

University of Groningen

## Medicamenteuze Behandeling Van Hyperkinetische Bewegingsstoornissen

van de Wardt, J.; de Koning-Tijssen, Marina. A. J.

*Published in:*  
 Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van de Wardt, J., & de Koning-Tijssen, M. A. J. (2021). Medicamenteuze Behandeling Van Hyperkinetische Bewegingsstoornissen. *Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie*, (2), 62-69.  
<https://www.tnnonline.nl/journal-article/medicamenteuze-behandeling-van-hyperkinetische-bewegingsstoornissen/>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/351834573>

# Medical therapy of hyperkinetic movement disorders – Dystonia, tremor, chorea and myoclonus

Article · March 2021

CITATIONS

0

READS

49

2 authors:



Jaron van de Wardt

Haaglanden Medisch Centrum

4 PUBLICATIONS 20 CITATIONS

SEE PROFILE



Marina A J Tijssen

University of Groningen

433 PUBLICATIONS 10,144 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Clinical Neurophysiology and Movement Disorders [View project](#)



Clinical Neurophysiology and Deep Brain Stimulation [View project](#)

# Medicamenteuze behandeling van hyperkinetische bewegingsstoornissen

## *Dystonie, tremor, chorea en myoclonus*

Medical therapy of hyperkinetic movement disorders

*Dystonia, tremor, chorea and myoclonus*

drs. J. van de Wardt<sup>1</sup>, prof. dr. M.A.J. de Koning-Tijssen<sup>2</sup>

### SAMENVATTING

Patiënten met een hyperkinetische bewegingsstoornis hebben een teveel aan bewegingen, die erg invaliderend en vaak lastig te behandelen kunnen zijn. Naast de bij voorkeur causale behandeling is de behandeling van de overtollige bewegingen voornamelijk symptomatisch. Dit artikel richt zich op de symptomatische medicamenteuze behandeling van dystonie, tremor, chorea en myoclonus. In enkele flowcharts worden de eerste stappen in de klinische beoordeling en de symptomatische behandeling van deze bewegingsstoornissen weergegeven. Hierbij was het streven zo veel mogelijk 'evidence based medicine' aan te houden, bij voorkeur systematische reviews en gerandomiseerde trials. Vanwege een beperkte hoeveelheid hiervoor geschikte literatuur, is dit artikel vaak gebaseerd op consensusrichtlijnen en 'expert opinion'.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2021;122(2):62-9)

### SUMMARY

Patients with a hyperkinetic movement disorder have an excess of movements that can be very disabling and often difficult to treat. In addition to the preferred causal treatment, the treatment of the excess movements is mainly symptomatic. This article focuses on the symptomatic drug treatment of dystonia, tremor, chorea, and myoclonus. In a number of flowcharts we show the first steps in the clinical assessment and the symptomatic treatment of these movement disorders. Attempts have been made to do this mainly evidence based, preferably systematic reviews and randomised control trials. Unfortunately, evidence was limited and we frequently had to rely on consensus guidelines and expert opinion.

### INLEIDING

Patiënten met een hyperkinetische bewegingsstoornis hebben een teveel aan bewegingen. De overtollige bewegingen kunnen erg invaliderend zijn. Causale behandeling is vaak niet beschikbaar of leidt niet tot het verbeteren van de bewegingsstoornis. Dit artikel richt zich op de sympto-

matische medicamenteuze behandeling van de overtollige bewegingen, met een focus op dystonie, tremor, chorea en myoclonus. Uiteraard spreekt het voor zich dat waar mogelijk de onderliggende oorzaak moet worden weggenomen of behandeld. Hierbij valt te denken aan door medicatie geïnduceerde, auto-immuungemedieerde, infectieuze

<sup>1</sup>aios neurologie, afdeling Neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, etalagestagiair, Expertisecentrum Bewegingsstoornissen, UMC Groningen, <sup>2</sup>neuroloog, Expertisecentrum Bewegingsstoornissen, afdeling Neurologie, UMC Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. M.A.J. de Koning-Tijssen, UMC Groningen, afdeling Neurologie, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 61 61, e-mailadres: m.a.j.de.koning-tijssen@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** chorea, dystonie, hyperkinetische bewegingsstoornissen, medicamenteuze behandeling, myoclonus, tremor.

**Keywords:** chorea, dystonia, hyperkinetic movement disorders, medical therapy, myoclonus, tremor.

**Dankwoord:** Onze dank gaat uit naar collega drs. Tom Olde Dubbelink, aios neurologie in het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, voor de kritische beoordeling van de laatste versie van het manuscript.

ONTVANGEN 27 MEI 2020, GEACCEPTEERD 18 AUGUSTUS 2020.

en metabole oorzaken van bewegingsstoornissen. Het bespreken van alle mogelijke oorzaken is niet het doel van deze review, daarvoor zijn andere artikelen beschikbaar.<sup>1-4</sup> Daarnaast is het goed om te realiseren dat bewegingsstoornissen functioneel kunnen zijn. Dit betreft vooral tremor, maar ook myoclonus en dystonie (met name de gefixeerde dystonie), waarbij een andere behandeling, zoals fysiotherapie, een optie is.<sup>5</sup>

Dit artikel begint met een algemene benadering voor het klinisch beoordelen en behandelen van alle hyperkinetische bewegingsstoornissen. Aansluitend worden de symptomatische behandelingen van de verschillende hyperkinetische bewegingsstoornissen dystonie, tremor, chorea en myoclonus besproken. Hierbij is telkens gepoogd de 'evidence based medicine' (recente systematische reviews en gerandomiseerde trials) te beschrijven. Dergelijk bewijs is echter vaak beperkt of niet beschikbaar, waardoor veel adviezen gebaseerd zijn op consensusrichtlijnen, kleine studies of 'expert opinion'.

## STAPPENSHEMA

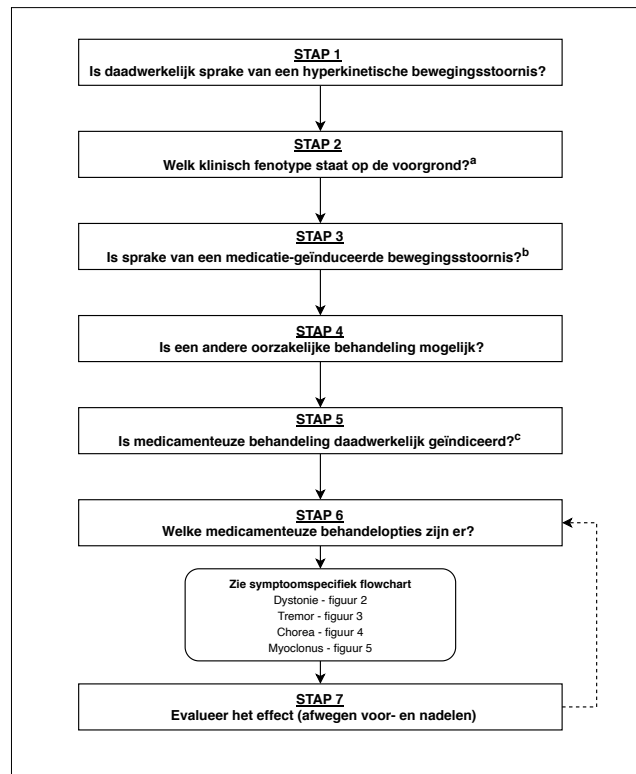
Voor de symptomatische, medicamenteuze behandeling van hyperkinetische bewegingsstoornissen vormt het stappenplan uit *Figuur 1* de basis. *Figuur 2, 3, 4* en *5* bieden vervolgens per symptoom de medicamenteuze behandelopties. In het algemeen geldt voor alle medicamenteuze behandelingen 'start low, go slow'. Wanneer afbouwen gewenst is (bijvoorbeeld bij bijwerkingen), dan geldt ook dat dit langzaam dient te gebeuren, om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen. Waar in dit artikel doseringen worden genoemd, gaat het om doseringen bij volwassenen, waarbij geen rekening is gehouden met interacties met andere medicamenten en lever- en nierfunctiestoornissen. Uiteraard moeten deze en andere patiëntkarakteristieken te allen tijde worden meegenomen bij het maken van een keuze. Ten aanzien van de bijwerkingen worden steeds alleen de klinisch meest relevante genoemd. Voor een volledig overzicht per middel wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas.<sup>6</sup>

## DYSTONIE

Dystonie wordt gekenmerkt door aanhoudende of intermitterende spiercontracties die zorgen voor abnormale, vaak repetitieve bewegingen, houdingen of beide. Bij de behandeling van dystonie dient onderscheid te worden gemaakt tussen focale en generaliseerde dystonie (zie *Figuur 2*).

## FOCALE DYSTONIE

De bekendste voorbeelden van focale dystonie zijn torticollis, blefarospasme, schrijfkrimp en spasmodische

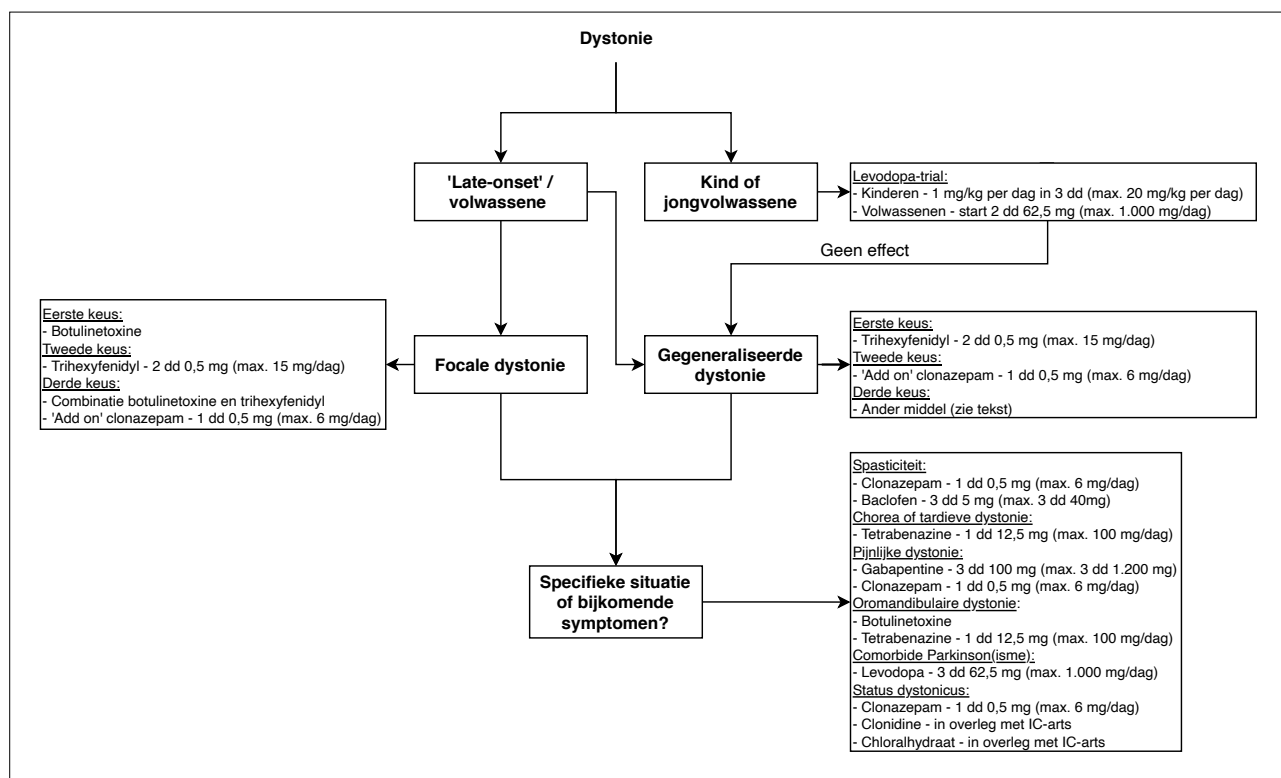


**FIGUUR 1.** Stappen voor de klinische beoordeling en symptomatische, medicamenteuze behandeling van hyperkinetische bewegingsstoornissen.

<sup>a</sup>Denk hierbij ook aan functionele bewegingsstoornissen.

<sup>b</sup>Stop zo nodig het medicament. <sup>c</sup>Dit wordt bepaald door de ernst van de klachten en de impact op het dagelijks functioneren.

dysfonie. Deze idiopathische vormen van dystonie treden meestal op volwassen leeftijd op. De belangrijkste en enige bewezen effectieve therapie voor de meeste vormen van focale (en taakspecifieke) dystonie is behandeling met botulinetoxine, dit is dan ook eerste keus.<sup>7</sup> Een bijkomend voordeel van behandeling met botulinetoxine is dat er veel minder kans op bijwerkingen is dan bij systemisch in te nemen medicatie. Details voor de botulinetoxinebehandeling zijn onder andere te vinden in de behandelrichtlijn voor cervicale dystonie en de bijbehorende mobiele applicatie van DystonieNet.<sup>8</sup> Indien botulinetoxine onvoldoende werkzaam is, kan eventueel worden gekozen voor medicamenteuze behandeling. De eerste keus is dan trihexyfenidyl (parasympatholyticum; blokkeert de muscarinerge acetylcholinereceptoren), waarvan het effect wordt ondersteund in diverse retrospectieve studies, alsmede in 1 prospectieve, dubbelblinde trial waarin significante verbetering werd gezien bij 71% van de patiënten.<sup>9</sup> Dit was echter een studie met een niet-representatieve groep van 31 patiënten met geïsoleerde dystonie en een gemiddelde leeftijd van 19 jaar. Een alternatief parasym-



FIGUUR 2. Flowchart voor de medicamenteuze behandeling van dystonie.

thicycliticum is biperideen. In de praktijk wordt dit middel vooral gebruikt bij neurolepticageïnduceerde dystonie en minder bij idiopathische dystonie. Bijwerkingen van parasymphaticolytica zijn inherent aan de werking, onder andere droge ogen/mond, obstipatie, urineretentie, sufheid en geheugenklachten. Bij patiënten ouder dan 65-70 jaar is vanwege deze geheugenklachten voorzichtigheid geboden. Verder kan eventueel een benzodiazepine (zoals clonazepam) worden gebruikt en bij oromandibulaire dystonie valt tetrabenazine (zie werking onder 'chorea') te overwegen.

**GEGENERALISEERDE DYSTONIE**

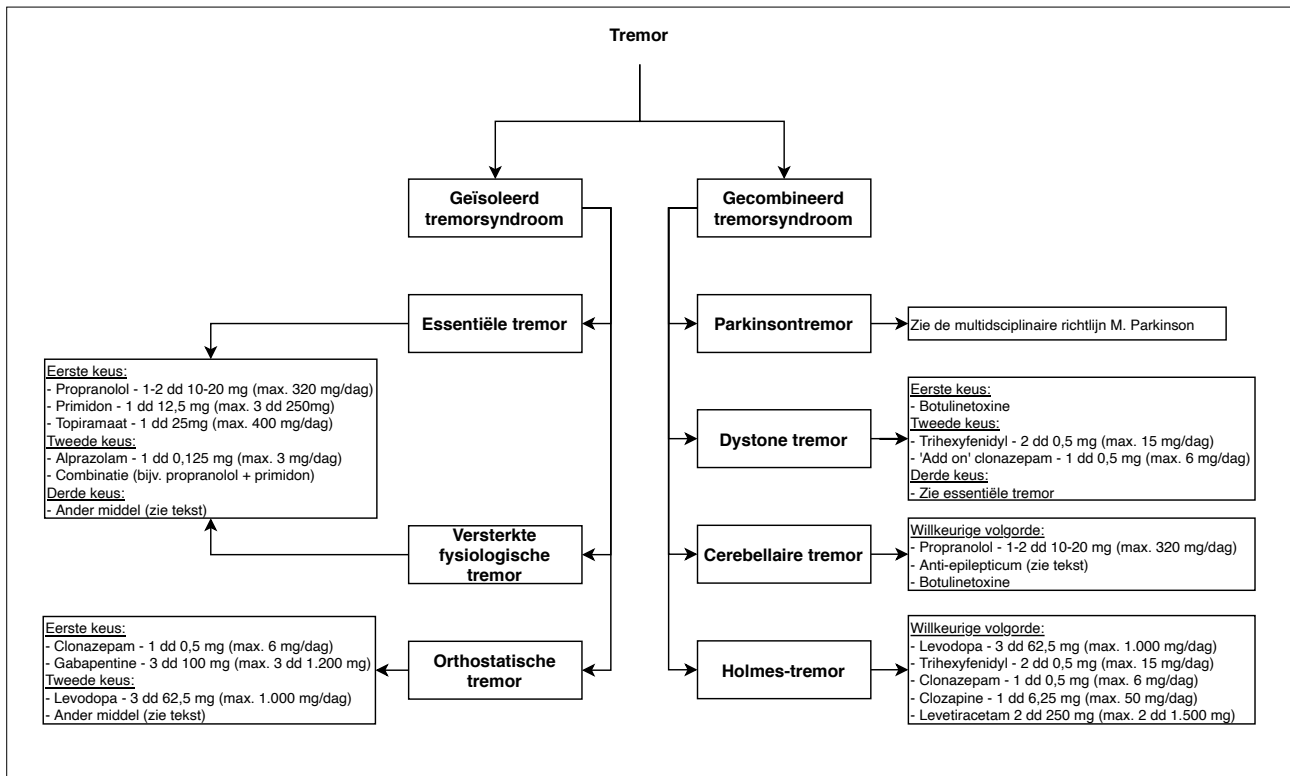
Gegeneraliseerde dystonie begint vaak op de kinder- of jongvolwassen leeftijd en ontstaat doorgaans op basis van een erfelijke aandoening of als onderdeel van cerebrale parese. Voor gegeneraliseerde dystonie wordt orale medicamenteuze behandeling voorgeschreven. Geen enkele behandeling is echter onderzocht in grote, dubbelblinde, placebogecontroleerde trials. De behandeling is veelal gebaseerd op kleine, niet-geblindeerde trials, retrospectieve reviews en 'expert opinion'.<sup>10</sup> Soms wordt gesteld dat ieder kind of jongvolwassene met dystonie een proefbehandeling met levodopa zou moeten krijgen (levodopatrial), vanwege de goede effectiviteit bij doparesponsieve dystonie. Hoewel de meningen niet unaniem zijn, lijkt het voor de dagelijkse praktijk toch een handig startpunt.<sup>11</sup> Zeer lage doseringen levodopa zijn vaak al effectief (startdosering

2 dd 62,5 mg), maar een levodopa-trial mag volgens sommigen pas worden bestempeld als mislukt als bij een kind minimaal een maand lang 20 mg/kg per dag en bij een volwassene rond 1.000 mg/dag geprobeerd is.<sup>12</sup> In de dagelijkse praktijk wordt bij volwassene vaak niet hoger dan 3 dd 125 mg voorgeschreven gedurende een maand. Overige behandelopties voor gegeneraliseerde dystonie zijn:<sup>10</sup>

- Trihexyfenidyl: dit kan ook voor gegeneraliseerde dystonie werken, al is er minder bewijs voor.
- Clonazepam, als 'add on'-therapie of bij bijkomende spasticiteit, status dystonicus of dystone 'jerks'. Benzodiazepinen versterken de remmende werking van GABA. Bekende bijwerkingen zijn sedatie, duizeligheid, depressie en verwardheid. Daarnaast kunnen middelen uit deze groep verslavend zijn.
- Bij refractaire symptomen is clozapine (atypisch antipsychoticum; cave: dit middel geeft risico op acute dystonie en agranulocytose) of tetrabenazine (met name bij bijkomende chorea of tardieve dystonie) te overwegen.

Daarnaast zijn er nog enkele specifieke situaties:

- Indien bij een gegeneraliseerde vorm van dystonie 1-2 lichaamsdelen (zoals de nek of een arm) het meest zijn aangedaan, kan lokale behandeling met botulinetoxine worden overwogen.
- Baclofen (GABA-receptorligand, versterkt de remmende



**FIGUUR 3.** Flowchart voor de medicamenteuze behandeling van tremor.

werking van GABA) kan worden gebruikt wanneer er tevens sprake is van spasticiteit. De belangrijkste bijwerking is sedatie.

- Bij pijnlijke dystonie kan gabapentine (anti-epilepticum) of een benzodiazepine (zoals clonazepam) worden overwogen.<sup>13</sup>
- Bij een status dystonicus kan naast clonazepam nog clonidine (centraal aangrijpend antihypertensivum) en chloralhydraat (anti-epilepticum) worden gegeven.<sup>13</sup> Wij adviseren om dit te doen in overleg met een intensivist, gezien de combinatie van het risico op uitputting bij het klinisch beeld en de potentiële bijwerkingen van deze middelen.

Naast deze medicamenteuze behandelingen is zowel voor moeilijk behandelbare focale als gegeneraliseerde dystonie diepe hersenstimulatie (DBS) een optie.<sup>14</sup>

## TREMOR

Tremor wordt gedefinieerd als een ritmische en oscillerende beweging van een lichaamsdeel. Voor tremor bestaat geen 'one size fits all' behandeling. In de nieuwe tremorclassificatie wordt onderscheid gemaakt tussen geïsoleerde tremorsyndromen (onder andere essentiële tremor, versterkt fysiologische tremor, orthostatische tremor) en gecombineerde tremorsyndromen (onder andere parkinsontremor, dystone tremor, cerebellaire tremor, Holmes-tremor).<sup>15</sup> De behandeling van deze vormen van tremor is samengevat in *Figuur 3*.

## ESSENTIËLE TREMOR

Propranolol (niet-selectieve bètablokker), primidon (anti-epilepticum) en topiramaat (anti-epilepticum) zijn medicamenteuze opties met bewezen effectiviteit bij essentiële tremor.<sup>16</sup> Deze middelen leiden tot 50% tremorreductie bij 50% van de patiënten.<sup>17</sup> Propranolol in een dosering hoger dan 80 mg/dag geeft vaak bijwerkingen (afname inspanningsvermogen, vermoeidheid, ritmestoornissen) zonder additioneel effect. Bij de wens tot intermitterende behandeling kan propranolol (10-40 mg) zo nodig (30-60 minuten voor de gewenste tijd van effect) worden gebruikt. Primidon dient men zeer langzaam in te sluipen (startdosering 1 dd 12,5 mg) vanwege het sederende effect. Een nadeel is dat patiënten tot een jaar nadat ze met dit middel zijn begonnen, niet mogen autorijden. Bij topiramaat moet men, naast gewichtsverlies, bij hogere doseringen bedacht zijn op depressie en suicidaliteit. Sommige patiënten hebben baat bij de combinatie van een bètablokker en primidon. Mocht dit onvoldoende werken, dan kan volgens de recente richtlijn van de Movement Disorders Society (MDS) alprazolam (benzodiazepine) worden overwogen.<sup>16</sup> Andere opties met mogelijk effect zijn alternatieve bètablokkers (zoals atenolol) en gabapentine, al is hiervoor volgens de MDS-richtlijn geen bewijs.<sup>16</sup> In 2018 is een open-labelstudie naar perampanel (anti-epilepticum, 1 dd 2-4 mg) uitgevoerd, die hoopgevende resultaten toonde.<sup>18</sup> Deze dienen echter nog in geblindeerde en randomiseerde trials te worden bevestigd.

Daarnaast worden regelmatig andere middelen geprobeerd, echter vaak op basis van onvoldoende bewijs. In een review van Ferreira et al. is hierover meer informatie te vinden.<sup>19</sup>

### VERSTERKT FYSIOLOGISCHE TREMOR

Essentieel voor de diagnose versterkt fysiologische tremor is dat de tremor afneemt als de oorzaak is weggenomen (bijvoorbeeld medicatie, angstklachten, schildklierlijden, et cetera).<sup>15</sup> Uitleg en geruststelling is de belangrijkste behandeling. Wanneer toch medicamenteuze behandeling gewenst is, kunnen dezelfde middelen worden ingezet als bij essentiële tremor.

### ORTHOSTATISCHE TREMOR

Dit is een gegeneraliseerde, hoogfrequente (13-18 Hz) tremor van met name de benen, die optreedt tijdens staan. De tremor kan worden behandeld met clonazepam en gabapentine.<sup>20</sup> Eventueel kan levodopa worden geprobeerd. Van vele andere middelen is een wisselend effect beschreven.<sup>20</sup> Net als bij essentiële tremor worden bij orthostatische tremor hoopgevende resultaten gezien van perampanel.<sup>21</sup>

### PARKINSONTREMOR

Aangezien de ziekte van Parkinson niet onder de hyperkinetische bewegingsstoornissen valt, verwijzen we voor de behandeling van parkinsontremor naar de multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson.<sup>22</sup>

### DYSTONE TREMOR

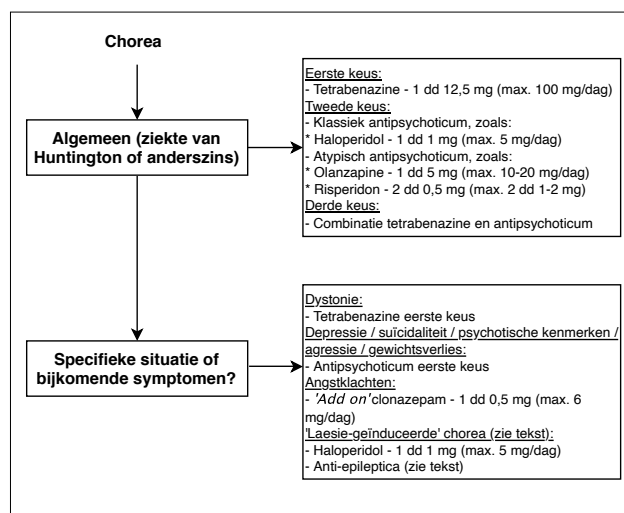
Het behandelen van de dystonie heeft vaak ook een gunstig effect op de dystone tremor. Dystonie kan zoals eerder beschreven worden behandeld met botulinetoxine, trihexyfenidyl en clonazepam. Indien dit onvoldoende werkt, kan dezelfde medicatie als bij essentiële tremor worden gebruikt.<sup>23</sup>

### CEREBELLAIRE OF INTENTIETREMOR

Bij cerebellaire of intentietremor heeft medicatie vaak weinig effect. Op basis van kleine 'case series' of casusbeschrijvingen kunnen propranolol en anti-epileptica (carbamazepine, topiramaat, primidon) of botulinetoxine worden geprobeerd.<sup>24</sup>

### HOLMES-TREMOR

Dit is een laagfrequente (<5 Hz), met name proximale tremor die zowel een rust-, houding- en intentiecomponent kent. Voor de behandeling van een Holmes-tremor is anekdotisch effect beschreven van levodopa, trihexyfenidyl, clonazepam, clozapine en levetiracetam (anti-epilepticum).<sup>24</sup>



**FIGUUR 4.** Flowchart voor de medicamenteuze behandeling van chorea.

### OVERIGE BEHANDELOPTIES

Naast medicamenteuze, orale behandelopties wordt soms botulinetoxine gebruikt bij essentiële tremor en Parkinson-tremor. Hiervoor zijn echter geen gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies beschikbaar.<sup>25</sup> Daarnaast is onder andere in geval van essentiële tremor of Parkinson-tremor DBS een mogelijkheid.<sup>14</sup> DBS wordt soms ook ingezet als behandeling van Holmes- en orthostatische tremor.

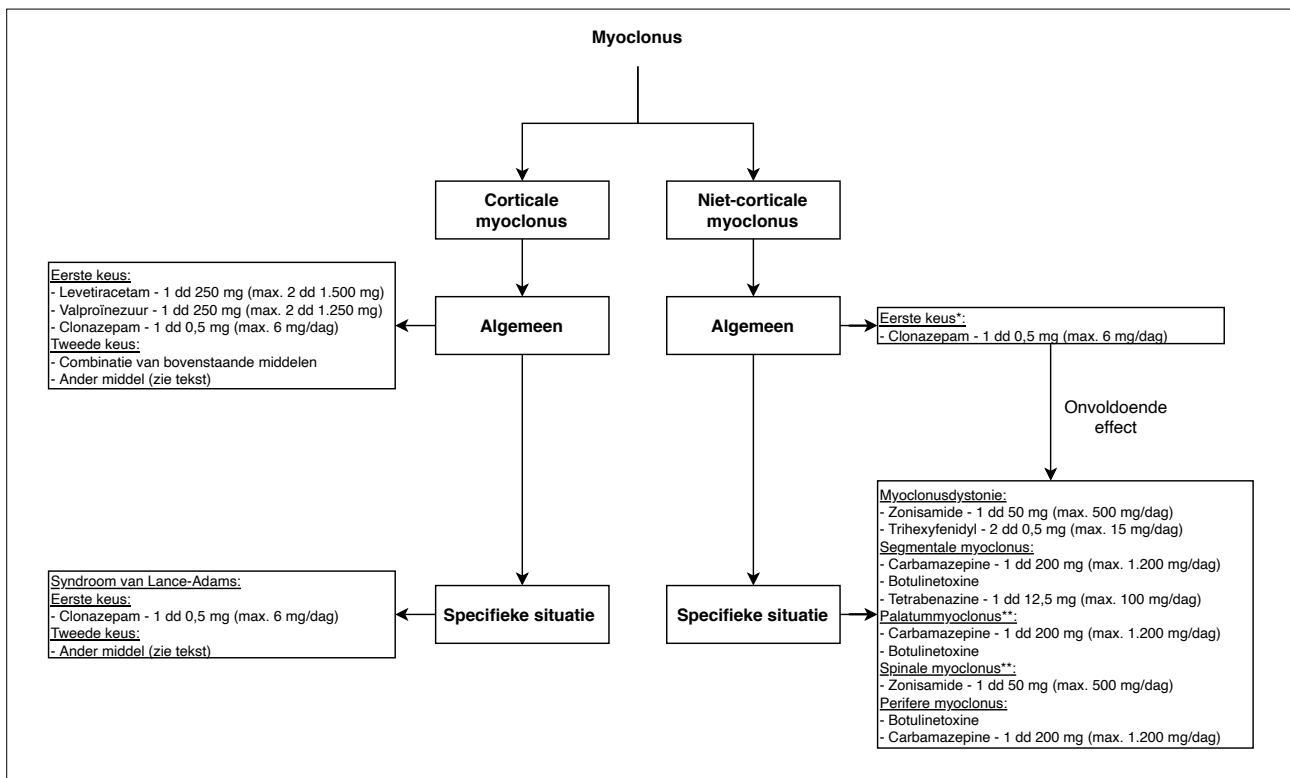
### CHOREA

Chorea wordt gekenmerkt door ongewilde, kortdurende, niet-ritmische, onvoorspelbare, vloeiende bewegingen (dansachtig) die over het hele lichaam verspreid kunnen voorkomen. Chorea wordt meestal gezien in het kader van de ziekte van Huntington, maar kan ook een andere oorzaak hebben (onder andere metabool, immuungemedieerd, genetisch). Deze andere oorzaken komen in dit artikel niet aan bod. De behandelopties bij chorea zijn samengevat in *Figuur 4*.

### ZIEKTE VAN HUNTINGTON

Hoewel chorea een van de opvallendste uitingen is van de ziekte van Huntington, ervaren patiënten dit vaak als minder invaliderend dan men zou vermoeden. Middelen met een presynaptische dopaminerge werking, zoals tetrabenazine (dopamineheropnameremmer), vormen de enige bewezen effectieve behandeloptie.<sup>26</sup> Tetrabenazine heeft een korte werkingsduur en werkt nauwelijks perifeer. De belangrijkste bijwerkingen zijn parkinsonisme, acathisie, slaapstoornissen, angst, depressie en suicidaliteit. Wanneer meer dan 50 mg/dag nodig is om een effect te bereiken, dan is de patiënt mogelijk een 'extensive metabolizer' en kan het CYP2D6-enzym worden getest.





**FIGUUR 5.** Flowchart voor de medicamenteuze behandeling van myoclonus.

\* behalve perifere myoclonus, \*\* betreft regelmatig een functionele stoornis en behoeft een andere behandeling.

Deutetrabenazine en valbenazine zijn 2 nieuwe presynaptische middelen, die een betere farmacokinetiek en minder bijwerkingen zouden hebben. Beide middelen zijn (nog) niet in Nederland geregistreerd.

Voor middelen met een postsynaptische dopaminerge werking (antipsychotica, dopaminereceptorblokkerende werking) is bij de ziekte van Huntington weinig of geen bewijs.<sup>27</sup> Desondanks worden deze middelen in de praktijk frequent gebruikt.<sup>28</sup> Van een deel van de antipsychotica (met hoge D2-receptoraffiniteit, zoals haloperidol, olanzapine, risperidon) wordt gedacht dat deze beter werken tegen chorea dan de middelen die minder D2-receptoraffiniteit hebben (zoals clozapine en quetiapine). Feitelijk induceren al deze middelen hypokinesie en maakt men dus gebruik van een 'bijwerking'. De klassieke antipsychotica geven een hoger risico op bijwerkingen, zoals parkinsonisme, tardieve dyskinesie en QT-tijdverlenging. Bij de atypische antipsychotica is het risico hierop kleiner, maar deze geven als bijwerking vaker gewichtstoename.

Indien er naast chorea sprake is van bijkomende dystonie gaat de voorkeur uit naar tetrabenazine boven antipsychotica. Wanneer depressie, suicidaliteit, psychotische kenmerken, agressie en gewichtsverlies op de voorgrond staan, hebben antipsychotica de voorkeur boven tetrabenazine. Als door angstklachten geïnduceerde chorea op de voorgrond staat, valt te overwegen een benzodiazepine

(clonazepam, diazepam) als 'add on' te gebruiken ('expert opinion').<sup>28</sup>

## OVERIGE OORZAKEN CHOREA

Dezelfde middelen die gebruikt worden bij chorea bij de ziekte van Huntington worden ook gebruikt bij chorea (en ballisme en athetose) door een andere oorzaak. Voor alle middelen (inclusief tetrabenazine) is weinig of geen bewijs.<sup>27,29</sup>

Daarnaast bestaan enkele specifieke situaties:

- Naast behandeling met immuunsuppressiva (prednison/immunoglobulines) bij chorea van Sydenham, zijn anti-epileptica (valproïnezuur en carbamazepine) en antipsychotica ook effectief ter bestrijding van chorea.<sup>30</sup>
- Haloperidol wordt gebruikt bij 'laesie-geïnduceerde' chorea (na een beroerte of trauma of postanoxisch). Indien dit onvoldoende effectief is, kunnen anti-epileptica worden gebruikt zoals bij chorea van Sydenham ('expert opinion').
- Bij benigne hereditaire chorea is sporadisch ook effect van levodopa beschreven.<sup>29</sup>

## MYOCLONUS

Myoclonus wordt gekenmerkt door plotse, korte, onwillekeurige schokken van een spier(groep). Myoclonus is vaak medicatiegeïnduceerd, maar kan ook andere oorzaken hebben. De symptomatische behandeling van myoclonus



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** De behandeling van hyperkinetische bewegingsstoornissen is bij voorkeur causaal; denk hierbij vooral aan medicatiegeïnduceerde bewegingsstoornissen.
- 2** Indien er geen causale behandeling bestaat, of indien deze onvoldoende effectief is, is medicamenteuze, symptomatische behandeling een optie.
- 3** Indien medicamenteuze, symptomatische behandeling onvoldoende effectief is, kunnen andere behandelopties, zoals diepe hersenstimulatie, worden overwogen.

hangt af van het anatomisch substraat van de myoclonus. Er wordt een onderverdeling gemaakt tussen corticale en niet-corticale myoclonus (zie *Figuur 5*). Idealiter wordt dit onderscheid gemaakt met elektrofysiologisch onderzoek, maar op basis van de klinische verschijnselen kan vaak worden vermoed of sprake is van corticale of niet-corticale myoclonus.<sup>31</sup> De therapeutische opties zijn gebaseerd op kleine observationele studies en 'expert opinion'. Veelal is polytherapie nodig.<sup>32</sup>

### CORTICALE MYOCLONUS

Dit is de meest voorkomende, en best behandelbare, vorm van myoclonus. Corticale myoclonus heeft een multifocaal karakter en is vooral zichtbaar in het gezicht en distaal aan de extremiteiten. Voor corticale myoclonus (en niet de behandeling van epilepsiesyndromen waarbij myoclonieën frequent voorkomen) worden met name levetiracetam, natriumvalproaat en clonazepam voorgeschreven. Vaak worden de middelen om de beurt geprobeerd, maar omdat er vaak onvoldoende effect is en er bijwerkingen ontstaan, komen patiënten in de praktijk vaak uit op een combinatie van deze middelen in lage doseringen. Het meeste bewijs is beschikbaar voor levetiracetam. Als alternatief kan worden gekozen voor het oudere piracetam (anti-epilepticum, dagelijkse dosering 2,4-21,6 gram). De belangrijkste bijwerkingen zijn van psychiatrische aard (depressie, gedragsverandering, suïcidaliteit, et cetera). Van het nieuwere briveracetam, dat deze bijwerkingen minder zou geven, is geen effectiviteit aangetoond.<sup>33</sup> Alternatieven zijn natriumvalproaat en benzodiazepinen, zoals clonazepam. Natriumvalproaat is gecontra-indiceerd bij mitochondriële aandoeningen (met name *POLG1*-mutaties) en geeft regelmatig een tremor als bijwerking. Soms wordt fenobarbital (barbituraat), perampnel of natriumoxybaat gebruikt. Sommige anti-epileptica leiden juist tot een paradoxale verergering van de klachten. Dit is onder andere beschreven bij fenytoïne, carbamazepine, lamotrigine, vigabatrine en gabapentine.<sup>34</sup>

In het geval van chronische post-hypoxische myoclonus kan het beste clonazepam worden gebruikt. Daarnaast

is effect van valproïnezuur, levetiracetam, piracetam en natriumoxybaat beschreven.<sup>32,33</sup>

### NIET-CORTICALE MYOCLONUS

Onder de niet-corticale myoclonus vallen de subcorticale myoclonus (reticulair reflexmyoclonus, palatummyoclonus, orthostatische myoclonus, myoclonusdystonie), spinale myoclonus en perifere myoclonus (met name hemifaciale spasmen). Deze vormen van myoclonus reageren, op perifere myoclonus na, het beste op clonazepam. Hiernaast zijn er enkele specifieke opties naast clonazepam, met voor alle zeer beperkt bewijs:<sup>32,33</sup>

- Myoclonusdystonie: van zonisamide en trihexyfenidyl is effect beschreven.<sup>35</sup> Daarnaast kan een botulinetoxinebehandeling voor dystonie de myoclonieën doen afnemen.
- Segmentale myoclonus: hiervoor worden carbamazepine, botulinetoxine en tetrabenazine gebruikt.
- Palatummyoclonus: veelal gebruikt men carbamazepine en eventueel botulinetoxine. Daarnaast zijn vele andere middelen geprobeerd, zonder bewezen effect.
- Spinale myoclonus: er is een effect van zonisamide beschreven.
- Perifere myoclonus (met name hemifaciale spasmen): botulinetoxine en eventueel carbamazepine.

Het is goed te realiseren dat (proprio)spinale myoclonus vaak een functionele origine heeft. Ook bij patiënten met een idiopathische palatummyoclonus, waarbij een klik hoorbaar is voor de patiënt en er geen afwijkingen worden gevonden in de driehoek van Guillain-Mollaret, is vaak sprake van een functionele stoornis. In deze gevallen is uiteraard een andere behandeling gewenst.<sup>36,37</sup>

### CONCLUSIE

Bij hyperkinetische bewegingsstoornissen is causale behandeling vaak moeilijk en veelal leidt dit niet tot klinische verbetering van de bewegingsstoornis. In dit artikel is gepoogd om handvatten te geven voor de dagelijkse praktijk aan de hand van een stappenschema en een viertal flowcharts ge-

richt op de symptomatische medicamenteuze behandeling van dystonie, tremor, chorea en myoclonus.

## REFERENTIES

1. Zutt R, et al. *Nat Rev Neurol* 2015;11:687-97.
2. Wild EJ, et al. *Pract Neurol* 2008;7:360-73.
3. Van Egmond ME, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:774-81.
4. Van De Wardt J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:822-30.
5. Nielsen G, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1113-9.
6. Farmacotherapeutisch Kompas. Te raadplegen op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>.
7. Castelaño M, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD003633.
8. Postma M, et al. DystonieNET; 2012. Te raadplegen op: [https://dystonia.net/uploads/botuline%20behandelrichtlijn%20cervicale%20dystonie\\_web.compressed-min.pdf](https://dystonia.net/uploads/botuline%20behandelrichtlijn%20cervicale%20dystonie_web.compressed-min.pdf).
9. Burke RE, et al. *Neurology* 1986;36:160-4.
10. Jinnah HA, et al. *Neurol Clin* 2015;33:77-100.
11. Maas RP, et al. *Neurology* 2017;88:1865-71.
12. Jinnah HA. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:976-1000.
13. Fehlings D, et al. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:356-66.
14. Cury RG, et al. *Neurology* 2017;89:1416-23.
15. Bhatia KP, et al. *Mov Disord* 2018;33:75-87.
16. Ferreira JJ, et al. *Mov Disord* 2019;34:950-8.
17. Deuschl G, et al. *Lancet Neurol* 2011;10:148-61.
18. Gironell A, et al. *Park Relat Disord* 2019;60:171-2.
19. Ferreira JJ, et al. *Mov Disord* 2019;34:950-8.
20. Benito-León J, et al. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016;6:411.
21. Gironell A, et al. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9.
22. Multidisciplinaire Richtlijn Ziekte van Parkinson. Nederlandse Vereniging voor Neurologie; 2010. Te raadplegen op: [https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/parkinson\\_0.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/parkinson_0.pdf).
23. Fasano A, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:759-69.
24. Schneider SA, et al. *Neurotherapeutics* 2014;11:128-38.
25. Mittal SO, et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;63:31-41.
26. Mestre T, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006456.
27. Coppen EM, et al. *Drugs* 2017;77:29-46.
28. Burgunder JM, et al. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1260.
29. Bashir H, et al. *Expert Rev Neurother* 2018;18:51-63.
30. Genel F, et al. *Brain Dev* 2002;24:73-6.
31. Van der Salm SMA, et al. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:170-8.
32. Dijk JM, et al. *Lancet Neurol* 2010;9:1028-36.
33. Caviness BJN. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:1055-80.
34. Michelucci R, et al. *Epileptic Disord* 2016;18:S145-53.
35. Vidailhet M, et al. *Neurology* 2016;86:1729-35.
36. Esposito M, et al. *Mov Disord* 2009;24:2344-9.
37. Stamelou M, et al. *Mov Disord* 2012;27:1164-8.