

Richtlijn Tremoren: diagnostiek en behandeling

1e versie maart 2010 JWK de Beukelaar / AJW Boon

Revisie februari 2015 M Schuur / AJW Boon

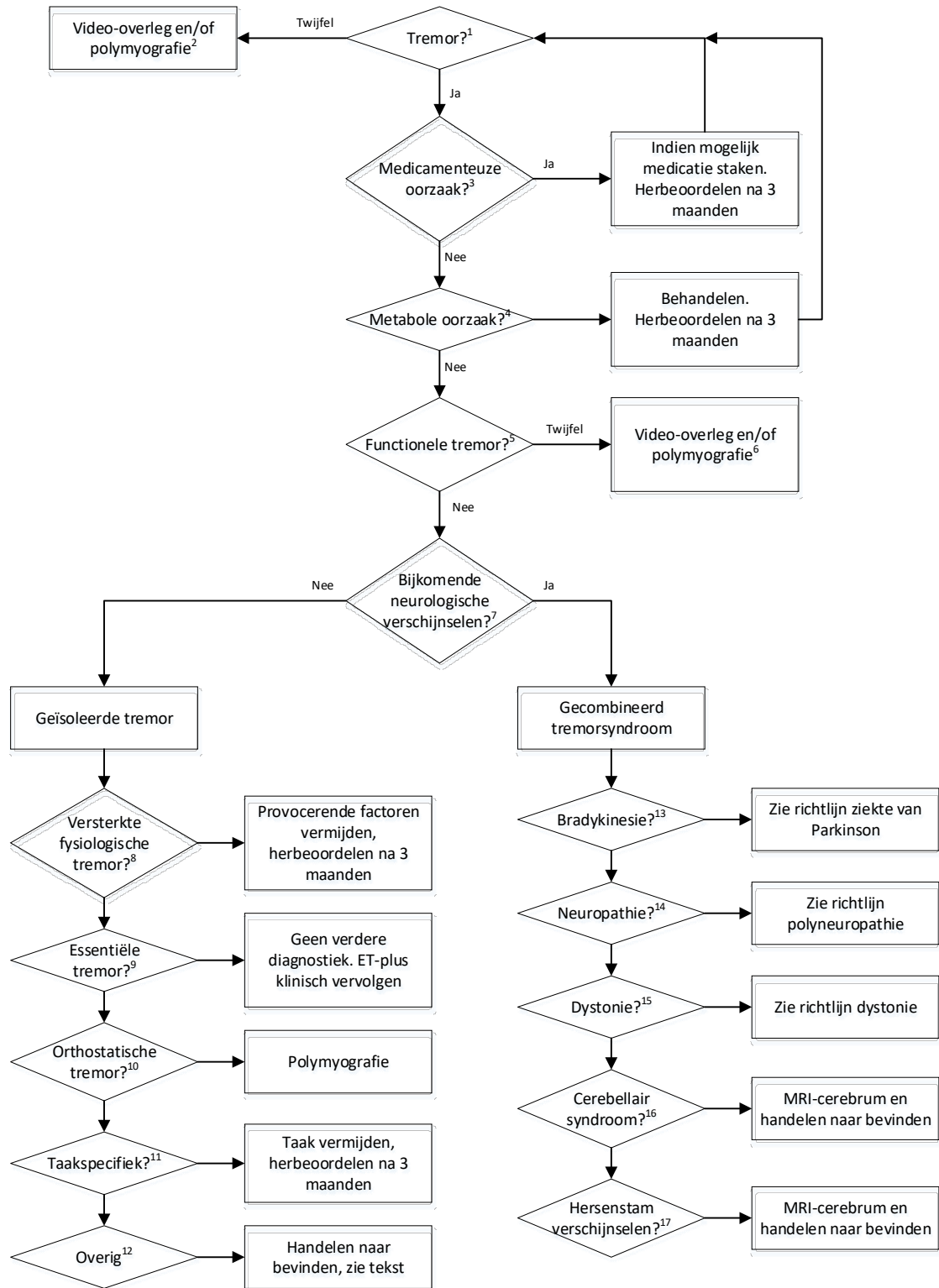
Revisie november 2022 EGP Dopper / AJW Boon

Disclaimer

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Hoofdstuk 1. Diagnostiek tremoren

Stroomdiagram 1: Diagnostiek tremoren



Toelichting bij stroomdiagram 1

1. Definitie tremor: onwillekeurige, ritmische, oscillerende beweging van een lichaamsdeel.(1)
Een tremor is echter zelden perfect ritmisch en bepaalde vormen van tremor kunnen ook een 'jerky' (schokkerig) karakter hebben.(2) Hierdoor kan het onderscheid met bepaalde typen myoclonus, zoals polyminimyoclonus en negatieve myoclonieën, of met focale epilepsie lastig zijn.(2, 3)

Aandachtspunten anamnese: onset leeftijd, progressie, lokalisatie tremor, (a)symmetrie, rust vs actietremor, familieanamnese, uitlokkende factoren (stress, vermoeidheid, koffie, alcohol), medicatie, intoxicaties, bijkomende motore en niet-motore verschijnselen

Aandachtspunten neurologisch onderzoek:(1, 2)

Beoordeel de tremor altijd in verschillende condities (zie ook figuur 1 en tabel 2):

- Tijdens rust, bijvoorbeeld tijdens anamnese. NB Let erop dat de zwaartekracht echt is weggenomen, dus armen volledig op leuning/bed laten rusten en bij een hoofdtremor patiënt altijd laten liggen.
- Tijdens rust en in houding met cognitieve (bijv serial 7) of motore ((ritmische) contralaterale bewegingen en/of lopen) co-activatie, let op of de tremor hierbij toe- of afneemt en of tremor de frequentie van de contralaterale ritmische bewegingen overneemt (entrainment).
- In verschillende houdingen (afhankelijk van anamnestiche lokalisatie tremor):
 - o Armen: voor de borst met gebogen en gestrekte armen, met handpalmen naar 4 richtingen gedraaid. Let op of er veranderingen zijn in as, frequentie, amplitude bij de verschillende houdingen. NB let op re-emergent tremor (terugkeer rusttremor na aannemen houding)
 - o Hoofd: let op toe-/afname tremor bij rotatie naar links en rechts
 - o Benen: mingazzini, palpeer en ausculteer ook de bovenbenen, omdat de tremor soms beter te voelen of horen (helikoptergeluid) is dan te zien)
- Tijdens beweging:
 - o Top-neusproef en top-topproef
 - o Overgieten van water tussen 2 bekertjes
 - o Schrijven, lijnen trekken, spiraal van Archimedes tekenen. Let hierbij op de frequentie, as en amplitude van de tremor, re-emerging fenomeen, maar ook op micrografie, dystonie, spiegelbewegingen. Zie evt. voor praktische tips en voorbeelden "How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic".(4)
 - o Stemtremor: langdurig "aaa" en "èèè" laten zeggen
- Taakspecifiek: indien uit anamnese blijkt dat tremor alleen bij specifieke taken zoals schrijven, typen, muziekinstrument bespelen optreedt, dan die taak uit laten voeren
- Bijkomende verschijnselen, zie 6

NB. het polibezoek is een momentopname (tremoren hebben vaak een wisselend beloop in de tijd en zijn sterk afhankelijk van emoties), (hetero-)anamnese is daarom van groot belang of het maken van een video onder verschillende omstandigheden als het tijdens het polibezoek niet goed zichtbaar was.

2. Maak bij twijfel een video en bespreek patiënt in het bewegingsstoornissen video-overleg (wekelijks op woensdag 16.00-17.00u). Bij aanhoudende klinische twijfel kan een polymyografie (tremorregistratie) worden overwogen.

3. Ga na of er medicatie of middelenmisbruik is (geweest) waardoor de tremor kan worden veroorzaakt, zie tabel 1. In de tabel staan de bekende oorzaken voor tremor, echter aangezien er regelmatig nieuwe medicijnen verschijnen en ook registratie van bijwerkingen kunnen veranderen, is aan te raden altijd voor de medicatie die patiënt gebruikt in het farmacotherapeutisch pas te controleren of de medicatie tremor kan veroorzaken of verergeren. In de meeste gevallen betreft het een bilaterale tremor van de armen, maar ook tremor van hoofd of benen en asymmetrie is mogelijk.(5) Een strikt unilaterale tremor of taak-specifieke tremor passen niet bij een medicatie-geïnduceerde tremor. Probeer medicatie die tremor kan veroorzaken of verergeren (zodanig in overleg met voorschrijver) te staken en doe een herbeoordeling na 3 maanden.

Tabel 1. Medicatie waarbij tremor kan optreden.(5)

Type medicatie	Rusttremor	Actie/posturale tremor	Intentietremor
Antiarritmica	Amiodaron	Amiodaron, procainamide	Amiodaron, procainamide
Antidepressiva	SSRIs, SNRIs, lithium	SSRIs, SNRIs, amitriptyline, lithium	Lithium
Antiepileptica	Valproïnezuur	Valproïnezuur, lamotrigine, topiramaat	Valproïnezuur, lamotrigine
Bèta2-sympathomimetica	x	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol
Dopamine antagonist	Haloperidol, metoclopramide	x	Haloperidol, metoclopramide
Hormonen	x	Thyroxine, adrenaline	Thyroxine, adrenaline
Immunosuppressiva		Tacrolimus, cyclosporine	Tacrolimus, cyclosporine
VMAT-2-remmer	Tetrabenazine	Tetrabenazine	x
Drugs	Alcohol, cocaïne	Alcohol, cocaïne, amfetamine	Alcohol

4. Sluit dmv bloedonderzoek metabole oorzaken van tremor uit: glucose, Na, K, ureum, creatinine, ASAT, ALAT, gGT, alkalisch fosfatase, LDH, TSH-screening.(2)

Op indicatie:

- Toxisch onderzoek indien anamnestiche blootstelling (oa lood, kwik, mangaan, arseen)
- Catecholamines in 24-uurs urine bij andere tekenen van feochromocytoom (tachycardie, hoofdpijn, zweten)
- Bij verdenking op M. Wilson (leeftijd <50jaar en combinatie met dystonie of parkinsonisme) : koper, ceruloplasmine, ijzer en ferritine en 24-uurs urine koper
- Bij polyneuropathie bloedonderzoek volgens richtlijn polyneuropathie
- Bij intentietremor en/of combinatie met ataxie bloedonderzoek volgens richtlijn ataxie

5. Aanwijzingen voor een functionele tremor:(2, 6)

- Inconsistenties in de anamnese of het neurologische onderzoek
- Vaak plots ontstaan van tremor
- Risicofactoren/uitlokkende factoren: ontstaan blessure, infectie, operatie, andere ziekte, start medicatie, vaccinatie
- (Voorgeschiedenis van) overige functionele stoornissen en/of stemmingsproblematiek
- Functionele beperking vaak buitenproportioneel tov zichtbare symptomen
- Vaak een combinatie van rust- en actietremor
- Wisselingen in as en frequentie van de tremor
- Afleidbaarheid: verdwijnen van tremor bij (contralaterale) motore of cognitieve taken
- Entrainment: frequentie van de tremor past zich aan naar het ritme van contralaterale ritmische bewegingen
- Loading: toename tremor als er gewicht aan de arm worden gehangen

- “Whack-a-mole”-teken: verspreiding van tremor na andere lichaamsdeel, als tremor wordt tegengehouden door onderzoeker
- Pointing test: onderbreking van tremor bij opdracht om snelle ballistische beweging met contralaterale arm te maken

6. Bij klinische twijfel: bespreek patiënt in het video-overleg bewegingsstoornissen (elke woensdag 16.00-17.00u) en/of verricht een polymyografie. Met dit onderzoek wordt onder meer de tremorfrequentie, -amplitude bepaald, met extra toepassingen zoals ‘loading’, ‘entrainment’, afleidmanoeuvres, specifieke taken en houdingen. Bij twijfel of er (ook) een somatische tremor is, patiënt na 3 maanden behandeling (zie hoofdstuk behandeling) herbeoordelen.

7. Let bij neurologisch onderzoek op bijkomende neurologische verschijnselen naast de tremor, zoals dysartrie, oogbolmotoriekstoornissen, bradykinesie, rigiditeit, ataxie, dystonie, neuropathie.(2)

8. Elke gezonde persoon trilt in enige mate met hoofd en ledematen als deze niet ondersteund worden, maar dit is meestal niet zichtbaar, dit noemen we de fysiologische tremor. Door vermoeidheid, angst, stress, fysieke inspanning, cafeïne kan de tremor toenemen waardoor deze zichtbaar wordt: de versterkte fysiologische tremor. Het betreft meestal een bilaterale posturele tremor van vooral de handen en vingers met een frequentie van 8-12Hz.(1, 2, 7) De diagnose wordt bevestigd als eliminatie van uitlokkende factoren de klachten verbetert.(7)

9. Diagnostische criteria voor een essentiële tremor (ET):(1)

1. Geïsoleerd tremorsyndroom met een bilaterale actietremor van de armen
2. Duur tenminste 3 jaar
3. Met of zonder tremor in andere lichaamsdelen, zoals hoofd, stem of benen
4. Afwezigheid van andere neurologische verschijnselen zoals dystonie, ataxie of parkinsonisme

De tremor is in de regel bilateraal, maar er kan wel een asymmetrie zijn. Er is vaak een combinatie van een posturele en kinetische tremor. De tremor van de beide armen zijn meestal niet met elkaar in fase, waardoor tremor af kan nemen als de patiënt iets met beide handen vasthoudt.(8) Veel patiënten krijgen ook een tremor van het hoofd, maar dit ontstaat over het algemeen wel pas later in het ziektebeloop.(8)

Ongeveer de helft van de patiënten met een essentiële tremor merkt verbetering na alcoholinname, maar dit is niet specifiek voor de essentiële tremor.(7, 8)

Soms hebben patiënten milde andere neurologische verschijnselen, die niet zo duidelijk zijn om een gecombineerd tremorsyndroom vast te kunnen stellen. In dat geval spreken we van een ET plus syndroom.(1) Het gaat dan bijvoorbeeld om een gestoorde koorddansgang, twijfelachtige dystonie of milde geheugenklachten. Follow-up is dan belangrijk om te bepalen of zich uiteindelijk een gecombineerd tremorsyndroom ontwikkelt.(1, 2)

Exclusiecriteria voor een essentiële tremor of essentiële tremor-plus:(1)

1. Geïsoleerde focale tremor (bijv. van stem of hoofd)
2. Orthostatische tremor met een frequentie >12Hz
3. Taak- en positie-specifieke tremoren
4. Acuut ontstaan en stapsgewijze progressie.

De oorzaak van essentiële tremor is onzeker, het lijkt gerelateerd aan een probleem in het cerebello-thalamo-corticale netwerk.(7) In de helft van de gevallen is er een positieve familieanamnese voor essentiële tremor, er is vooralsnog geen evident oorzakelijke mutatie gevonden.(2, 7)

10. Orthostatische tremor betreft een hoogfrequente tremor van de benen en soms romp bij staan.(1, 7) De tremor is door de lage amplitude meestal niet zichtbaar, maar wel palpabel en bij auscultatie van de beenspieren kan een typisch 'helicoptergeluid' worden gehoord.(1, 7) Patiënten ervaren vaak een onstabiel gevoel of kramp in de benen bij staan.(7) De tremor verdwijnt zodra de patiënt gaat zitten, leunen of liggen.(7) Voor de diagnose is bevestiging van een 13-18Hz tremor middels polymyografie nodig.(1) De oorzaak van de primaire orthostatische tremor is onduidelijk, er zijn aanwijzingen voor een disfunctie in het cerebello-thalamo-corticale netwerk.(9) Als het ritme trager dan 13Hz is, spreekt men van een slow orthostatic tremor (ook wel pseudo-orthostatische tremor), hierbij zijn er vaak ook nog andere neurologische verschijnselen als parkinsonisme, ataxie of dystonie.(1)

11. Een taakspecifieke tremor is een tremor die alleen optreedt bij een bepaalde handeling. Het gaat meestal om een handeling die frequent wordt uitgevoerd, meest voorkomend is de schrijftremor, maar musici kunnen bijvoorbeeld een tremor ontwikkelen tijdens het bespelen van een instrument. Het is onduidelijk of het een milde vorm van dystonie of een overbelasting van de spieren betreft of helemaal op zichzelf staat.(1) Een klein deel van deze patiënten ontwikkelt uiteindelijk de ziekte van Parkinson.(7)

12. Soms kan een geïsoleerde tremor niet goed geïsoleerd worden, dan is follow-up noodzakelijk ter evaluatie of er andere verschijnselen bij komen:(2)

- Geïsoleerde rusttremor zonder tekenen van bradykinesie.(2, 7) Veel van deze patiënten ontwikkelen uiteindelijk de ziekte van Parkinson, een kleiner deel blijkt later toch op een dystonie te berusten.(7)

- Geïsoleerde focale tremor: een tremor van stem of hoofd komt meestal voor tgv dystonie van de larynx of nek of in het kader van een essentiële tremor, maar er zijn ook patiënten met een geïsoleerde stem- of hoofdtremor zonder duidelijke tekenen van dystonie of essentiële tremor.(1, 2, 7) Het is onduidelijk of dit daadwerkelijk een andere pathogenese betreft.

- Een palatumtremor zonder bijkomende ataxie betreft meestal een essentiële palatumtremor. Het gaat om een tremor van de m. tensor veli palatini. Typisch hiervoor is dat patiënten een klik in het oor horen door aanspannen van spieren in de buis van Eustachius. De oorzaak is niet bekend, op MRI-cerebrum worden geen afwijkingen gezien, in sommige gevallen betreft het een functionele tremor.(1, 7) Een palatumtremor waarbij patiënt geen klik hoort is vaker symptomatisch en gaat meestal gepaard met een ataxie, zie verder bij 16.

- Geïsoleerde intentietremor is zeer zeldzaam.(2)

13. Criteria parkinsonisme: bradykinesie met rusttremor en/of rigiditeit.(10)

De rusttremor begint meestal in 1 arm of been, in een later stadium kan ook aan de andere lichaamshelft een tremor ontstaan. De frequentie is meestal 4-6Hz, de amplitude kan variëren. Typisch is de geldtel- of pillenroltremor, waarbij duim over wijs- en middelvinger wrijft. De tremor neemt vaak toe bij cognitieve of motore co-activatie (lopen of contralaterale bewegingen) en neemt af bij bewuste bewegingen van het aangedane ledemaat. De tremor kan ook bij houding aanwezig zijn, let hierbij op of de tremor er direct is bij aannemen houding (passend bij posturele tremor) of dat de tremor na enkele seconden komt (re-emergent rusttremor).(2, 7, 10) Zie voor diagnostiek en behandeling de richtlijn ziekte van Parkinson.

14. Let op tekenen van een perifere neuropathie in het lichaamsdeel dat de tremor vertoont: zwakte, atrofie, gevoelsstoornissen, verlaagde reflexen. Een neuropathische tremor betreft meestal een posturele tremor, maar een rusttremor en intentietremor komen voor. De frequentie van de tremor is meestal 3-6Hz. Tremor komt vooral voor bij demyeliniserende neuropathieën zoals IgM MGUS polyneuropathie, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP), multifocale

motor neuropathie, en Charcot-Marie-Tooth.(2, 7) Zie voor diagnostiek en behandeling de richtlijnen polyneuropathie, CIDP, multifocale motor neuropathie en MGUS polyneuropathie.

15. Bij een dystone tremor betreffen de dystonie en tremor hetzelfde lichaamsdeel. De meest voorkomende dystone tremor is de hoofdtremor bij een cervicale dystonie. Als de tremor in een ander lichaamsdeel zit dan de dystonie dan spreken we van een tremor geassocieerd met dystonie. Het betreft meestal een asymmetrische posturele tremor, die erger wordt bij bepaalde houding en de tremor is vaak onregelmatig/jerky (wisselingen in amplitude en frequentie). Aanwezigheid van een 'sensory trick', waarbij bijvoorbeeld een hoofdtremor kan worden onderdrukt door aanraking van het gelaat, pleit sterk voor een dystone tremor.(1, 2, 7) Zie voor de verdere diagnostiek naar de onderliggende oorzaak de richtlijn dystonie.

16. Verschijnselen van een cerebellair syndroom: dysartrie, oogbolmotoriekstoornissen, ataxie van de ledematen, rompataxie, gangataxie. Bij aanwezigheid van dergelijke verschijnselen dient altijd een MRI-hersenen te worden verricht, om pathologie in het cerebellum op te sporen. Dit kan bijvoorbeeld gaan om demyelinisatie, herseninfarct- of bloeding, ruimte-innemend proces, atrofie (bijvoorbeeld ikv spinocerebellaire ataxie) of een cerebellitis (infectieus of auto-immuun).(11) Zie voor verdere diagnostiek de richtlijn ataxie. De tremor in het kader van een cerebellair syndroom betreft meestal een intentietremor, maar een posturele of simpele kinetische tremor is ook mogelijk, met een lage frequentie (<5Hz).(1, 2, 11) Een symptomatische palatumtremor van de m. levator veli palatini, door bijvoorbeeld hypertrofie olivaire degeneratie, gaat meestal gepaard met een ataxie en kan ook samen gaan met tremor van de ogen of het gelaat.(1, 7)

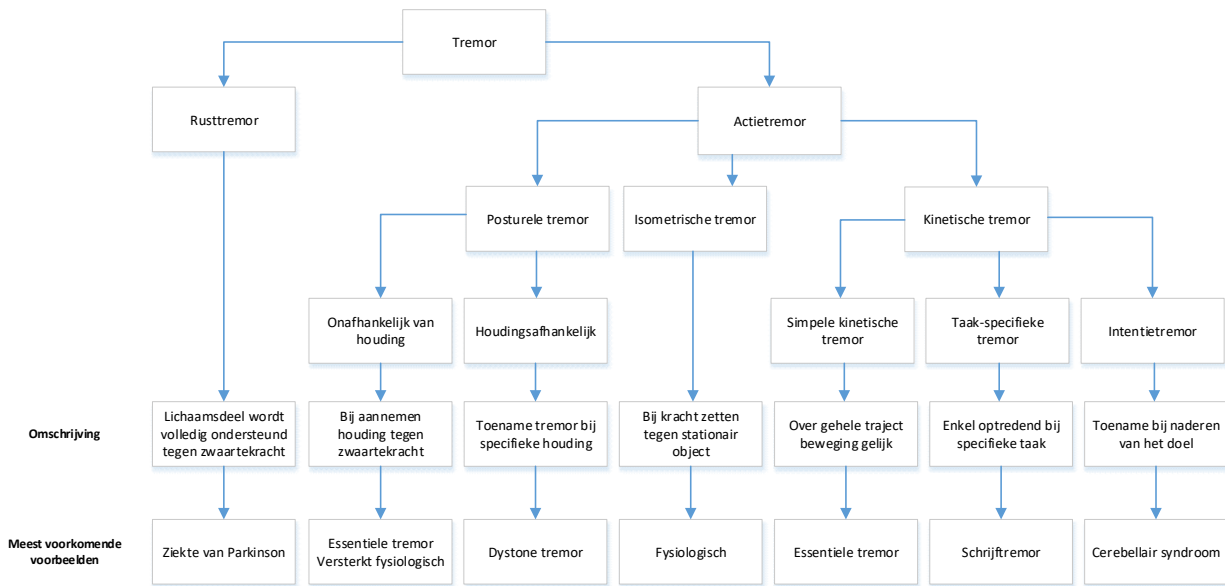
17. De Holmes tremor (ook wel rubrale of midbrain tremor genoemd) is een specifiek tremortype bestaande uit een meestal unilaterale proximale tremor van een ledemaat en zowel in rust als bij actie zichtbaar is en een lage frequentie heeft. De tremor is vaak onregelmatig en heeft een hoge amplitude, waardoor het sterke functionele beperkingen oplevert.(1, 2) De Holmes tremor is geassocieerd met pathologie in hersenstam of thalamus, met name stroke of trauma, maar er kan wel weken tot een paar jaar tussen het ontstaan van de laesie en het ontstaan van de Holmes tremor zitten.(7) Let op bijkomende tekenen van hersenstam of –thalamus verschijnselen.

Myorhytmie is een ritmische unilaterale bewegingsstoornis van spieren van gelaat en ledematen met een lage frequentie (<4Hz). Aangezien de beweging van onregelmatig is, is het geen typische tremor, toch wordt het hier regelmatig onder geschaard. Belangrijk om te herkennen zijn de oculomasticatoire myorhytmieën: een pendulaire, afwisselend convergerend-divergerende nystagmus met synchroon daaraan ritmische contractie van de kauwspieren en soms ook ritmische bewegingen van de ledematen. Dit is pathognomonisch voor een neuro-Whipple.(1, 2, 12)

Tabel 2. kenmerken tremor categorieën obv etiologische diagnose.(1, 2, 6-9, 11, 13)

Soort tremor	Typische frequentie (Hz)	Type tremor obv moment van optreden						Kenmerken/bijkomende verschijnselen
		Rust	Actie					
			Postureel	Isometrisch	Kinetisch			
					Simpel	Intentie	Taakspecifiek	
Medicamenteus	2-12	+	+			+		Meestal bilateraal armen
Functioneel	6-11	+	+			+	±	Wisselingen in as en frequentie, afleidbaarheid, entrainment, loading
Versterkt fysiologisch	8-12		+	+			±	Meestal bilateraal. Lage amplitude. Toename bij angst, stress, vermoeidheid, cafeïne
Essentieel	4-12 (hoofdtremor lager)	±	+			+	±	Bilaterale actietremor armen, soms ook hoofd en stem. Alcoholinname kan verbetering klachten geven.
Orthostatisch	13-18			+				Tremor benen en soms romp bij staan. Lage amplitude, vaak niet zichtbaar, wel palpabel. Helikoptergeluid bij auscultatie
Ikv M. Parkinson	4-6	+	± Let op re-emergent tremor					Asymmetrische rusttremor icm bradykinesie en evt rigiditeit. Typisch geldtel-/pillendraaitremor. Toename bij cognitieve of motore co-activatie (contralateraal of lopen).
Neuropathisch	3-6	±	+			±		Tekenen van perifere neuropathie
Dystoon	4-7	±	+			+	+	Meest frequent bij cervicale dystonie. Amplitude afhankelijk van houding. 'Jerky' tremor, 'sensory trick'.
Cerebellair	<5		±			±	+	Cerebellaire verschijnselen
Holmes	<5	+	+				+	Unilaterale grove proximale tremor Hersenstam en/of thalamus verschijnselen

Figuur 1. Categorieën van tremoren op basis van moment van optreden.(1, 2, 7)



Hoofdstuk 2. Behandeling tremor

Ondersteunende therapie, in de vorm van fysiotherapie, logopedie, ergotherapie, kan bij alle vormen van tremor zinvol zijn (14). Er zijn met name voor actietremoren diverse hulpmiddelen beschikbaar, zoals bijvoorbeeld aangepast bestek om eten met de tremor eenvoudiger te maken, zie Anti-tremor - ThuiszorgWebshop.nl. Er is ook een anti-tremor brace ontwikkeld, die bedoeld is om de tremor te onderdrukken, momenteel wordt de werkzaamheid hiervan onderzocht, zie STIL (stilwearable.com).

Functionele tremor

Geef uitleg aan patiënt over functionele neurologische stoornis, wijs eventueel op de site www.stichtingfns.nl. Benadruk de goede prognose van een functionele stoornis, zeker bij tijdige behandeling. Verwijzing naar HSK Expertisecentrum voor functionele bewegingsstoornissen te Woerden of Eindhoven voor behandeling middels onder meer gedragstherapie en/of hypnose. Verwijs indien Woerden en Eindhoven qua reisafstand niet haalbaar zijn naar een psychosomatisch fysiotherapeut. Op FNS-net – Stichting FNS kan een psychosomatisch fysiotherapeut in de buurt van patiënt worden gezocht. Als hier qua reisafstand geen geschikte therapeut tussen zit, dan kan op defysiotherapeut.com/zoek-fysiotherapeut worden gezocht met als criterium psychosomatisch fysiotherapeut.

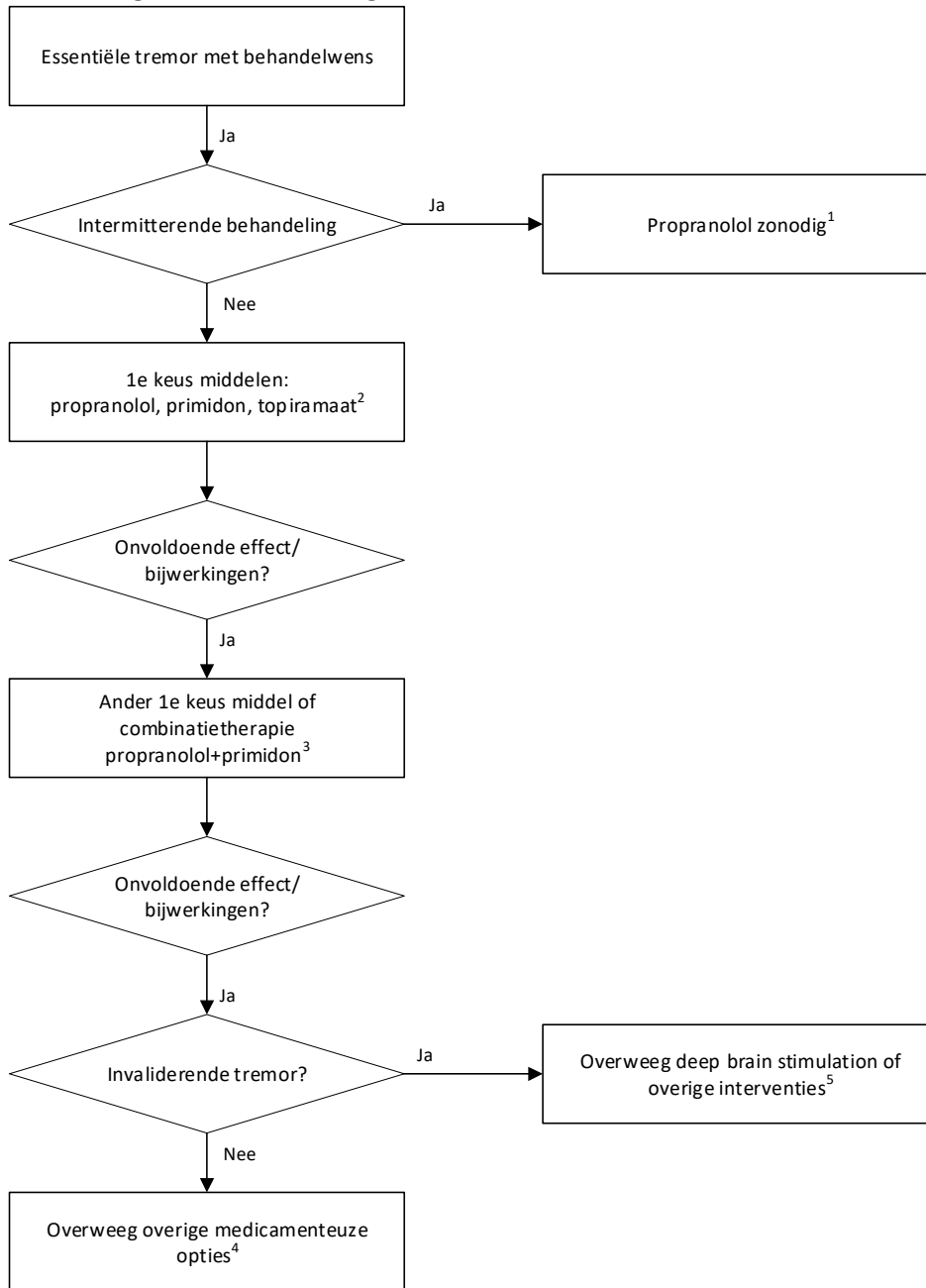
Versterkte fysiologische tremor:

De primaire behandeling bestaat uit elimineren van uitlokkende factoren. Meestal is er geen medicatie nodig. Zonodig kan propranolol in specifieke onvermijdbare situaties waarbij de tremor wordt uitgelokt, zoals spreken in het openbaar, worden gegeven (Level 3).(7)

Essentiële tremor

Medicatie is puur symptomatisch en hoeft dus pas gestart te worden als patiënt gehinderd wordt door de tremor.(8) Er zijn geen bewezen effectieve medicamenteuze opties voor de behandeling van een hoofd- of stemtremor in het kader van een essentiële tremor.(15, 16) Voor patiënten met een behandelwens voor de essentiële tremor van de handen zie stroomdiagram 2.

Stroomdiagram 2: behandeling essentiële tremor



Toelichting stroomschema 2:

1. Als patiënt alleen intermitterende behandeling wil voor specifieke situaties dan kan propranolol 10-40mg, 30-60 minuten voor de gebeurtenis worden genomen.(17) Belangrijkste contra-indicaties: astma, bronchospasmen, sick-sinussyndroom, 2^e of 3^e graads AV-blok.
2. Bij wens tot continue behandeling hebben propranolol, primidon en topiramaat (vanaf een dosering van 200mg/dag) een vergelijkbare effectiviteit.(8, 15) Keuze kan in overleg met patiënt worden gemaakt op basis van contra-indicaties en mogelijke bijwerkingen.

- Propranolol (Meerdere Level 1 studies): Startdosering 1dd40mg, zonodig na 4 weken ophogen naar 1dd80mg. Zonodig elke 4-6 weken met 80mg ophogen tot maximaal 320mg/dag. Er lijkt geen verschil in effectiviteit tussen de reguliere of vertraagde afgifte.(18) Belangrijkste contra-indicaties: astma, bronchospasmen, sick-sinussyndroom, 2^e of 3^e graads AV-blok. De belangrijkste bijwerkingen zijn bradycardie of bronchospasmen, daarna hypotensie, vermoeidheid, duizeligheid, seksuele dysfunctie. Deze bijwerkingen leiden in <10% van de patiënten tot staken van de behandeling.(8, 15)
- Primidon (Meerdere Level 1 studies): startdosering 1^e week 1dd 10mg a.n., 2^e week 2dd10mg; 3^e week 3dd10mg. Na 6 weken zonodig naar 1dd62,5mg, daarna geleidelijk verder ophogen naar maximaal 3dd250mg. Belangrijkste contra-indicaties: ernstige respiratoire insufficiëntie, acute porfyrie. Voorzichtig bij ouderen, ernstige nier- en leverfunctiestoornissen en depressie. Let op interactie waaronder met anticoagulantia en anticonceptiva. Bijwerkingen treden vooral in de eerste weken op, met name misselijkheid, slaperigheid, duizeligheid, malaise, onstabiel lopen. Bij huidreacties de behandeling staken. Belangrijk nadeel kan zijn dat patiënt na start gedurende 1 jaar niet mag autorijden.
- Topiramaat (Meerdere Level 1 studies): startdosering 1e week 1dd25mg, 2e week 2dd 25mg. Z.n. na 4 weken verder ophogen met 25mg per week tot maximaal 400mg/dag. Bewezen effectieve dosering vanaf 200mg/dag.(8, 15) Belangrijkste contra-indicaties: zwangerschap, ernstige depressie. Controleer tijdens gebruik op zelfmoordgedachten en –gedrag. Overige bijwerkingen: verminderde eetlust, gewichtsverlies, paresthesieën, aandacht-/concentratieproblemen. NB na start en elke dosisophoging 1 week niet autorijden.

3. Al het gekozen 1^e keus middel niet effectief is in maximale dosering of bijwerkingen geeft, kunnen de andere 1^e keus middelen geprobeerd worden. Ook combinatietherapie propranolol met primidon is mogelijk indien monotherapie met 1 van beiden onvoldoende effectief is.(15, 19)

4. Als de eerdere medicamenteuze opties niet effectief zijn of bijwerkingen geven, kunnen andere opties overwogen worden:

- Alprazolam (2 Level 1 studies):(8, 15) Startdosering 0.125mg, zo nodig wekelijks verhogen met 0.125mg tot maximaal 3mg/dag. Belangrijkste contra-indicaties: myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, OSAS, ernstige leverinsufficiëntie. Belangrijkste bijwerkingen: slaperigheid, afhankelijkheid. Voorzicht bij ouderen ivm risico verwardheid en vallen. NB bij dagelijks gebruik is autorijden niet toegestaan.
- Gabapentine (2 Level 1 studies: verschillende studies geven wisselende resultaten over de effectiviteit).(8, 15) Startdosering dag 1: 1dd 100mg, dag 3: 2dd 100mg, dag 5: 3dd 100mg. Z.n. na 4 weken met stappen van 300mg per week ophogen tot 3dd1200mg. Belangrijkste contra-indicaties: geen. Belangrijkste bijwerkingen: slaperigheid, duizeligheid, somberheid. Controleer tijdens behandeling op somberheid en zelfmoordgedachten. Autorijden gedurende 1 week na start en elke dosisverhoging niet toegestaan.
- Als er een contra-indicatie bestaat voor propranolol kunnen selectieve betablokkers (metoprolol, atenolol, sotalol) worden overwogen. Als propranolol niet effectief was, dan is het niet zinvol nog een andere betablokker te proberen.(8)
- Botuline toxine (3 Level 1 studies) injecties in de nek- of armspieren lijkt effect te hebben op de tremor van de handen/armen, echter het optreden van spierzwakte vormt een dermate groot nadeel dat dit in de praktijk zelden wordt toegepast.(8, 15, 16) Er is geen effect van botuline toxine op een hoofdtremor zonder dystonie aangetoond.(15)
- Onder meer clonazepam, zonisamide, mirtazapine, olanzapine, amantadine, nimodipine, clozapine en perampanel worden ook wel als behandelopties genoemd, echter studies hierover zijn beperkt of de resultaten zijn wisselend, dus vooralsnog is er onvoldoende bewijs voor deze behandelingen.(8, 15, 16, 20)

5. Als medicamenteuze opties onvoldoende effect hebben of hinderlijke bijwerkingen geven en de tremor beperkingen oplevert in het dagelijks leven, dan kan deep brain stimulation van de VIM (nucleus ventralis intermedius van de thalamus) worden overwogen (Level 1). Dit kan zowel uni- als bilateraal worden uitgevoerd, waarbij unilateraal als nadeel heeft dat dan uiteraard de tremor ook maar aan 1 kant verbetert, maar bij bilaterale DBS is het risico op bijwerkingen, mn loopstoornis en dysartrie, groter.(8, 15) DBS geeft vaak ook verbetering van de hoofd- en stemtremor.(21) De meest voorkomende bijwerking zijn paresthesieën.(8, 15) Als patiënt in aanmerking komt voor DBS en hier meer informatie over wil en/of de stimulator en elektroden zou willen zien, dan kan er zonodig een afspraak gemaakt worden op het spreekuur van de verpleegkundig specialist, Laura Daeter, voor meer uitleg. DBS wordt voorsnog niet in het Erasmus MC uitgevoerd, hiervoor dient verwezen te worden naar het LUMC (prof. dr. van Hilten), ETZ Tilburg (dr. van Asseldonk), of AUMC Amsterdam (prof. dr. de Bie). Naar welk ziekenhuis wordt verwezen is afhankelijk van de voorkeur van de patiënt en eventueel de actuele wachttijden. Belangrijkste contra-indicaties: ernstige cognitieve stoornissen, actieve psychose of depressie. Hoge leeftijd is niet per definitie een contra-indicatie, maar patiënt moet dan wel fit zijn. Belangrijkste risico's van de ingreep: intracerebraal hematoom, infectie. Mortaliteit circa 1%. Belangrijkste bijwerkingen: dysartrie, balansproblemen

Als er contra-indicaties zijn voor DBS, dan kan nog stereotactische of gamma-knife thalamotomie worden overwogen, dit wordt echter alleen unilateraal uitgevoerd, vanwege te ernstige bijwerkingen bij bilaterale procedures.(16) Chirurgische thalamotomie wordt vrijwel niet meer uitgevoerd sinds de komst van DBS.(8, 15)

MRI-geleide transcranial focus ultrasound (tFUS) van de VIM is een veelbelovende nieuwe techniek, met name voor patiënten die ivm comorbiditeit niet in aanmerking komen voor DBS. Het is minder invasief dan DBS, maar kan ook alleen unilateraal worden uitgevoerd. Voornaamste bijwerkingen zijn paresthesieën/hypesthesie en loopstoornissen.(15, 22) In Nederland is deze behandeling momenteel nog niet beschikbaar.

Orthostatische tremor

Er zijn relatief weinig studies gedaan naar de behandeling van orthostatische tremor. Gabapentine en clonazepam lijken beiden effectief.(9, 23)

- Gabapentine (2 Level 1 studies): Startdosering dag 1: 1dd 100mg, dag 3: 2dd 100mg, dag 5: 3dd 100mg. Z.n. na 4 weken met stappen van 300mg per week ophogen tot 3dd1200mg. Belangrijkste contra-indicaties: geen. Belangrijkste bijwerkingen: slaperigheid, duizeligheid, somberheid. Controleer tijdens behandeling op somberheid en zelfmoordgedachten. Autorijden gedurende 1 week na start en elke dosisverhoging niet toegestaan.
- Clonazepam (meerdere Level 2 studies): startdosering 1dd0.5mg, geleidelijk op te hogen met 0.25-0.5mg/3 dagen tot maximaal 3dd2mg. Belangrijkste contra-indicaties: ernstige ademhalingsstoornis, ernstig verminderde leverfunctie. Belangrijkste bijwerkingen: slaperigheid, afhankelijkheid. Controleer tijdens behandeling op zelfmoordgedachten en –gedrag.

Twee case series (Level 3) suggereren positief effect van perampanel op orthostatische tremor, overige studies ontbreken echter.(24, 25)

Andere medicijnen met mogelijk effect, maar wisselende resultaten of onvoldoende onderzocht: perampanel, primidon, propranolol, pregabaline, fenobarbital, levodopa, dopamineagonisten.(9, 23) Indien medicamenteuze opties niet effectief zijn en de klachten sterk invaliderend zijn kan bilaterale DBS van de VIM worden overwogen (zie boven bij behandeling essentiële tremor).

Taak-specifieke tremor

Behandeling bestaat indien mogelijk primair uit het vermijden van de tremor inducerende taak. Als dit niet mogelijk of niet effectief is kan lokaal botuline toxine (Level 2 studies) overwogen of medicamenteuze behandeling volgens de richtlijn dystonie.(26)

Gecombineerde tremorsyndromen

Voor tremoren in het kader van een gecombineerd tremorsyndroom geldt in principe dat in eerste instantie de onderliggende aandoening behandeld moet worden, waarvoor we naar de betreffende richtlijnen verwijzen.

Neuropathische tremor

Primaire behandeling bestaat uit behandeling van de onderliggende neuropathie. Indien dit onvoldoende effectief is kan propranolol of pregabaline (Level 3) worden overwogen. Er zijn enkele succesvolle casus met effect van DBS van de VIM beschreven bij erfelijke neuropathieën (Level 3).(27)

Dystone tremor

Als een dystone tremor niet reageert op behandeling van de dystonie, kan eventueel behandeling conform stroomschema 2 voor essentiële tremor worden geprobeerd, al is hiervoor minder bewijs van effectiviteit.(17, 26)

Cerebellaire tremor

Medicatie heeft over het algemeen weinig effect op een cerebellaire tremor. Er is mogelijk enig effect van propranolol, primidon, topiramaat, carbamazepine (allen Level 3) of botuline-toxine (Level 1). Bij ernstig invaliderende tremor kan DBS van de VIM worden overwogen (Level 1), dit heeft echter geen (of zelfs nadelig) effect op de overig cerebellaire verschijnselen.(17, 27)

Holmes tremor

Er is weinig evidence voor behandelingen van een Holmes tremor. In casusbeschrijvingen zijn levodopa, trihexyphenidyl, clonazepam, clozapine en levetriacetam mogelijk effectief (Level 3). Indien medicatie niet effectief is, kan DBS worden overwogen.(27)

Referenties

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
2. van de Wardt J, van der Stouwe AMM, Dirx M, Elting JWJ, Post B, Tijssen MA, et al. Systematic clinical approach for diagnosing upper limb tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):822-30.
3. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(4):1055-80.
4. Alty J, Cosgrove J, Thorpe D, Kempster P. How to use pen and paper tasks to aid tremor diagnosis in the clinic. *Pract Neurol*. 2017;17(6):456-63.
5. Baizabal-Carvallo JF, Morgan JC. Drug-induced tremor, clinical features, diagnostic approach and management. *J Neurol Sci*. 2022;435:120192.
6. Schwingenschuh P, Espay AJ. Functional tremor. *J Neurol Sci*. 2022;435:120208.
7. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. *Front Neurol*. 2021;12:684835.
8. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ*. 2019;366:l4485.
9. Whitney D, Bhatti D, Torres-Russotto D. Orthostatic Tremor: Pathophysiology Guiding Treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(9):35.
10. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
11. Lenka A, Louis ED. Revisiting the Clinical Phenomenology of "Cerebellar Tremor": Beyond the Intention Tremor. *Cerebellum*. 2019;18(3):565-74.
12. Schreurs DA. Neuro-Whipple. *Nervus*. 2020;3:57-61.
13. Hengstman GJD. Polymyografie een waardevol hulpmiddel bij de differentiële diagnostiek van tremoren. *Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie*. 2006;107(5):222-8.
14. Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA*. 2014;311(9):948-54.
15. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, Benito-Leon J, Tan EK, Abbruzzese G, et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(7):950-8.
16. Sharma S, Pandey S. Treatment of essential tremor: current status. *Postgrad Med J*. 2020;96(1132):84-93.
17. van de Wardt J. Medicamenteuze behandeling van hyperkinetische bewegingsstoornissen. *Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie*. 2021;122(2):62-9.
18. Cleaves L, Findley LJ. Propranolol and propranolol-LA in essential tremor: a double blind comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(3):379-84.
19. Koller W, Biary N, Cone S. Disability in essential tremor: effect of treatment. *Neurology*. 1986;36(7):1001-4.
20. Handforth A, Tse W, Elble RJ. A Pilot Double-Blind Randomized Trial of Perampanel for Essential Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(4):399-404.
21. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1603-21.
22. Decramer T. 'Transcranial focused ultrasound'. *Tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie*. 2018;199(2):40-5.
23. Benito-Leon J, Domingo-Santos A. Orthostatic Tremor: An Update on a Rare Entity. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:411.
24. van der Woude EV, Babeliowsky WA, de Bie RMA, van Rootselaar AF. Perampanel as a treatment option for orthostatic tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;102:115-7.
25. Gironell A, Marin-Lahoz J. Primary Orthostatic Tremor: Experience of Perampanel Use in 20 Patients. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9.
26. Fasano A, Bove F, Lang AE. The treatment of dystonic tremor: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):759-69.
27. Schneider SA, Deuschl G. The treatment of tremor. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):128-38.

