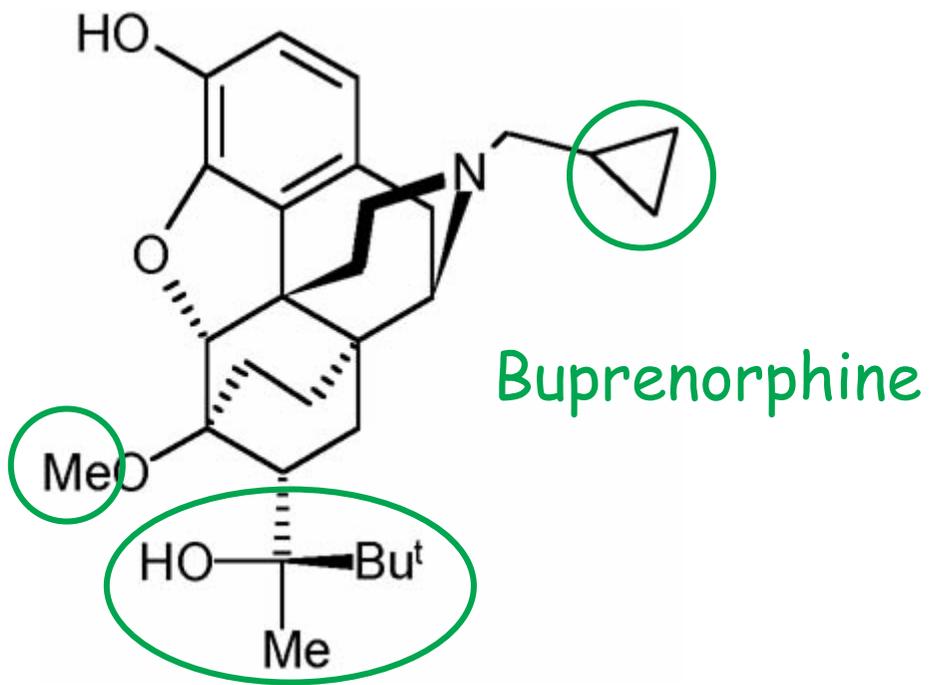


- L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts).

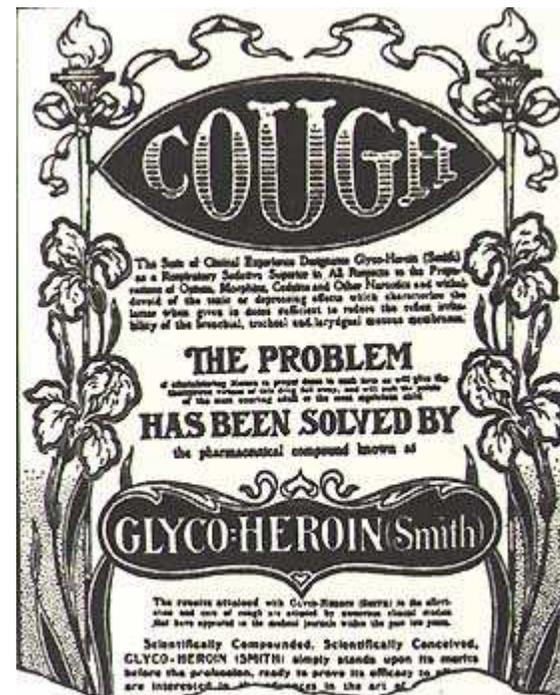
Morphine



Diacetylmorphine

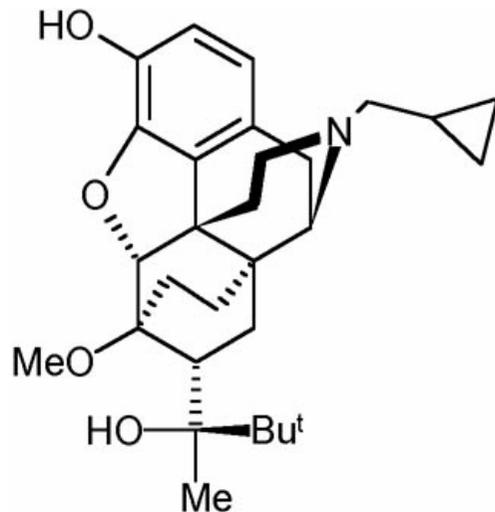


Buprenorphine



Patch de Buprénorphine: Transtec®

buprenorphine may be a useful alternative to low-dose oral morphine for patients who have difficulty swallowing, but experience of long-term use in cancer pain is limited.

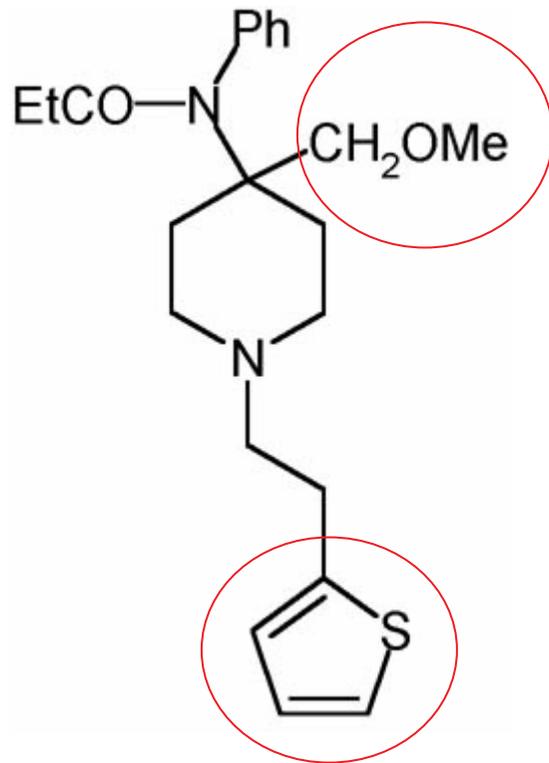


British Journal of Cancer (2001) 84(5), 587–593

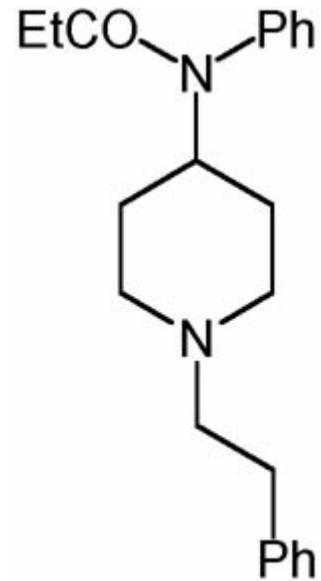


**EAPC
Onlus**

Sufentanil



Fentanyl



Fentanyl

- Transcutané
 - ❑ Durogesic 12 μ g/h

- Transmuqueux
 - ❑ Comprimé transmuquex (OTFC)
 - ❑ Nébulisateur nasal
 - ❑ Comprimés effervescents oraux (FEBT)

14

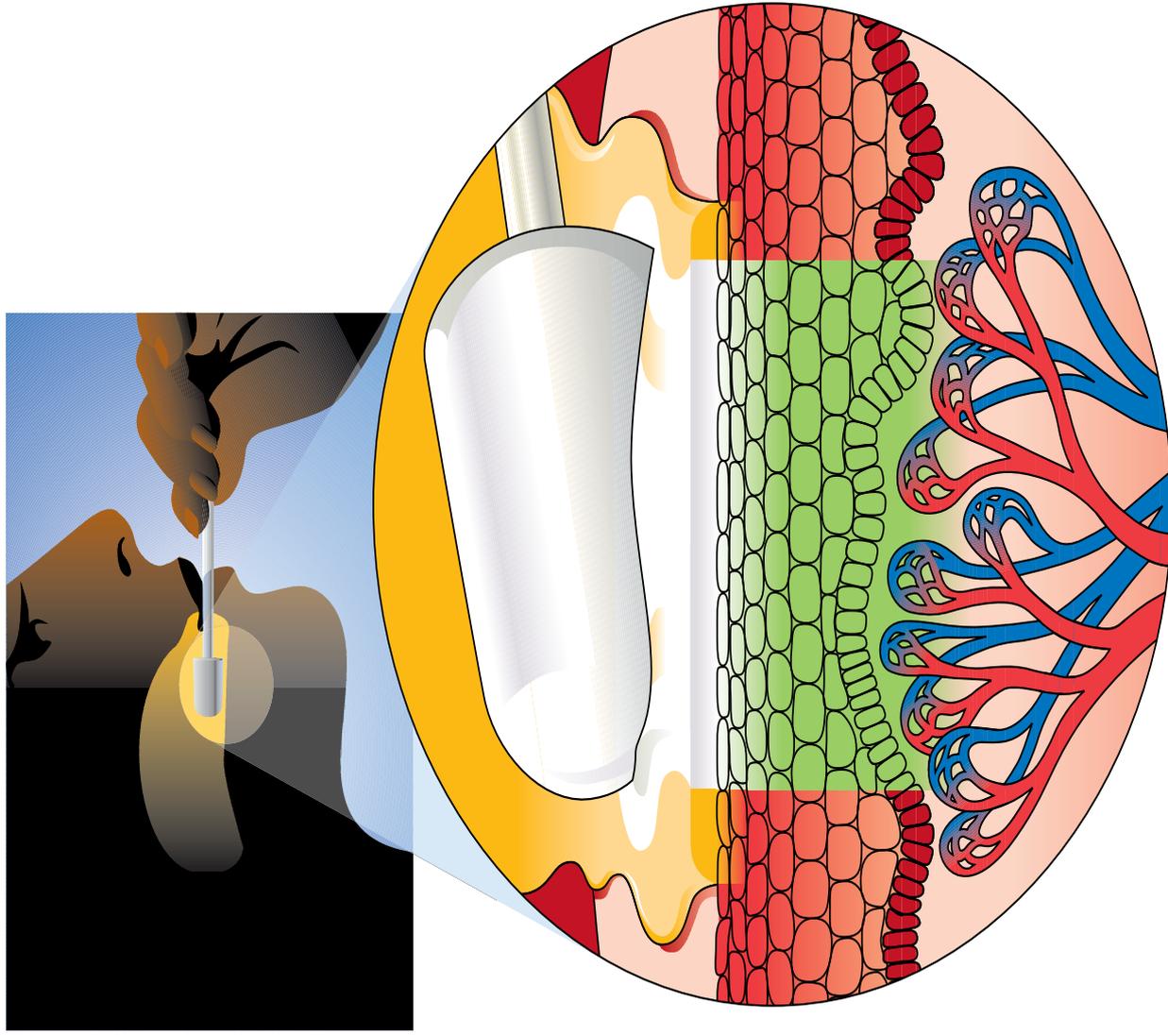
EAPC

A

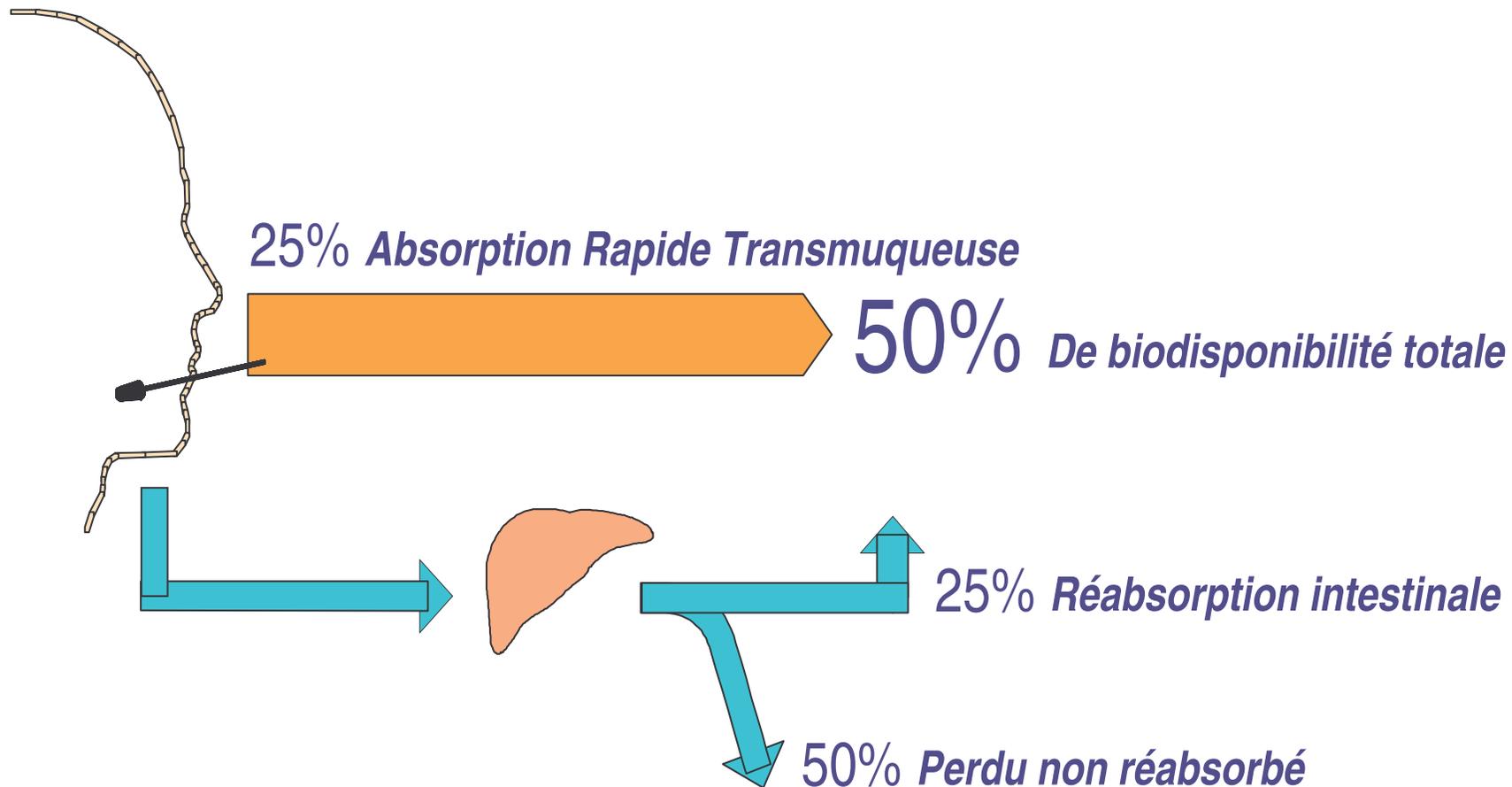
- Le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse (O.T.F.C.) est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du niveau 3 de l'OMS

SOR

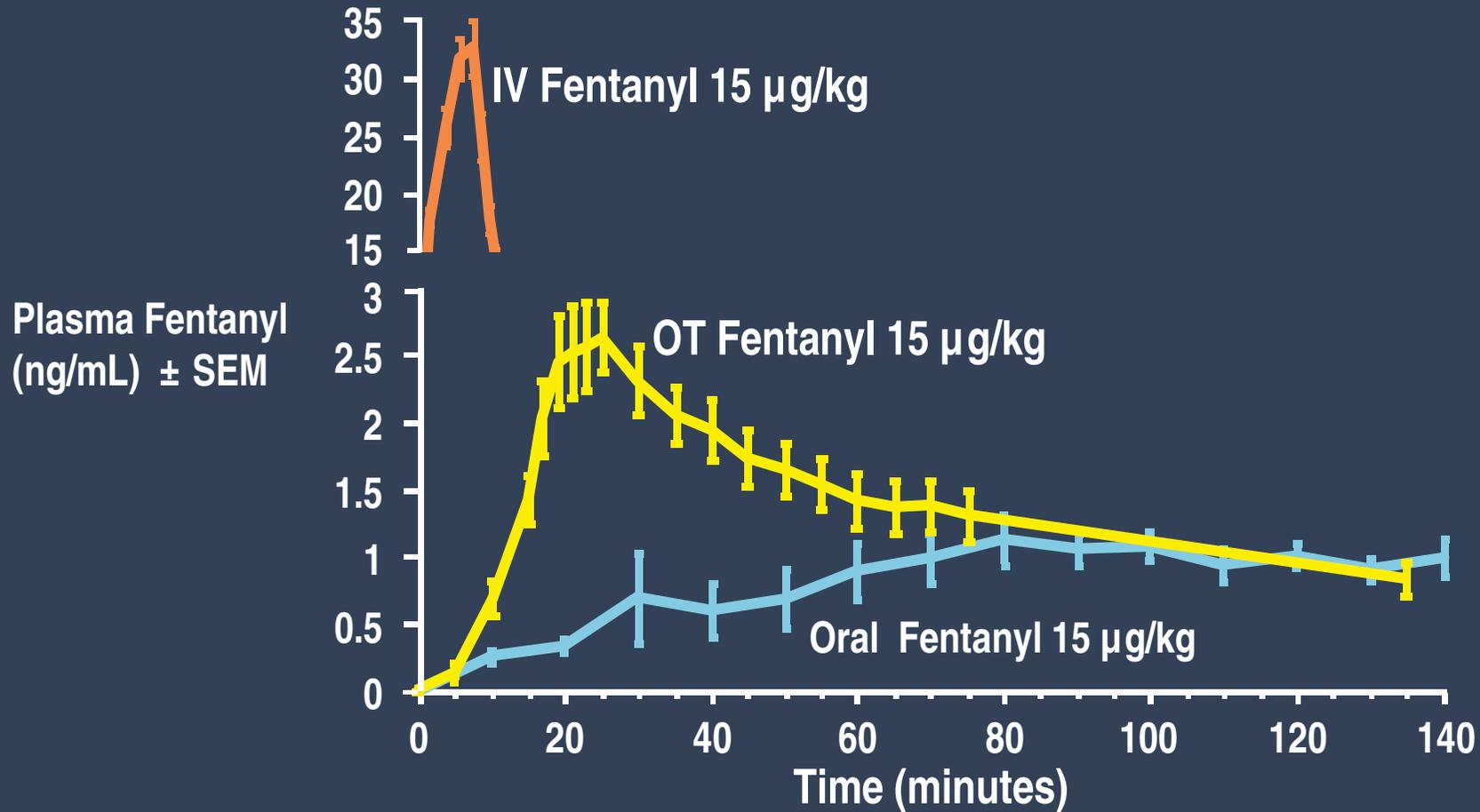
- L'indication thérapeutique est actuellement
« le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des malades recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse »
 - (AMM du 14/03/2002)



Biodisponibilité du fentanyl transmuqueux



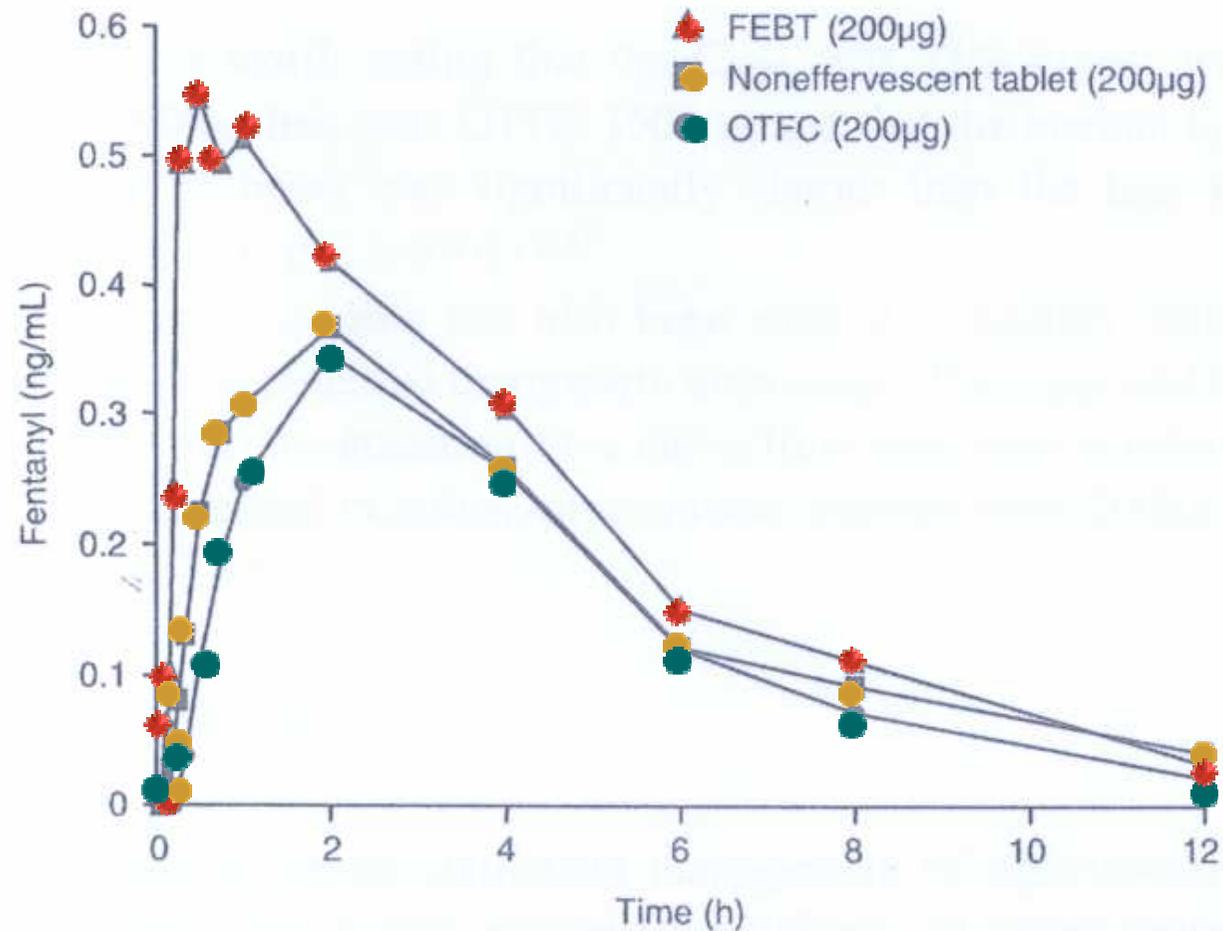
IGR Pharmacocinétique comparée du fentanyl oral transmuqueux et IV



Spray nasal de fentanyl

- Flacons multidose
- Biodisponibilité X2 Actiq®
- Commercialisé aux USA
- Dossier déposé en Europe
- Etudes de Phase 4 en cours en Europe

Comprimé effervescent de fentanyl



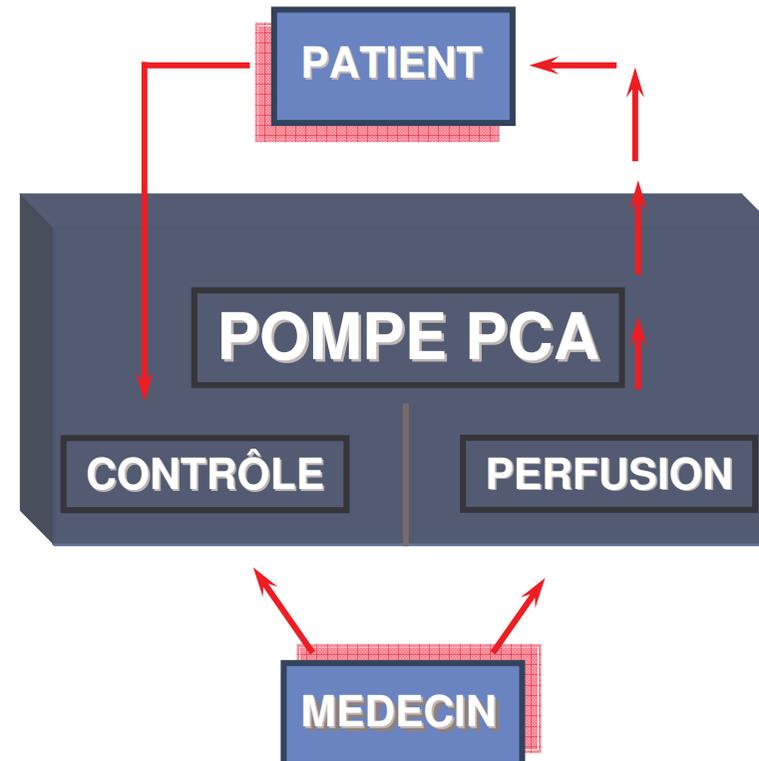
F E B T Oravescent®

➤ Résultats préliminaires

- ❑ Successful Dose Finding with Fentanyl Effervescent Buccal Tablets: Combined Results of Open-Label Titration Dose Finding. Portenoy et al. - Poster #731, APS San Antonio 2006
- ❑ Comparative Bioavailability of the Novel Fentanyl Effervescent Buccal Tablet Formulation: An Open-Label Crossover Study. Darwish et al. - Poster #730, APS San Antonio 2006
- ❑ Patients' Experience with Fentanyl Effervescent Buccal Tablets: Interim Analysis of a Long-Term, Multicenter, Open-Label Study in Cancer-Related Breakthrough Pain. Segal et al. - Poster #732, APS San Antonio 2006
- ❑ Open-Label Study of Fentanyl Effervescent Buccal Tablets in Patients with Noncancer Pain and Breakthrough Pain: Patient Preference Assessment. Webster et al. - Poster #804, APS San Antonio 2006

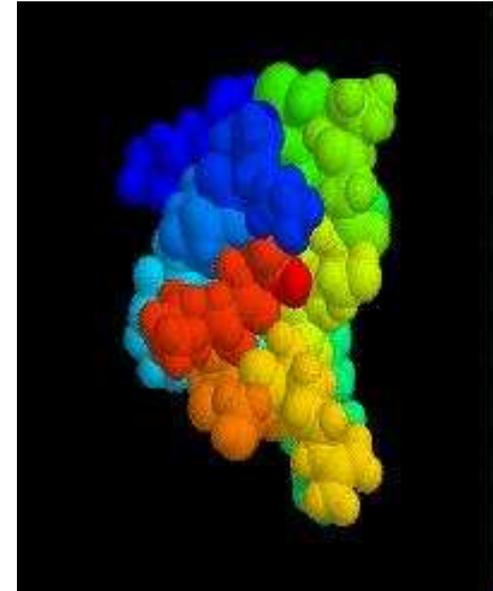
Sufentanil

- Uniquement par voie parentérale: pompes PCA
- Rapidité d'action
- Puissance X10 Fenta
- Pas d'AMM
- Coût élevé



Ziconitide Prialt®

- Toxine du venin d'un mollusque marin
 - ✓ (w connotoxine 32)
- Potentiel antalgique:
 - ✓ 1000/1 : Ziconitide/Morphine
- Injection intrathécale:
 - ✓ blocage des neurones afférents
 - ✓ Couches I & II
- Récepteurs:
 - ✓ Opioïdes: Non
 - ✓ NMDA ? : Blocages des canaux calciques
 - ✓ Pas de tolérance après administration prolongée
- Indications USA:
 - ✓ Douleurs cancer et sida chez les patients requérant un traitement par voie intrathécale par pompes implantées (Medtronic ou Cadd)



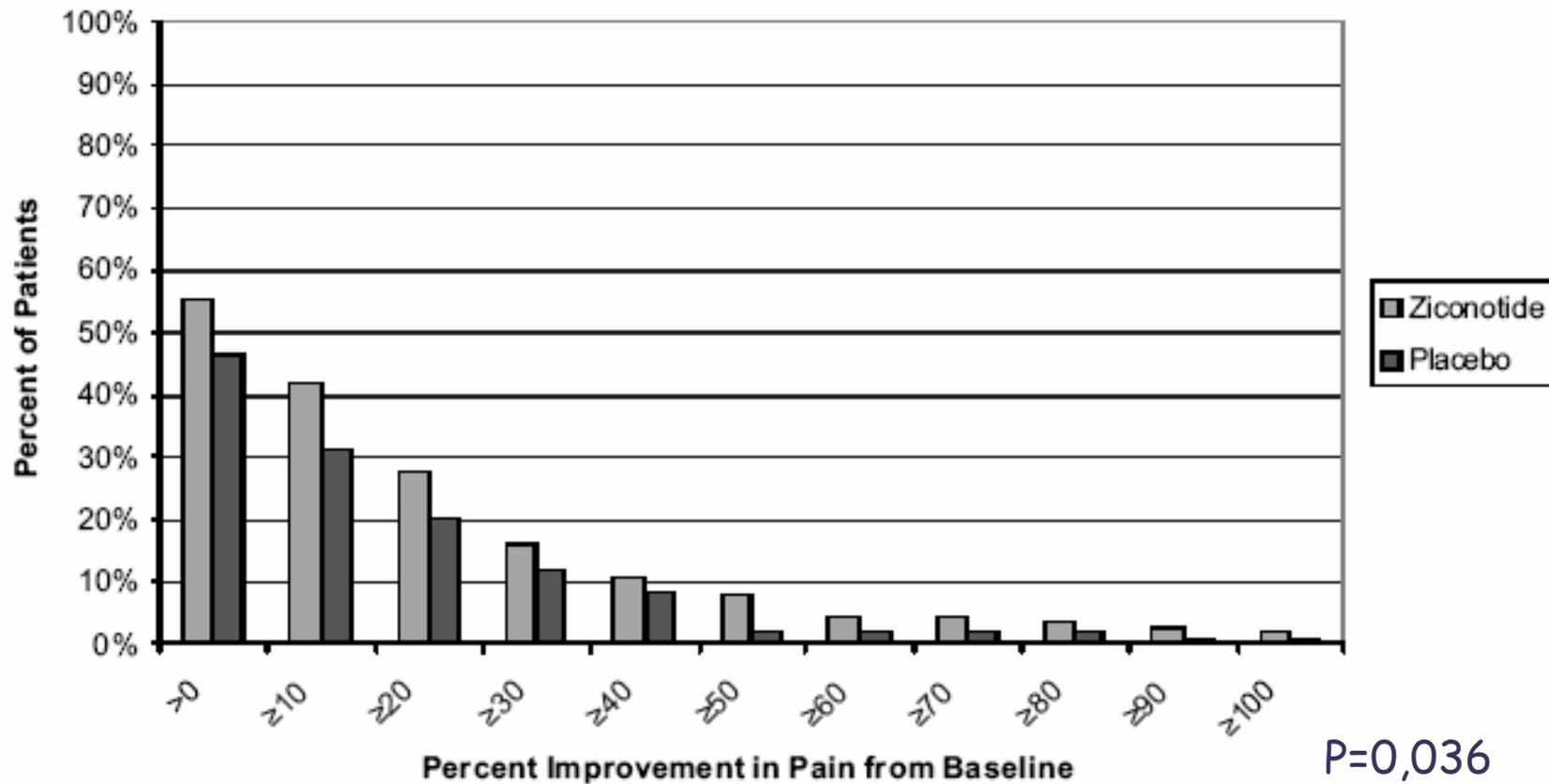
Etudes : Ziconitide *Prialt*®

- *Jain KK. An evaluation of intrathecal ziconitide for the treatment of chronic pain. Expert Opin Investig Drugs 2000 ; 9 : 2403-10.*
- *Penn RD, Paice JA. Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconitide. Pain 2000 ; 85 : 291-*
- *Journal of the American Medical Association (January 7, 2004, Vol. 291, No. 1).*
- *Douleur réfractaire à: Morphine IT, Bupivacaine IT, Clonidine IT*

Ziconitide Prialt®

Efficacité

Figure 1: Patients Achieving Various Levels of Pain Relief from Baseline to Week 3



Etude en Double Aveugle Placebo : Prialt® 108, Placebo 112

Ziconitide Prialt®

Effets secondaires

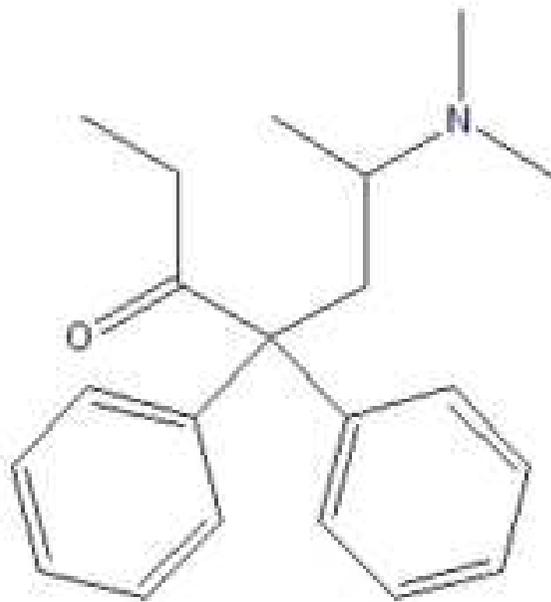


*Etude en Double Aveugle Placebo :
Prialt® 108, Placebo 112*

Table 2. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events in Slow Titration Placebo-Controlled Trial by Percent (Events That Occurred in $\geq 5\%$ of Patients and More Commonly with PRIALT than with Placebo)

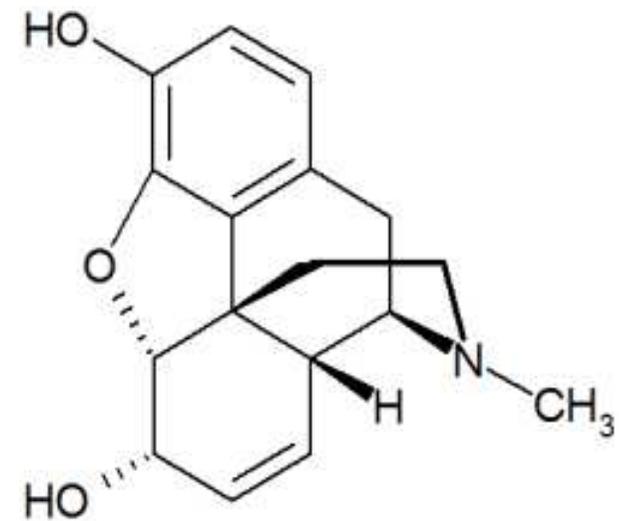
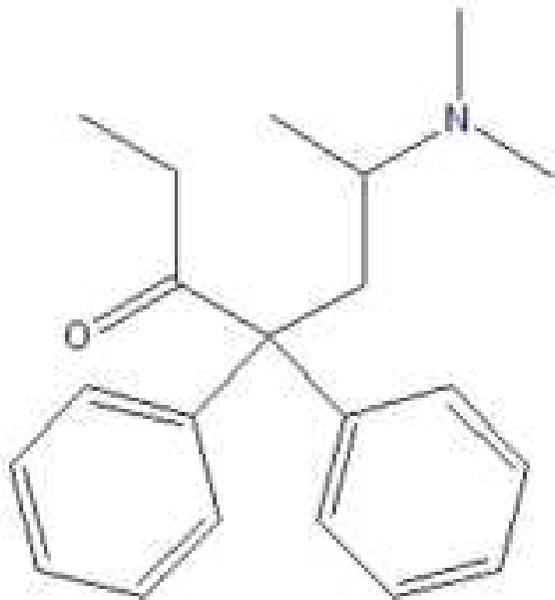
	PRIALT N=112	Placebo N=108
	Percentages of Patients	
Any AE	93	82
Body as a Whole	57	42
Asthenia	22	12
Headache	15	12
Pain	11	7
Fever	7	3
Digestive	60	51
Nausea	41	31
Diarrhea	19	17
Vomiting	15	13
Anorexia	10	5
Nervous System	81	51
Dizziness	47	13
Somnolence	22	15
Confusion	18	5
Ataxia	16	2
Abnormal Gait	15	2
Memory Impairment	12	1
Hypertonia	11	5
Anxiety	9	5
Speech Disorder	9	2
Aphasia	8	1
Nystagmus	8	0
Dysesthesia	7	2
Hallucinations	7	0
Nervousness	7	4
Paresthesia	7	3
Vertigo	7	0
Special Senses	20	11
Abnormal Vision	10	4
Urogenital	22	12
Urinary Retention	9	0

Place et Utilisation de la Méthadone dans le Traitement Antalgique



$C_{21}H_{27}NO$

Nom: 6-(diméthylamino)-
Méthadone 4,4-diphényl-3-heptanone



Morphine

- Mélange racémique:
 - ❑ L-méthadone: analgésie
 - ❑ D-méthadone antitussif
- Bonne absorption par toutes voies d'administration et haut volume de distribution:
 - ❑ 1% reste dans le sang => accumulation tissulaire
 - ❑ Si administration répétée => "réservoir" tissulaire
 - ❑ Fixation glycoprotéique 60-90% (Double de la morphine)
 - ❑ Résultat: accumulation et longue $\frac{1}{2}$ vie plasmatique
 - ❑ Métabolisme hépatique: métabolites inactifs
 - ❑ Excrétion rénale (50%) et fécale inchangée (50%)
 - ❑ Pas de répercussion de l'altération hépatique ou rénale

Métabolisme et interactions

- Métabolisée par
 - ❑ CYP3A4, CYP2D6, 2C9, 2C19 et 1A2
- IMAO peuvent prolonger et augmenter une dépression respiratoire
- Augmentent son métabolisme:
 - ❑ Carbamazepine, phenobarbital, phénytoïne and rifampicine
- Diminuent son métabolisme:
 - ❑ Amitriptyline, cimetidine, ciprofloxacine, fluconazole et SSRI
- La méthadone augmente la concentrations plasmatique en Zidovudine
- Sa concentration plasmatique est diminuée par:
 - ❑ Efavirenz, Lopinavir-ritonavir, nelfinavir, nevirapine et ritonavir.

Mécanisme d'Action

- Mécanisme commun avec les autres opioïdes:
 - ❑ Agoniste Mu (Kappa) et Δ elta
 - ❑ Blocage de la recapture de la sérotonine
 - ❑ Antagoniste NMDA, ce qui pourrait expliquer une plus grande stabilité des doses qu'avec un opioïde classique.

18

EAPC

C

- La méthadone est une autre alternative efficace mais qui peut être plus compliquée à utiliser que les autres opioïdes en raison des grandes variations interindividuelles
 - ❑ de sa demi-vie plasmatique,
 - ❑ de son rapport d'équianalgésie et
 - ❑ de sa durée d'action.
- Son utilisation par des non-spécialistes n'est pas conseillée

SOR

- En France, la méthadone est actuellement réservée au traitement de substitution des addictions aux opioïdes

Cadre Légal: Substitution

- La circulaire DGS/DHOS 2002/57 du 30 janvier 2002
 - ✓ Initialisation en établissement de santé
 - ✓ Possibilité à tout médecin exerçant en établissement de santé d'initialiser un traitement par la méthadone.
 - ✓ Stupéfiants : « règle des 14 jours »
 - ✓ Sa prescription initiale en centre spécialisé ou établissement de santé doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée non renouvelable, de 7 ou 14 j.
 - ✓ Relais en ville:
 - Le nom et l'adresse du médecin qui assurera la prise en charge.
 - En accord avec le patient, contacte le pharmacien d'officine dont le nom et l'adresse figureront sur l'ordonnance.
 - Le pharmacien assurera la dispensation quotidienne, hebdomadaire ou pour 14 jours sur mention expresse du médecin « à délivrer en une fois ».
 - Lors de la première prescription en ville, le patient doit donc présenter deux ordonnances sécurisées : la prescription de sortie et la prescription du médecin relais.
 - ✓ Le médecin de ville a le droit de modifier la posologie en fonction de l'état clinique du patient, sans accord obligatoire du centre

Présentation

- Sirop en flacons de chlorhydrate de méthadone :
 - ❑ 5mg/3.75ml,
 - ❑ 10mg/7.5ml,
 - ❑ 20mg/15ml,
 - ❑ 40mg/15ml,
 - ❑ 60 mg/15ml.

Equiantalgie

- A dose unique:
 - ❑ Met PO / Met IM = $\frac{1}{2}$
 - ❑ 10 mg de méthadone IM # 15-20 mg de morphine IM
 - ❑ Il n'y a pas d'équiantalgie réellement établie

- A doses répétées:
 - ❑ Meilleure antalgie (augmentation de l'antalgie par rapport à celle de la morphine à dose unique)
 - ❑ Durée d'analgésie 8 à 12 h, voire 24 h - 48 h doses,

Méthadone en première intention

- Bruera E, Palmer J, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22(1):185-192.

Randomisation:

- 103 patients, 4 semaines
- morphine (15 mg / 12 h et 5 mg à la demande si douleur 5 mg) 54 pts
- méthadone (7.5 mg Po / 12 h et 5 mg la demande si douleur) 49 pts

- Plus d'arrêt prématuré dans le gpe Méthadone:
 - ✓ 11/49; 22%, contre 3/54; 6%; P =.019

- 49% Met, 56% Mor ont eu au moins 20% de soulagement

- CONCLUSION: Met ne produit pas de meilleure analgésie ou une meilleure tolérance à 4 semaine par rapport à la morphine, en première intention.

Revue systématique

- **METHADONE IS EFFECTIVE FOR RELIEVING CANCER PAIN; ANALGESIC EFFICACY AND SIDE EFFECTS ARE SIMILAR TO MORPHINE.** Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003971.

- ❑ **OBJECTIFS:** Déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi dans la douleur du cancer
- ❑ **MEDLINE (1966 - 2002), EMBASE (1980 - 2002), CancerLit (1993 - 2002), CINAHL (1982 - 2002):**
 - ✓ 8 Études contrôlées, 5 randomisées contre placebo actif (Mo, Dextromoramide, Péthidine, Héroïne)
 - ✓ Critères échelles validées
 - ✓ Évaluation des effets secondaires, QdV
- ❑ **CONCLUSIONS des REVIEWERS :**
 - ✓ Efficacité équivalente à la morphine (douleur et effets secondaires)
 - ✓ L'administration régulière peut exposer à des surdosages graves
 - ✓ Il n'y a pas d'évidence de meilleure efficacité dans la douleur neurogène
 - ✓ Utilisateurs expérimentés pour la titration et le suivi

De la méthadone aux autres opioïdes

- Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain* 2002; 96(3):325-328.
 - ❑ Étude prospective 13 rotations:
 - ✓ Augmentation de la douleur
 - ✓ Dysphorie sévère non contrôlé par une augmentation rapide des doses
 - ✓ 12 pts sur 13 sont retournés à la méthadone
 - ❑ Conclusion:
 - ✓ Difficile
 - ✓ Augmentation de la douleur
 - ✓ Apparition d'une dysphorie
 - ✓ Pas de notion d'équiantalgie fiable

Quelques Guides

- **Quel type de douleur peut répondre à la méthadone:**
 - Nociceptive et neurogène
 - Douleur qui ne répond pas aux autres opioïdes,
 - Patient développant une toxicité ou ne tolérant pas bien les autres opioïdes

Quelques Indications

- Neurotoxicité avec la morphine:
 - ❑ hyperalgésie, allodynie, myoclonies, sédation, confusion
- Il est recommandé de pratiquer une rotation des opioïdes avant d'utiliser la méthadone
 - ❑ Oxycodone, Hydromorphone ou fentanyl, voire buprénorphine avant la méthadone
- La Méthadone est le médicament de choix en cas d'insuffisance rénale chronique
- Mal éliminée par la dialyse

Recommandations UK

- Morley JS, Makin MK. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids.

Pain Rev. 1998;5:51-8

- Arrêt de l'opioïde antérieur
- Dose $1/10^{\circ}$ de celle de morphine LP (150 mg M LP: 15 mg/3h à la demande (ratio supérieur au $1/10^{\circ}$))
- Ne pas dépasser 30mg/prise à l'initiation
- J6: calcul des doses des dernières 48 h, convertir en 2 prises par jour: $160 \text{ mg}/48\text{h} = 40 \text{ mg}/12\text{h}$

Cas clinique

- Mme D, 42 ans,
- Sarcome radio-induit du plexus brachial droit (Radio - chimiothérapie faits en 1995, pour un Carcinome adénoïde kystique glande salivaire)
- Douleurs mixte de l'épaule et du bras droit depuis Janvier 2005
- Envahissement C6-C7 de 50 mm de diamètre
 - ❑ => déficit moteur grade III
 - ❑ => hypoesthésies
- Soulagement correct par Skenan 60 mg/ 12h et Laroxyl 10 gouttes le soir.
- Progression malgré deux lignes de chimiothérapie:
 - ❑ Adriamycine - Ifosfamide x 3 cures,
 - ❑ Endoxan per os

Cas Clinique

- Laminectomie en urgence C6-C7, pour signes de compression médullaire à l'IRM:
 - ❑ Masse tumorale de 86 x 32 mm.
- La douleur est toujours bien calmée par:
 - ❑ Skenan 60 mg /12h
 - ❑ Neurontin 200-200-400 mg
 - ❑ Laroxyl 15 et Rivotril 3 gouttes
- En 3 mois, augmentation de la morphine jusqu'à 160 mg iv/j insuffisant
- Rotation par PCA de sufentanil à 15 µgr/h, jusqu'à 40 µgr/h. (15 bolus[dose horaire]/j en moyenne)

Cas Clinique

- Composante anxiogène importante, avec angoisse de mort, surtout la nuit,
- Bloc sympathique du ganglion stellaire, avec alcoolisation, qui n'est pas efficace;
- Poursuite:
 - ❑ PCA de Sufentanil à 40 µgr/h, plus bolus
 - ❑ Laroxyl 40mg la nuit
 - ❑ Hypnovel 1 mg/h pour ses épisodes d'angoisse.
- Relais par Méthadone 10 mg en 3 prises par jour, en titration lente de 5 jours.
 - ❑ Au bout de 24 H, EVA 20, avec 1 interdose de Méthadone, avant le coucher.
 - ❑ La douleur est contrôlée par la même dose jusqu'au décès 1 mois plus tard douleur contrôlée.

Protocole IGR

- 1/10^o de la dose équivalent morphine régulièrement, sans dépasser 30mg toutes les 8h
- Interdose équivalente entre les prises (max 3 par jour)
- Surveillance clinique +++
- A J5 calcul des doses totales des 48h
 - ❑ Répartition en 3 prises régulières avec doses supplémentaires à la demande
- A partir de J7 espacement des doses si possible en 2 prises

Conclusions

- La méthadone est efficace dans le traitement de la douleur due au cancer
- Traitement après échec de la rotation des opioïdes
- Douleurs mixtes
- Association aux coantalgiques "classiques"
- Équilibrage par équipe expérimentée
- Surveillance clinique rapprochée la première semaine des traitements

Principaux traitements efficaces sur les douleurs neuropathiques

Antidépresseurs

Amitriptyline
Imipramine
Clomipramine
Venlafaxine (polyneuropathies)
Duloxétine (diabète)
Bupropion

Antiépileptiques

Carbamazépine
Lamotrigine
Gabapentine
Prégabaline
Oxcarbazépine (diabète)

Anesthésiques locaux Opiacés

Lidocaïne (patches, iv)
Oxycodone, morphine
Méthadone
Tramadol

Capsaïcine Cannabinoïdes

Dronabinol (SEP)
Sativex (SEP)

Les antidépresseurs

Trois grandes classes

Tricycliques
(ex amitriptyline)

Les plus efficaces
Les moins bien tolérés

Inhiteurs mixtes de la recapture
NA/5HT (ISNRA)
(venlafaxine, duloxétine)

Modérément efficaces
Mieux tolérés

Inhibiteurs de la recapture
de la sérotonine
(ex fluoxétine)

Bien tolérés
Inefficaces

Selon N. Attal

Antiépileptiques

Gabapentine
Prégabaline

Les plus étudiés
Bonne sécurité d'emploi

Carbamazépine
Lamotrigine

Efficacité mais
problèmes de sécurité d'emploi

Topiramate
Oxcarbazépine

Peu efficaces

Selon N.Attal

Topiques locaux

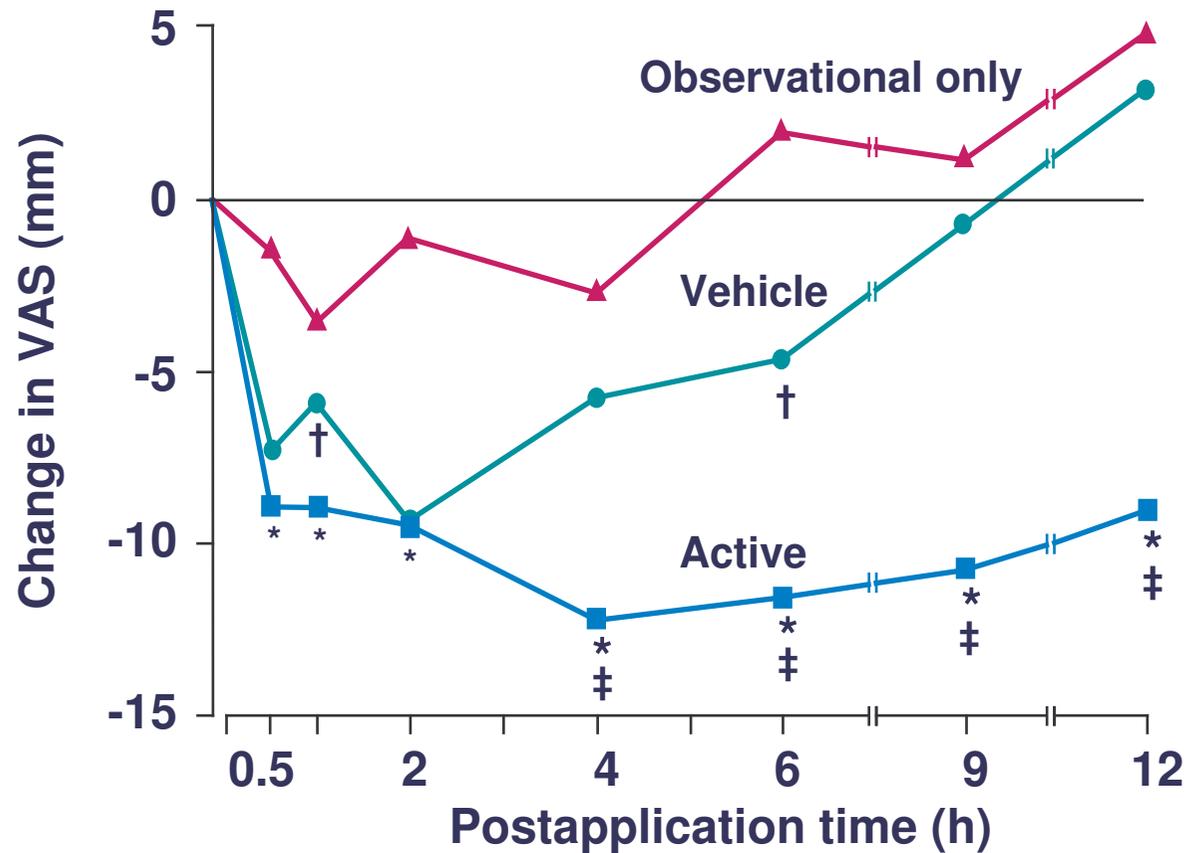
➤ Lidocaine patches:

- Douleur post-zostérienne (AMM aux Etats-Unis)
- Lésions nerveuses périphérique variées
- Utiles si zone douloureuse peu étendue

➤ Capsaïcine:

- Crèmes : efficacité variable et nombreux effets indésirables
- Patches de capsaïcine (retard) : en phase III dans la douleur post-zostérienne
(Backonja et al, AAN, 2003)

Lidocaine patches



N=35

* $P=0.0001$ to $P=0.021$ active vs observational only.

† $P=0.016$ and $P=0.041$ vehicle vs observational only.

‡ $P<0.001$ to $P=0.038$ active vs vehicle from 4–12 h.

Adapted from Rowbotham M et al. Pain. 1996;65:39-44.

Cannabinoïdes et douleurs de la SEP

- Dronabinol : résultats positifs dans une étude (*Svendsen et al, BMJ, 2004*)
- Spray de cannabinoïdes (Sativex) : intérêt potentiel sur les douleurs centrales et de spasticité (*Rog et al, Neurology, 2005*)