

Esansiyel Tremorda Tedavi Yaklaşımları

Prof. Dr. Dilek İnce Günal
Marmara Üniversitesi Tıp Fak.
Nöroloji AD



- ◉ *60 yaşında , kadın hasta*
- ◉ *Ellerindeki titremeyi 4 yıl önce farketmiş.*
- ◉ *Son iki yıldır çorba ve çay içerken zorlanıyor, yemek davetlerine bu nedenle gitmek istemiyor, bankada imza atarken zorlanıyor.*
- ◉ *Ressam ve 6 aydır resim yapmayı bırakmış.*



Esansiyel tremor

- İyi huylu (benign)
- Monosemptomatik
- KOMPLEKS ve PROGRESİF

Tedavideki temel prensipler:

- **Farmakolojik tedavi:**

1. Fonksiyonel kaybı azaltmak ,
2. Sosyal – psikolojik fonksiyonal kaybı azaltmak

- Hafif vakalarda tedavi?????

- **Cerrahi tedavi:** farmakolojik tedaviye dirençli ağır vakalar

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi:

1. Subjektif sorgulama formları
2. Klinisyen tarafından gözleme dayalı skalalar
3. “Su dökme” testi
4. Spiral çizme ve yazı yazma
5. Akselometre
6. EMG

ET'nin tedavisinde bizi bekleyen problemler?

- Tedavi sırasında tremor amplitudunda ortaya çıkan azalma klinik skalarla ve akselerometrik verilerde gösterilmesine rağmen , önemli olan fonksiyonel disabilitenin düzelmesi veya azalmasıdır.
- “**Dramatik**” tedavi yanıtı olan hastalar olduğu gibi, %25-55 vaka da farmakolojik “**tedaviye yanıtız**”dır.

Farmakolojik Tedavi

Dikkat edilen parametreler:

- 1.Güvenlik
- 2.Tolerabilite
- 3.Etkinlik

İlk olarak hangi ilaç ile başlayalım?

Kombinasyon monoterapidenden daha etkin mi?

Etkinlik- iyilik hali sürekli mi?

Farmakolojik ajanların güvenlik, tolerabilite ve etkinliği:

○ A düzeyinde kanıtı olan ajanlar:

1. PROPRANOLOL (dideral 40 mg)

2. PRIMİDON (mysoline 250 mg)

“Practice parameter: Therapies for essential tremor.Neurology 2005”

Alkol:

- ◉ %50-90 vakada tremor amplitudunu azaltıyor !
- ◉ Zamanla tüketilen alkol miktarı artıyor.
- ◉ Etki mekanizması ???
- ◉ Etki başlaması: 10-15 dk, süresi: 3-4 s
- ◉ Rebound etki
- ◉ Nadir alkol kullanımı kontraindike değil ve etilizm riski düşük.

Propranolol:

- Non- selektif beta adrenerjik R antagonistisi
- tremor amplitüdü üzerine etkili (%50), frekansı üzerine etkisiz.
- %50-70 vakada semptomatik düzelme, %50-60 ortalama tremor azalması ile
- Etkinlik doza bağımlı,
optimal doz aralığı: 60-320 mg/g, ortalama etkin doz 185.2 mg/gün

Propranolol - 2

- **Etki mekanizması:** periferik ve santral mekanizmalar beraber
- Diğer beta blokörler: metoprolol, nadolol, timolol, sotalol, atenolol... tremor üzerine etkileri propranolol kadar iyi değil,
pindolol etkili değil
- **Yan etkileri:** %12-66 başta boşluk hissi, yorgunluk, impotans ve bradikardi
! kilo alımı, bulantı, diare, döküntü, depresyon, kognitif problemler
- **Kontraendikasyonlar:**
Orta-ağır şiddetli astım, sinüs bradikardisi, tam AV blok, eş zamanlı Ca kanal blokör kullanımı, DM2 (?)

propranolol

- ◉ Nasıl başlayalım?

10-60 mg bölünmüş dozlarda, 120 mg genellikle yanıt alınan dozdur, yeterli yanıt yoksa 240-320 mg'a kadar çıkılabilir.

- ◉ **İzlemde:** başlangıçta iyi tolere edilir, yan etkiler doza bağımlı, zaman içinde yan etkiler problem yaratabilir!!

primidon

- Antikonvülzan, feniletimalonamid ve fenobarbitale metabolize edilir.
- Etkinlik: Hastaların tremor klinik skalalarında akselometre kayıtlarında %50 düzelme
- 750 mg/gün doza kadar çıkılan ve etkinliğini gösteren çalışmalar var,
- Ortalama 481.7 mg/gün
- Tolerabilite problem (akut yan etkiler)

Primidon -2

- Tolerabilite:

Sedasyon

Sersemlik hissi

Yorgunluk

Bulanti – kusma

Ataksi, vertigo

Kırgınlık

Akut toksik reaksiyon

primidon

- ◉ Nasıl başlayalım?

2.5-62.5 mg küçük dozlarda bile akut toksik reaksiyon ortaya çıkabilir

%22.7-72.7 sıklığı

%20 vakada ilaç değiştirilmek zorunda

- ◉ Uzun süreli yan etkilerde propranolola üstün!!

Classification of recommendations

- A = Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level A rating requires at least two consistent Class I studies.)
 - B = Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level B rating requires at least one Class I study or at least two consistent Class II studies.)
 - C = Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population. (Level C rating requires at least one Class II study or two consistent Class III studies.)
 - U = Data inadequate or conflicting given current knowledge, treatment is unproven.
-

Practice Parameter: Therapies for essential tremor

Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology

T.A. Zesiewicz, MD; R. Elble, MD, PhD, FAAN; E.D. Louis, MD, MS, FAAN;
R.A. Hauser, MD, MBA, FAAN; K.L. Sullivan, MSPH; R.B. Dewey, Jr., MD, FAAN;
W.G. Ondo, MD; G.S. Gronseth, MD; and W.J. Weiner, MD, FAAN

Table 1 Oral pharmacologic agents in the treatment of essential tremor

Intervention	Level of evidence	No. of studies	Cohort size	Dose	Adverse events severity*	Magnitude of effect
Primidone (Mysoline)	A	12	218	Up to 750 mg/d	Mild-moderate (sedation, drowsiness, fatigue, nausea, giddiness, vomiting, ataxia, malaise, dizziness, unsteadiness, confusion, vertigo, acute toxic reaction)	50% Mean improvement by CRS and accelerometry
Propranolol (Inderal)	A	32	533	60–800 mg/d	Mild to moderate (reduced arterial pressure, reduced pulse rate, tachycardia, bradycardia, impotency, drowsiness, exertional dyspnea, confusion, headache, dizziness)	50% Mean improvement by CRS and accelerometry
Propranolol LA (Inderal LA)	A	2	33	80–320 mg/d	Mild (skin eruption, transient dizziness)	30–38% Improvement by accelerometry

Farmakolojik ajanların güvenlik, tolerabilite ve etkinliği:

● B düzeyinde kanıtı olan ajanlar:

1. ALPRAZOLAM (xanax 0.5 ve 1.0 mg)
2. ATENOLOL
3. GABAPENTİN- monoterapi
4. SOTALOL (talozin 80 ve 160 mg)
5. TOPIRAMAT (topomax)

benzodiazapinler

- Klonozepam, lorazepam, alprazolam
- GABA agonist etki, anksiyete ile artan tremorlarda
- Uzun süreli kullanımda habitüasyon veya bağımlılık riski

alprazolam

- ◉ Kısa etkili benzodiazapin
- ◉ Tremor skalalarında %25-34 düzelme
- ◉ Doz: 0.125-3.0 mg
- ◉ Yan etki: 0- % 50 (sedasyon ve yorgunluk)

Table 1 Oral pharmacologic agents in the treatment of essential tremor

Intervention	Level of evidence	No. of studies	Cohort size	Dose	Adverse events severity*	Magnitude of effect
Alprazolam (Xanax)	B	2	46	0.125–3 mg/d	Mild (fatigue, sedation; potential for abuse)	25–34% Mean improvement in CRS compared to baseline
Clonazepam (Klonopin)	C	3	44	0.5–6 mg/d	Mild-moderate drowsiness	71% Mean improvement by accelerometry and 26–57% improvement in CRS compared to baseline

gabapentin- monoterapi

- GABA analogu, GABA reseptörlerine affinitesi yok.
- Gironell (1999): GBP > plasebo, GBP = PRP
- Ondo (2000): GBP > plasebo?
- Pahwa (1998): GBP = plasebo

Gabapentin
(Neurontin)
monotherapy

B

3

61

1,200–1,800
mg/d

Mild (lethargy, fatigue, decreased
libido, dizziness, nervousness,
shortness of breath)

77% Improvement by accelerometry
and
33% Improvement by CRS compared
to baseline

atenolol

- Selektif beta1 adreno R antagonisti
- Anti- tremor etkisini gösteren sınırlı veri
klinik skalalarda %25,
akselorometrede %37 düzelme
- Doz: 50-150 mg
- Yan etkiler: benzer

topiramamat

- Etki mekanizmaları:
 1. Sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarında
 2. GABA A reseptör alt tiplerinde
 3. Glutamat reseptörlerinde
 4. Karbonik anhidraz inh.
 - Ondo (2006): çift-kör, plasebo kontrollü, cross-over n: 116
- Topiramamat > plasebo (p=0.001)
ortalama doz: 62 ± 9 mg/g
- Anti-tremor etki: klinik skalalarda %22-37

sotalol

- ◉ Non selektif beta adrenerjik R anatagonisti
- ◉ Anti-tremor etki: klinik skalalarda %28
- ◉ Doz: 75-200 mg
- ◉ Yan etki: uyanıklıkta azalma

Topiramamat

- Yan etkiler:
- 1. Parestezi
- 2. Kilo kaybı
- 3. Tat duyusu
- 4. Üst sol y. enf
- 5. Yorgunluk
- 6. İştah azalması
- 7. Hafıza
- 8. Dizziness
- 9. Somnolans
- 10. Diare
- 11. Başağrısı

Table 1 Oral pharmacologic agents in the treatment of essential tremor

Intervention	Level of evidence	No. of studies	Cohort size	Dose	Adverse events severity*	Magnitude of effect
Topiramate (Topamax)	B	5	335	Up to 400 mg/d	Mild (appetite suppression, weight loss, paresthesias, anorexia, concentration difficulties)	22–37% Mean improvement in CRS compared to baseline

Levatirasetam

- Etki mekanizması ?
- GABA ve glisin reseptör aktivitesini indirekt etki, çinko ve beta karbolin üzerine negatif allosterik modülasyon
- Beta karbolinler (örn harmalin)
- ET vakalarında beta karbolinler yüksek bulundu (Louis 2002)
- Doz: 1000-3000 mg /g

Ca kanal blokörleri

- Flunarizin: (Curran 1993) FLN>plasebo
- Nimodipin: (Biarry 1995) NMD> plasebo

Nimodipine (Nimotop)	C	1	16	120 mg/d	Mild (headache, heartburn)	53% Improvement by accelerometry and 45% Improvement in CRS compared to baseline
-------------------------	---	---	----	----------	----------------------------	---

- Verapamil: etkisiz
- Nikardipin: etkisiz
- Nifedipin: kötüleştirme

Antipsikotik ve antidepresanlar:

○ Klozapin:

Clozapine (Clozaril)	C	2	27	6-75 mg/d	Mild (sedation); Severe (potential agranulocytosis)	45% Mean improvement by accelerometry
----------------------	---	---	----	-----------	---	---------------------------------------

○ Trazadon: etkisiz

○ Mirtazapin: etkisiz

Botulinum toksin

Intervention	Level of evidence	No. of studies	Cohort size	Dose	Adverse events severity*	Magnitude of effect
Botulinum toxin A in the treatment of essential tremor						
Botulinum toxin A (hand tremor)	C	6	206	50–100 U/arm	Moderate (hand and finger weakness, reduced grip strength, pain at injection site, stiffness, cramping, hematoma, paresthesias)	20% Improvement in CRS for low and high-dose BTX for postural tremor at 6, 12, and 16 weeks, and 27% improvement in kinetic tremor at 6 weeks (only significant scores listed)
Botulinum toxin A (head tremor)	C	3	53	40–400 U	Mild-moderate (neck weakness, post-injection pain)	67% Improvement by accelerometry, Moderate to Marked improvement by CRS, but did not differ from placebo
Botulinum toxin A (voice tremor)	C	3	25	0.6–15 U	Mild-moderate (breathiness, weak voice, swallowing difficulty)	22% Improvement with unilateral injection, 30% with bilateral injection, 67% Improvement in self-report

Tedavide;

○ Level A:

1. Propranolol
2. Primidon

○ Level B:

1. Alprazolam
2. Atenolol
3. Gabapentin
4. Sotalol
5. Topiramate

○ Level C:

1. Klonazepam
2. Klozapin
3. Nadolol
4. Bot toksin
5. DBS and talamotomi

Esansiyel Tremor

