

Essentiële tremor

W van der Lip, JAH Eekhof, A Knuistingh Neven

Inleiding

Essentiële tremor is de meest voorkomende bewegingsstoornis. Het betreft meestal (95%) een tremor van de handen.¹ Minder vaak doen het hoofd, de stem of de benen ook mee. De klachten nemen in de meeste gevallen bij het ouder worden toe. De prevalentie in de bevolking wordt geschat op 5-60 per 1000 personen.² Op oudere leeftijd en bij personen van het Kaukasische ras komt essentiële tremor vaker voor.³ In 22-62% van de gevallen gaat het om een familiale aandoening.¹ Inname van alcohol geeft symptoomverlichting bij 50-70% van de patiënten.⁵ Veel patiënten met milde klachten zoeken voor de tremor geen medische hulp of ondervinden er weinig hinder van.^{1,4}

Achtergrond

Definitie

De essentiële tremor wordt gekarakteriseerd door een specifiek patroon van zichtbare tremoren die het meest uitgesproken zijn in de handen en onderarmen. Soms is er alleen een tremor van de nek die leidt tot hoofdschudden zonder dat daar een andere aanwijsbare oorzaak voor is. De tremor treedt op bij beweging en neemt af in rust.

Etiologie

Bij de etiologie van de essentiële tremor is de genetische factor erg belangrijk. De aandoening heeft een autosomaal dominant overervingspatroon. Ongeveer 40% van de patiënten heeft een positieve familieanamnese. Ook komt essentiële tremor vaker voor na contact met lood of bepaalde alkaloiden.³ Het pathofysiologische mechanisme is niet bekend. Er is ook nog geen zekerheid waar de aandoening binnen het centrale zenuwstelsel moet worden gelokaliseerd.³

Om de diagnose te kunnen stellen, moeten andere oorzaken van tremoren worden uitgesloten. Een plotselinge verandering in ernst, een primaire orthostatische tremor, een geïsoleerde stemtremor en geïsoleerde positie- of taakspecifieke tremoren wijzen op een andere diagnose. Ook geïsoleerd voorkomende tong-, kin-, of beentremoren pleiten tegen de diagnose essentiële tremor.⁴

Voor de differentiële diagnose moet gedacht worden aan een bijwerking van medicatie (bijvoorbeeld lithium, levothyroxine, bron-

chusverwijders of SSRI's), alcoholonttrekking, hyperthyreoïdie en andere vormen van houdingstremoren. Andere neurologische bewegingsstoornissen die in aanmerking zouden kunnen komen, zijn de ziekte van Parkinson en andere zeldzame aandoeningen zoals idiopathische dystonie.² Wanneer er naast de tremor ook cerebellaire symptomen bestaan, wijst dit op een cerebellaire aandoening.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld door de anamnese af te nemen en door met lichamelijk onderzoek andere neurologische aandoeningen uit te sluiten.^{2,4} Het is een symptoomdiagnose en er zijn geen serologische, radiologische of pathologisch-anatomische onderzoeken, om de aandoening aan te tonen.²

Veel gebruikte behandelingen

De geneesmiddelen die in de huisartsenpraktijk worden voorgeschreven zijn benzodiazepinen en bètablokkers, zoals propranolol en clonidine. In de tweede lijn worden naast anti-epileptica (primidon, barbituraten) en calciumantagonisten in sommige gevallen ook injecties met botulinetoxine gegeven. In de literatuur wordt voor ernstige gevallen ook chirurgische behandeling (thalamusstimulatie) beschreven.²

Methode

In maart 2005 zochten we in het Cochrane Controlled Trial Register en in MEDLINE naar systematische reviews en RCT's. Het trefwoord was "essential tremor" (MESH-term) in combinatie met treatment.

We vonden één systematische review in *Clinical Evidence* over essentiële tremor.⁴

Klinische vragen

Wat is het effect van verschillende medicamenteuze behandelingen bij de essentiële tremor?

Propranolol

Gunstig effect. De review geeft onder meer de uitkomsten weer van 11 kleine RCT's (met 10-24 mensen) waarin onder meer propranolol (60-240 mg per dag) met placebo werd vergeleken.⁴ In alle onderzoeken werd gevonden dat propranolol significante vermindering ($p < 0,05$) van de tremor gaf ten opzichte van placebo (mate van trillen gemeten met een accelerometer, beoordeling klachten door patiënt). De absolute risicoreductie (ARR) in de onderzoeken varieerde van 32-80% met een *number needed to treat* (NNT) van 1 tot 3 patiënten.

Nadelig effect. Eén onderzoek maakte melding van vermoeidheid en bradycardie; dit kwam voor bij 1 van de 10 patiënten in dit onder-

Auteursgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, LUMC, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: W. van der Lip, huisarts-in-opleiding, dr. A. Knuistingh Neven en dr. J.A.H. Eekhof, huisartsen-epidemiologen.

Correspondentie: J.A.H. Eekhof@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

zoek.⁶ Depressie, diarree, kortademigheid, sedatie, wazig zien en seksuele problemen kwamen bij minder dan 5% van de patiënten voor die propranolol gebruikten.

Andere bètablokkers

Gunstig effect. In de review kwamen ook 6 kleine RCT's (9-24 mensen) aan de orde waarin verschillende bètablokkers (atenolol, metoprolol, nadolol, pindolol, sotalol, arotinolol) gedurende een korte periode (5-28 dagen) met placebo werden vergeleken.⁴ In een cross-overonderzoek (9 personen) werd zwak bewijs gevonden dat atenolol en sotalol vermindering gaven van symptoomscore ten opzichte van placebo (score atenolol 8,1 sotalol 6,8 versus 10,7 voor placebo; voor beide gold: $p < 0,05$). In 3 andere onderzoeken werd geen bewijs gevonden dat metoprolol, pindolol of nadolol effectiever was dan placebo. Er werden geen RCT's gevonden over de langetermijneffecten.⁴ Een kleine RCT meldde dat inname van pindolol de tremoramplitude verslechterde vergeleken met placebo.

Nadelig effect. In twee onderzoeken besproken in de systematische review kwamen bij metoprolol, atenolol en placebo in gelijke mate bijwerkingen voor, zoals kortademigheid, misselijkheid, duizeligheid en vermoeidheid. De onderzoeken waarin propranolol met andere bètablokkers werd vergeleken, rapporteerden dat bijwerkingen (maag-darmklachten, bradycardie, hoofdpijn, slaapstoornissen, duizeligheid en huiduitslag) in dezelfde mate voorkwamen.⁴

Anti-epileptica

Gunstig effect. Drie kleine cross-over-RCT's over anti-epileptica (8-22 patiënten) gaven beperkt bewijs dat primidon de tremor verminderde en de functie verbeterde in 4-5 weken vergeleken met placebo.⁴ Er werd één onderzoek gevonden waarbij een hoge dosis met een lage dosis (750 versus 250 mg per dag) primidon werd vergeleken. Er trad een statistisch significante verbetering op van de tremor (*Fahn's tremor rating scale*, maximale score 144) bij de lage dosis (score 19) en bij de hoge dosis (score 26,3) ten opzichte van de score bij baseline (score 55, beide doses $p < 0,0001$). Bij de lage dosis werden minder bijwerkingen gerapporteerd.⁷

Een kleine RCT (12 mensen) meldde dat fenobarbital de tremor verbeterde na 5 weken vergeleken met placebo. Eén patiënt viel uit; bij de 11 anderen werd een klinisch relevante vermindering (>15%) gevonden van de tremor ten opzichte van 6 van de 11 patiënten die een placebo kregen (ARR 45% (95%-BI 15-75); NNT 3 (95%-BI 2-7)). De meting vond plaats met een accelerometer. Twee andere RCT's (17 en 16 patiënten) vonden echter geen significant verschil tussen fenobarbital en placebo na 4-5 weken.

In een cross-overonderzoek onder 24 patiënten gedurende 2 x 2 weken (en een wash-outperiode van 2 weken tussen de behandelingen) was topiramaat (gemiddeld 333 mg/dag) effectiever dan placebo op een tremorscore na 6 weken die door een observator was afgenomen. De tremor werd op een samengestelde schaal gescoord waarin waren verwerkt: de ernst en locatie van de tremor, de invloed van de tremor op het uitvoeren van taken en de

beperking als gevolg van de tremor op een ernstschaal van 1 tot 12. Bij topiramaat was er een daling op de schaal van 0,88 tegen 0,15 bij placebo ($p = 0,015$).⁸

Uit kleine RCT's met gabapentine bleek geen bewijs voor de effectiviteit bij essentiële tremor.⁴

Nadelig effect. In de onderzoeken met primidon was er veel uitval (23% en 33%) vanwege bijwerkingen, zoals een toxische reactie, vermoeidheid, depressie, misselijkheid, duizeligheid, ataxie en verwardheid.

In het onderzoek met topiramaat stopte een kwart van de deelnemers vanwege bijwerkingen (eetlustvermindering, afvallen en paresthesieën).⁸ Gabapentine geeft vermoeidheid, sufheid, misselijkheid, duizeligheid en libidovermindering als bijwerking.⁴

Clonidine

Gunstig effect. In een cross-overonderzoek onder 10 patiënten werd van clonidine (doseringen tot 0,6 mg/dag) geen verschil in effectiviteit gevonden ten opzichte van placebo. In dit onderzoek werden tremoramplitude en frequentie gemeten met een accelerometer. In een equivalentieonderzoek onder 186 patiënten waarin clonidine werd vergeleken met propranolol werd geen significant verschil gevonden tussen beide behandelingen.^{9,10}

Nadelig effect. In het laatstgenoemde onderzoek stopten 7 mensen met propranolol – vooral vanwege gebrek aan effect – en 22 met clonidine. De bijwerkingen van clonidine: droge mond, slaperigheid en duizeligheid traden alle statistisch significant vaker op dan bij propranolol ($p < 0,05$).¹⁰

Botulinetoxine

Gunstig effect. Uit twee RCT's kwam een verbetering van de handtremor naar voren. In het eerste onderzoek kregen 25 patiënten 4 injecties met 50 U in de onderarmspiers, zonodig herhaald na een maand met 100 U. De tremor verbeterde in de botulinegroep in 75% ten opzichte van 25% in de controlegroep (ARR 0,48; 95%-BI 0,30-0,66; NNT 2).¹¹ In het tweede onderzoek onder 133 mensen met handtremor werden concentraties botuline (50 U of 100 U) vergeleken met placebo.¹² Beide concentraties waren significant effectiever ($p = 0,004$ respectievelijk $p = 0,0003$) in het verminderen van de tremor dan placebo. In beide onderzoeken waren het verrichten van taken met de hand en handfunctionaliteit echter niet consistent verbeterd gezien. Er zijn geen gegevens over de effectiviteit van botulinetoxine op langere termijn.

Nadelig effect. De belangrijkste bijwerking is dosisafhankelijke, voorbijgaande zwakte van de hand.

Overige middelen

In 3 kleine onderzoeken kon van benzodiazepinen (alprazolam: 22 en 24 patiënten, clonazepam: 15 patiënten) geen overtuigend effect worden aangetoond.⁴

Een kleine RCT onder 25 patiënten kon van acetazolamide, een koolzuuranhydraseremmer gebruikt bij glaucoom, geen effect ten opzichte van placebo aantonen.¹³ Hetzelfde geldt voor een kleine RCT waarbij 15 patiënten isoniazide, een tuberculosemiddel kregen.¹⁴ In drie kleine RCT's van matige kwaliteit waren nicardipine

(11 en 14 patiënten) en nimodipine (15 patiënten) niet effectiever dan placebo.⁴ Nifedipine zou de tremor zelfs verergeren.¹⁵

Een kleine RCT (17 patiënten) vond zwak bewijs dat flunarazine (10 mg/dag) de symptomen van essentiële tremor kan verminderen na 1 maand behandelen in vergelijking tot placebo.⁴

In een ander onderzoek (n=17) werd geen additioneel effect van mirtazapine ten opzichte van placebo naast andere antitremor-medicatie (propranolol en primidon) gevonden.¹⁶

Conclusie

Essentiële tremor komt veel voor en de klachten nemen toe met de leeftijd. Na inname van alcohol verminderen de klachten bij meer dan de helft van de patiënten. Wanneer medicamenteuze behandeling wordt overwogen, is propranolol (60-240 mg) het aangewezen middel vanwege de aangetoonde effectiviteit. Bij ernstige klachten kan de huisarts de patiënt verwijzen voor injecties met botulinetoxine. De effectiviteit op korte termijn hiervan is aangetoond, de effectiviteit op lange termijn nog niet.

De bijdragen in de serie Kleine kwalen worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuis-tingh Neven en Th.J.M. Verheij. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg (nu 4e editie 2001: ISBN 90-352-2412-4). Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.

Literatuur

- 1 Smagma S. Tremor. Am Fam Physician 2003;68:1545-52.
- 2 Louis ED. Essential Tremor. N Engl J Med 2001;345:887-91.

- 3 Louis ED. Essential tremor. Lancet Neurol 2005;4:100-10.
- 4 Ferreira J, Sampaio C. Clinical Evidence 2004;11:1674-88.
- 5 Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report of 678 patients. Essential tremor study group. Ann Neurol 1994;35:717-23.
- 6 Morgan MH, Hewer RL, Cooper R. Effect of the beta adrenergic blocking agent propranolol on essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973;36:618-24.
- 7 Lee KS, Kim JS, Kim JW, Lee WY, Jeon BS, Kim D. A multicenter randomized crossover multiple-dose comparison study of arotinolol and propranolol in essential tremor. Parkinsonism Relat Disord 2003;9:341-7.
- 8 Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology 2002;59:132-4.
- 9 Koller W, Herbster G, Cone S. Clonidine in the treatment of essential tremor. Mov Disord 1986;1:235-7.
- 10 Serrano-Duenas M. Clonidine versus propranolol in the treatment of essential tremor. A double blind trial with a one-year follow-up. Neurologia 2003;18:248-54.
- 11 Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov Disord 1996;11:250-6.
- 12 Brin MF, Lyons KE, Doucette J, Adler CH, Caviness JN, Comella CL, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. Neurology 2001;56:1523-8.
- 13 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.
- 14 Hallett M, Ravits J, Dubinsky RM, Gillespie MM, Moynihan A. A double-blind trial of isoniazid for essential tremor and other action tremors. Mov Disord 1991;6:253-6.
- 15 Topaktas S, Onur R, Dalkarta T. Calcium channel blockers and essential tremor. Eur Neurol 1987;27:114-9.
- 16 Pahwa R, Lyons KE. Mirtazapine in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled pilot study. Mov Disord 2003;18:584-7.

Intermezzo

Trillen en beven

Het zit hem in de wijze waarop hij tien minuten voor tijd komt kijken of ik er wel ben. In het trillen en beven van zijn handen. De onrustige blik. De gejaagde ademhaling. Het niet stil kunnen zitten. Het kost me moeite rustig te blijven als hij in de spreekkamer zit. Angst is aanstekelijk.

Hij vertelt er al dertig jaar last van te hebben. Het begon toen hij als kind vanuit een klein dorpje naar de grote stad verhuisde. Het was niet veilig op straat. Hij werd gepest en geslagen door kwajongens. Dat ging voorbij, maar de angst is altijd bij hem gebleven.

Eerst was het nog te doen. Het kwaad kon hij afwenden door drie keer met zijn ogen te knipperen. Als alles in huis op zijn plaats lag, zou hem niets overkomen. Maar toen hij trouwde, richtte zijn angst zich op haar en werd het snel erger. Stel je voor dat zijn vrouw iets overkwam! Als hij de stekkers niet in de juiste volgorde in het stopcontact zou steken, zou ze die dag zeker in handen vallen van misdadigers. Dus controleerde hij het, telkens opnieuw. Ze kregen een zoon. En toen die opgroeide kreeg hij een foute

vriend. Dit was het begin van het einde. Zijn eigen jongen zou nu vast en zeker crimineel worden! Alleen hij kon dat voorkomen, met een eindeloze reeks rituelen.

Nu zit hij hier, handenwringend en wel. Zijn vrouw kan er niet meer tegen en dreigt hem te verlaten. Zijn zoon is het helemaal zat en zoekt een eigen woning. Zijn baan is hij al kwijt. Ooit was hij het slachtoffer van pesten; de rest van zijn leven is hij bevangen door angst.

Remke van Staveren

Abuis

In H&W nummer 7 staat dat tinidazol de voorkeur geniet als behandeling bij giardiasis (H&W 2005;48:368-9). Tinidazol is echter in mei door de fabrikant om economische reden uit de handel genomen. Voor de behandeling van giardiasis komt, ook gelet op de prijs, metronidazol (2 gram in één dosis, gedurende 2-3 dagen) als eerste in aanmerking.

Just Eekhof