

Essentiële tremor en medicamenteuze behandeling

C. Steen en K.L. Leenders

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2006;107:62-5)

Uitgangspunt

Essentiële tremor (ET) is een actie- en houdingstremor, met een frequentie tussen 4 en 12 Hz. Meestal is het een tremor van de armen, maar bij eenderde van de patiënten kunnen (ook) hoofd, aangezicht, stem, romp of benen betrokken zijn. Het is een langzaam progressieve aandoening, die meestal debuteert rond het vijftigste levensjaar. Bij ongeveer de helft van de patiëntenpopulatie gaat het om een familiale (autosomaal dominante) aandoening. De tremor is aanvankelijk vaak intermitterend en in een later stadium continu aanwezig en kan toenemen bij emoties, stress, moeheid of temperatuurverschillen. Karakteristiek is dat het nuttigen van alcohol een kortdurend gunstig effect op de tremor kan hebben. De etiologie en pathofysiologie van ET werden tot nu toe niet opgehelderd. De werkzaamheid van de meeste medicamenten bij ET werd vaak toevallig vastgesteld, omdat patiënten deze middelen kregen voor andere aandoeningen.

Publicaties

In de studies naar de werkzaamheid van medicijnen voor ET worden meestal enkele van de volgende elementen toegepast: klinische beoordeling van de ernst van de tremor (bijvoorbeeld schaal 0-5), zelfbeoordeling door de patiënt met betrekking tot activiteiten van het dagelijks leven en functionele tests (bijvoorbeeld schrijven (Archimedes-spiraal) en accelerometrie (frequentie en amplitudo)).

Propranolol en primidon

De werkzaamheid van propranolol en primidon is duidelijk aangetoond. De gemiddelde tremorreductie bij gebruik van propranolol is 50-60%. In doseringen van 80-320 mg per dag (2-3 doses) is propranolol

effectief gebleken. In een dosisreponsonderzoek van Koller lag de optimale dosering tussen 160 en 320 mg per dag.¹ Vijftien mannelijke patiënten met een asymmetrische handtremor werden onderzocht. Er werd gestart met 80 mg per dag, met een verhoging van 80 mg per week tot maximaal 800 mg per dag. Eenderde van de patiënten verdroegen een dosering hoger dan 640 mg per dag niet. Maximale tremorsuppressie werd bereikt tussen 160 en 320 mg per dag. Een duidelijk verschil tussen de effectiviteit van 'normale' en langwerkende preparaten werd niet waargenomen.² Genoemde bijwerkingen van propranolol zijn hypotensie, duizeligheid, vermoeidheid en impotentie.

In een studie waarbij propranolol en metoprolol werden vergeleken, was propranolol beter dan placebo. In een dosering van 240 mg was propranolol significant beter met betrekking tot tremoramplitudoreductie en in een dosering van 120 mg alleen bij andere performancetests. Tussen metoprolol en placebo was geen duidelijk verschil waarneembaar.³

Primidon wordt omgezet in 2 actieve metabolieten: phenylethylmalonamide (PEMA) en fenobarbital. Het is onduidelijk of primidon of één van de actieve metabolieten de werkzame stof is. Een dosering van primidon van 50-250 mg per dag kan net zo effectief zijn voor het reduceren van ET als een dosering van 750-1.000 mg per dag. Findley et al. onderzochten bij 22 patiënten het effect van primidon.⁴ De startdosering was 62,5 mg per dag, waarbij er dagelijks 62,5 mg werd toegevoegd tot maximaal 750 mg per dag. Vijf patiënten verlieten de studie vanwege bijwerkingen of alcoholgebruik voorafgaande aan het onderzoek. Bij 4 patiënten bleek de optimale dosering tussen 125 en 500 mg per dag te liggen, bij 6 patiënten was dat 750 mg per dag. De gemiddelde amplitudoreductie ten opzichte van placebo bleek 55,9% te zijn.

Auteurs: mw. drs. C. Steen en prof. dr. K.L. Leenders, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. C. Steen, neuroloog in opleiding, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, tel: 050 361 24 00, e-mailadres: c.steen@neuro.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Tabel 1. Een overzicht van de doseringen van de verschillende medicamenten, die effectief zijn gebleken in de hier genoemde studies.

Medicijn	Dosering per dag
propranolol	80-320 mg
primidon	50-750 mg
gabapentine	1.200-3.600 mg
alprazolam	0,25-2,75 mg
nimodipine	120 mg
clozapine	30-50 mg
topiramaat	start 25 mg

In een dosisrepons placebogecontroleerd onderzoek van Koller et al. uit 1986 werden 32 mannelijke patiënten behandeld met primidon tot maximaal 1.000 mg per dag, tenzij er eerder bijwerkingen optraden.⁵ Bij 10 patiënten werd primidon na 3 weken vervangen door fenobarbital (30 mg 3 dd). Primidon bleek al effectief bij 50 mg per dag, terwijl hogere doseringen tot 1.000 mg per dag geen additieve werkzaamheid toonden.

Fenobarbital was niet effectief. Sasso et al. vergeleken primidon met fenobarbital, waarbij de meest werkzame dosering van primidon gemiddeld 750 mg per dag bedroeg, terwijl fenobarbital in een dosering van maximaal 1.500 mg per dag niet werkzaam bleek.⁶ Tot bij een kwart van de patiënten kan na de eerste doses primidon een griepachtig syndroom optreden met misselijkheid, braken en ataxie, dat enkele dagen kan aanhouden. Vooral door ouderen wordt primidon geregeld aanvankelijk niet goed verdragen en is het verstandig met lage doseringen te starten (12,5 tot 25 mg per dag).

Fenobarbital

Met het gebruik van fenobarbital zijn in de verschillende studies wisselende resultaten bereikt. In vergelijkende onderzoeken met primidon (zoals hier beschreven) werd geen gunstig resultaat op de tremor gevonden. Baruzzi et al. vergeleken in 1983 fenobarbital met propranolol in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 17 ET-patiënten.⁷ Patiënten in de propranololgroep (gemiddelde dosering 120 mg 3 dd) scoorden ten opzichte van de placebogroep significant beter op alle criteria, terwijl dit bij fenobarbital slechts bij 2 (van de 7) items, namelijk zelfbeoordeling door de patiënt en amplitudotremor, het geval was.

Gabapentine

Evenals bij fenobarbital zijn de resultaten bij het gebruik van gabapentine wisselend in de verschillende studies. Gironell et al. vergeleken gabapentine met propranolol en placebo bij 16 ET-patiënten.⁸ Na 15 dagen liet gabapentine in een dosering van 400 mg 3 dd een significante verbetering ten opzichte van placebo zien bij amplitudometing, klinische beoordeling en zelfbeoordeling door de patiënt. Ondo et al. onderzochten de werkzaamheid van gabapentine in vergelijking met placebo bij 25 patiënten.⁹ In doseringen van 1.800 en 3.600 mg per dag verbeterden de resultaten significant ten opzichte van placebo bij klinische tests en amplitudometing. De groep patiënten die onderzocht was door Pahwa et al. in 1998, liet ten opzichte van placebogebruik geen significante verschillen zien bij gebruik van gabapentine in een dosering van 600 mg 3 dd.¹⁰

Een voordeel van gabapentine is de relatief goede verdraagbaarheid. Genoemde bijwerkingen zijn onder meer moeheid, misselijkheid en duizeligheid.

Benzodiazepinen

Alprazolam is het enige benzodiazepine dat effectief is bevonden in dubbelblind onderzoek. Bij een dosering van 0,75-2,75 mg per dag waren de score op de klinische schaal voor de ernst van de tremor, de globale indruk van de onderzoeker op de ernst van de tremor en functionele tests significant verbeterd ten opzichte van placebo.¹¹ Slaperigheid werd gerapporteerd bij de helft van de patiënten in de behandelde groep, maar dit was niet verschillend van de placebogroep. In een studie uit 2000 werden alprazolam, acetazolamide en primidon vergeleken met placebo.¹² Zowel primidon als alprazolam (0,25-1,5 mg per dag) lieten een significante verbetering zien bij de functionele tests en globaal functioneren. Acetazolamide (62,5-750 mg) daarentegen had geen effect op de tremor.

Acetazolamide

In tegenstelling tot het hier beschreven vergelijkend onderzoek met primidon en alprazolam, liet de koolzuuranhydraseremmer acetazolamide (gemiddelde maximale dosering 203 mg per dag) in een open onderzoek bij 24 patiënten een significante verbetering zien in de ernst van de tremor.¹³ De functionele tests en zelfbeoordeling door de patiënt lieten na 4 weken behandeling echter geen verbetering zien.

Calciumantagonisten

Er zijn tegenstrijdige resultaten gerapporteerd over het effect van de calciumantagonist flunarizine in een dosering van 10 mg per dag.¹⁴ Door de mogelijke

bijwerkingen op de langere termijn (depressie, parkinsonisme) maakt dit de keuze voor flunarizine minder voor de hand liggend.

Een gunstig effect van nimodipine werd gerapporteerd door Biary en collegae in 1995.¹⁵ Zestien patiënten gebruikten nimodipine in een dosering van 30 mg 4 dd gedurende 2 weken, waarbij de tremoramplitudo ten opzichte van placebo significant afnam, hoewel de klinische score en zelfbeoordeling door de patiënt niet verbeterden.

Clozapine

Het atypische neurolepticum clozapine kon in een dosering van 30-50 mg een gunstig effect bewerkstelligen bij ET-patiënten.¹⁶ Dertien van de 15 patiënten reageerden gunstig op een eenmalige dosis clozapine van 12,5 mg. Deze patiënten ontvingen vervolgens in een open onderzoek clozapine gedurende 8-23 maanden. De klinische score van de tremor (5-puntsschaal) verbeterde bij een dosering van 30-50 mg per dag. Clozapine kan een agranulocytose veroorzaken en frequente controles van het bloedbeeld zijn daarom aangewezen.

Topiramaat

Het anti-epilepticum topiramaat, uit een nieuwe klasse van sulfamaat gesubstitueerde monosacchariden, werd door Connor in 2002 onderzocht bij 24 ET-patiënten. Na een startdosis van 25 mg per dag, werd de dosering geleidelijk verhoogd tot maximaal 400 mg per dag of tot een maximaal getolereerde dosis was bereikt (gemiddeld 333 mg per dag). De maxima(a)l(e) (getolereerde) dosering werd 2 weken gecontinueerd. Zowel de functionele tests als de ernst van de tremor verbeterden significant ten opzichte van placebo. Meest genoemde bijwerkingen zijn gewichtsverlies, paresthesiën en geheugenstoornissen.

Tabel 1 geeft een overzicht van de doseringen van de verschillende medicamenten, die effectief zijn gebleken in de hier genoemde studies.

Conclusie

ET is een vaak (prevalentie tussen 4 en 6% in de leeftijdsgroep ouder dan 40 jaar) voorkomende aandoening in de neurologische praktijk. De effectiviteit van veel toegepaste medicijnen werd vaak bij toeval vastgesteld. Eerste keus bij de behandeling van ET zijn propranolol en primidon, waarvan in veel studies de effectiviteit is aangetoond. Een nadeel van primidon is het relatief vaak voorkomen van bijwerkingen.

Hoewel primidon deels wordt omgezet in fenobarbital, is fenobarbital zelf aanzienlijk minder effectief. Het effect van gabapentine is in 3 gecontroleerde onderzoeken nagegaan, waarbij in 2 van de 3 onderzoeken een gunstig effect aantoonbaar was. Het voordeel van dit middel is dat het doorgaans goed verdragen wordt. Van de benzodiazepines blijkt alprazolam in een dosering van 0,25-2,75 mg per dag de tremor te reduceren. Een vaak genoemde bijwerking is echter slaperigheid. Van de koolzuuranhydraseremmer acetazolamide is niet vastgesteld dat het werkzaam is bij ET. In de groep van calciumantagonisten is een gunstig effect gerapporteerd van nimodipine. Het atypische neurolepticum clozapine kon in een dosering van 30-50 mg een gunstig effect bewerkstelligen bij ET-patiënten. Agranulocytose is een mogelijke bijwerking, hetgeen regelmatige controle van het bloedbeeld noodzakelijk maakt. Naar topiramaat, een anti-epilepticum, is nog niet veel onderzoek verricht. In 1 studie wordt echter een verbetering geconstateerd van de tremor.

Referenties

1. Koller WC. Dose-response relationship of propranolol in the treatment of essential tremor. *Arch Neurol* 1986;43:42-3.
2. Cleeves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double-blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;51:379-81.
3. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A. Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:893-97.
4. Findley LJ, Cleeves L, Calzetti S. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double-blind controlled clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:911-5.
5. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology* 1986;36:121-4.
6. Sasso E, Perucca E, Calzetti S. Double-blind comparison of primidone and phenobarbital in essential tremor. *Neurology* 1988;38:808-10.
7. Baruzzi A, Procaccianti G, Martinelli P, Riva R, Chem BS, Denoth F, et al. Phenobarbital and propranolol in essential tremor: a double-blind controlled clinical trial. *Neurology* 1983;33:296-300.
8. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanjo M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:475-80.
9. Ondo W, Hunter C, Dat Vuong K, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: A multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15:678-82.
10. Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, Busenbark K, Dierkes Rienrth J,

Pahwa A, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13:465-7.

11. Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241-3.

12. Gunal DI, Afsar N, Bekiroglu N, Aktan S. New alternative agents in essential tremor therapy: double-blind placebo-controlled study of alprazolam and acetazolamide. *Neurol Sci* 2000;21:315-7.

13. Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, Koller W. The effect of acetazolamide on essential tremor: an open-label trial. *Neurology* 1992;42:1394-5.

14. Curran T, Lang AE. Flunarizine in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:460-3.

15. Biary N, Bahou Y, Sofi MA, Thomas W, Al Deeb SM. The effect of nimodipine on essential tremor. *Neurology* 1995;45:1523-5.

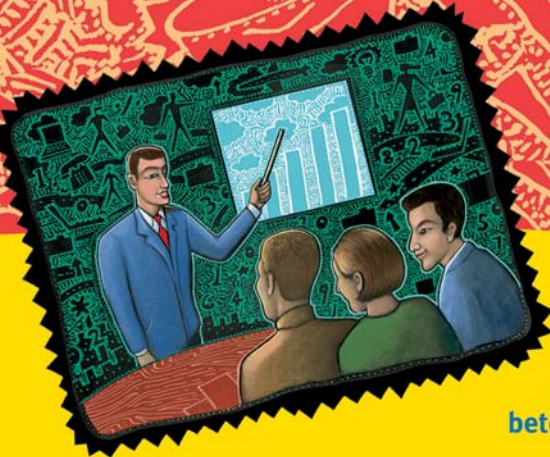
16. Ceravolo R, Salvetti S, Piccine P, Lucetti C, Gambaccini G, Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord* 1999;14:468-72.

17. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment of essential tremor. *Neurology* 2002;59:132-4.

Ontvangen 8 februari 2006, geaccepteerd 7 maart 2006.

Uitnodiging

(American Academy of Neurology)



Snel. Effectief....en Gemakkelijk! Deze woorden komen u als Nederlandse neuroloog wellicht bekend voor! Als bezoeker van de American Academy of Neurology (AAN) in San Diego 2006, krijgen deze woorden extra betekenis voor u.

Het **HOLLAND HOUSE** van **MAXALT** wordt dit jaar voor het eerst gehouden in het Horton Grand Hotel, gelegen op slechts 5 minuten lopen van het San Diego Convention Center. Hier kunt u snel overleggen met collega's en staan krant en internet tot uw beschikking. Daarnaast is er gelegenheid om te lunchen.

Datum en tijdstip: Vanaf zaterdag 1 april tot en met zaterdag 8 april bent u dagelijks welkom tussen 11:30 – 14:30 uur.

Host: Merck Sharp Dohme B.V.

Voor meer informatie: i.van.der.beek@ariezmp.nl

