

KLINISCHE LES

Ernstig parkinsonisme door metoclopramide

HET BELANG VAN TIJDIGE HERKENNING

Maurice W.J. de Ronde, Hylke Jan Kingma en Alexander G. Munts

DAMES EN HEREN,

Parkinsonisme omvat alles wat op de ziekte van Parkinson lijkt inclusief de ziekte zelf. Het wordt gedefinieerd als een combinatie van enerzijds bradykinesie en anderzijds rigiditeit, rusttremor of houdingsinstabiliteit. In de afgelopen 2 jaar zagen wij 3 patiënten met ernstig parkinsonisme door gebruik van het antiemeticum metoclopramide. Bij elk van hen was metoclopramide zonder herbeoordeling van de patiënt voorgeschreven en aangeleverd in een Baxter-rol of als 'automatic tablet counting'(ATC)-medicatie.

Parkinsonisme als bijwerking van een geneesmiddel is goed behandelbaar, wordt vaak niet onderkend en komt waarschijnlijk veel vaker voor dan gedacht. In dit artikel brengen wij parkinsonisme als bijwerking van metoclopramide opnieuw onder de aandacht en zullen wij ingaan op de preventie hiervan.

Patiënt A, een 85-jarige vrouw, werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek Neurologie, omdat zij in toenemende mate in haar eigen wereld zat en als een robot bewoog. Haar zoon vertelde dat sinds 4 weken de beide handen van patiënte trilden; ook keek zij emotioneel, was zij somber gestemd en slaperig. De medische voorgeschiedenis vermeldde hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus type 2, claudicatio intermitens, polymyalgia rheumatica en een totale heupprothese links.

Vanwege misselijkheid had de huisarts haar een half jaar geleden metoclopramide 10 mg 3 dd voorgeschreven. Daarnaast gebruikte patiënte pantoprazol, simvastatine, amlodipine, enalapril, hydrochloorthiazide, vildagliptine en glimepiride. Wegens een verhuizing naar een aanleunwoning was patiënte kortgeleden gewisseld van huisarts. De nieuwe huisarts had de medicatie van zijn collega gecontinueerd zonder na te gaan of hier nog een indicatie voor bestond.

Bij neurologisch onderzoek bemerkten wij mimiekarmoede, een rusttremor van de linker hand en zowel bradykinesie als rigiditeit aan de armen, links meer dan rechts. Wij moesten patiënte opvangen bij de retropulsietest. Zij liep met korte pasjes en had beiderzijds een verminderde armzwaai.

Een MRI-scan van de hersenen toonde een oud infarct nabij de rechter zijventrikel, vasculaire wittestofafwijkingen en generaliseerde atrofie. Laboratoriumonder-

Kennemer Gasthuis, afd. Neurologie, Haarlem.

Drs. M.W.J. de Ronde, coassistent; dr. A.G. Munts, neuroloog.

Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen, Haarlem.

Drs. H.J. Kingma, ziekenhuisapotheker.

Contactpersoon: drs. M.W.J. de Ronde (mwjderonde@gmail.com).

zoek toonde een 'Modification of diet in renal disease' (MDRD) van 43 ml/min per 1,73 m². Wij stopten de metoclopramide, waarna patiënte in 4 maanden tijd volledig herstelde. De misselijkheid kwam niet meer terug.

Patiënt B, een 73-jarige vrouw, werd door de internist verwezen, omdat zij sinds enkele maanden toenemend fysiek achteruitging en een tremor had van het hoofd. Patiënte was 8 maanden eerder gedurende 16 dagen op de IC-afdeling behandeld wegens urosepsis en multiorgaanfalen. Sindsdien was zij afhankelijk geworden van hemodialyse en was haar conditie verminderd. 3 maanden geleden had zij opgenomen gelegen op de afdeling Interne Geneeskunde in verband met misselijkheid en was er gestart met metoclopramide 10 mg 3 dd. Bij ontslag was het anti-emeticum zonder stopdatum voorgeschreven. Eenmaal thuis was haar fysieke conditie verder verslechterd.

Nu vertoonde patiënte een tremor van de onderkaak en handen; bij het lopen had zij de neiging om te vallen. Vanwege toenemende 'moehed' lag patiënte het liefst de hele dag op bed; zodoende was zij afhankelijk geworden van haar man. Naast de hierboven beschreven opnamen vermeldde de medische voorgeschiedenis tevens hypertensie, hypercholesterolemie, paroxismaal boezemfibrilleren, mitralisklepinsufficiëntie en urolithiasis. Patiënte gebruikte esomeprazol, metoprolol, nifedipine, temazepam, oxazepam, sevelamer, alfacalcidol en acenocoumarol. Bij neurologisch onderzoek bemerkten wij behalve de tremor van de onderkaak en handen ook mimiekarmoede en symmetrische bradykinesie en rigiditeit aan de armen. De uitslag van de retropulsietest was positief. Patiënte liep traag en voorovergebogen, met kleine pasjes en beiderzijds verminderde armzwaai. Wij stopten de metoclopramide, waarna het parkinsonisme langzaam verminderde. Hoewel 6 maanden later nog steeds sprake was van algehele malaise, waren de symptomen van parkinsonisme verdwenen.

Patiënt C, een 88-jarige vrouw, kwam via de huisarts met de vraag of zij de ziekte van Parkinson had. Patiënte was sinds 6 maanden fors achteruitgegaan: zij was houterig, somber en lag veel op bed. Ook bewoog zij voortdurend met haar mond, had zij een rollator nodig en was zij noodgedwongen verhuisd naar een verzorgingshuis.

De klachten waren begonnen na een opname op de afdeling Neurologie vanwege plotse draaiduizeligheid met misselijkheid en braken. De klachten waren geïdentificeerd als 'neuritis vestibularis', waarvoor metoclopramide 10 mg 3 dd was voorgeschreven. In de ontslagbrief stond vermeld dat het anti-emeticum bij ontslag gestopt zou worden; niettemin was deze gecontinueerd. De MRI-scan van de hersenen die tijdens de opname was verricht, had geen infarct of andere afwijkingen laten zien.

Verder vermeldde de medische voorgeschiedenis hypertensie, hypercholesterolemie, angina pectoris, COPD, osteoporose en een sigmoïdrectie vanwege een benigne afwijking. Patiënte gebruikte pantoprazol, acetylsalicylzuur, isosorbide-5-mononitrat, temazepam, colecalciferol, calciumcarbonaat en levothyroxine.

Bij neurologisch onderzoek bemerkten wij mimiekarmoede met orofaciale dyskinesieën en zowel bradykinesie als rigiditeit symmetrisch aan beide armen. Patiënte sprak zacht en traag en zij liep met kleine schuifelende pasjes. Laboratoriumonderzoek toonde een MDRD > 60 ml/min per 1,73 m². Wij stopten de metoclopramide en maakten een poliklinische controleafspraak. Helaas overleed patiënte 2 maanden later, vermoedelijk aan de gevolgen van een aspiratiepneumonie. Er werd geen obductie verricht.

BESCHOUWING

Metoclopramide is in 1967 door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen geregistreerd (bron: www.cbg-meb.nl). Het middel wordt door artsen uit vele disciplines voorgeschreven; 392.580 keer in 2011 (bron: www.gipdatabank.nl). Slechts 2 maal werd parkinsonisme als bijwerking gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (bron: www.lareb.nl). Vermoedelijk komt dit lage aantal voort uit onderrapportage en het niet als zodanig herkennen van de bijwerking. Ook neurologen blijken deze bijwerking als oorzaak van parkinsonisme vaak niet te herkennen.¹ Bij onze patiënten werd de bijwerking na 3-6 maanden onderkend.

In de literatuur zijn sterke aanwijzingen te vinden dat parkinsonisme als gevolg van metoclopramide vaker voorkomt dan gedacht. In een Amerikaanse patiënt-controlestudie uit 1993 wordt aan de hand van een gevalideerd scoresysteem de prevalentie van medicatie-geïnduceerd parkinsonisme beschreven. De onderzoekers vonden parkinsonisme bij 31% (16/51) van de patiënten die minimaal 3 maanden metoclopramide gebruikten versus 8% (4/51) van de patiënten die geen metoclopramide of medicatie met een vergelijkbaar werkingsprofiel gebruikten.² Ook is bekend dat 2% van alle parkinsonismen veroorzaakt wordt door metoclopramide.¹

SYMPTOMEN

Bewegingsstoornissen zijn veelal goed te herkennen. Toch wordt parkinsonisme in de dagelijkse praktijk eenvoudig gemist. Bradykinesie, ofwel traagheid van bewegen, is verplicht voor het stellen van de diagnose. Als daarnaast rigiditeit, een rusttremor of houdingsinstabiliteit aanwezig is, is er sprake van parkinsonisme.³ Mimiekarmoede, zoals bij onze 3 patiënten, is niet obligaat voor het stellen van de diagnose, maar het is wel

kenmerkend voor parkinsonisme. Medicatie-geïnduceerd parkinsonisme verschilt op een aantal punten met de ziekte van Parkinson: bij parkinsonisme door medicatie is vaker sprake van een subacuut begin (patiënt A, B en C), van een symmetrisch begin (patiënt B en C) en van orofaciale dyskinesieën (patiënt C).²

Bradykinesie wordt getest door de patiënt zo snel, zo breed en zo lang mogelijk met de wijsvinger op de duim te laten tikken. Bij traagheid en een geleidelijke afname van de amplitude is er sprake van bradykinesie. Bradykinesie van de voeten wordt getest door de patiënt met de voet op de grond te laten tikken. Rigiditeit kenmerkt zich door een verhoogde tonus over het gehele traject bij het passief bewegen van een ledemaat. Een rusttremor (frequentie: 4-8 Hz) is het best waarneembaar aan de handen, aan de voeten of aan de kin. Houdingsinstabiliteit kan worden aangetoond door middel van de retropulsietest. Daarbij staat de onderzoeker achter de patiënt en geeft een korte ruk aan de schouders van de patiënt. Als deze meer dan 3 stappen moet zetten om te corrigeren of moet worden opgevangen, is de testuitslag positief.

PATHOFYSIOLOGIE

Het therapeutisch effect van metoclopramide is complex en berust op blokkade van de dopaminerge D₂-receptoren. Deze receptoren zijn zowel in het braakcentrum van de hersenen – de chemoreceptor-‘triggerzone’ in de area postrema – als in maag en darmen aanwezig, alwaar blokkade leidt tot bevordering van de gastro-intestinale motiliteit.⁴ Blokkade van de dopaminerge D₂-receptoren elders in de hersenen – dat wil zeggen: de basale ganglia en in het bijzonder het corpus striatum – kunnen echter bewegingsstoornissen als parkinsonisme veroorzaken, maar ook bijvoorbeeld acute dystonie en orofaciale dyskinesieën (patiënt B).

Medicatie-geïnduceerde acute dystonie wordt gekenmerkt door abnormale houdingen of spasmen van de spieren van hoofd, hals, ledematen of romp. Deze ontstaan meestal binnen enkele dagen na het starten of het verhogen van de dosis. Een jonge leeftijd en het mannelijk geslacht zijn risicofactoren voor het optreden van acute dystonie.⁵ Orofaciale dyskinesieën treden meestal op na langer medicijngebruik en worden daarom ook wel tardieve (letterlijk: ‘laat optredende’) dyskinesieën genoemd. Onze patiënten waren allen van gevorderde leeftijd, vrouw, en zij gebruikten aanzienlijke hoeveelheden medicatie. Tezamen met diabetes mellitus (patiënt A) zijn dit, anders dan bij acute dystonie, de belangrijkste risicofactoren voor het optreden van medicatie-geïnduceerd parkinsonisme.^{6,7}

Het is van belang om bij patiënten met nierfunctiestoornissen de dosis metoclopramide te verlagen met respectievelijk 50 en 75% bij een creatinineklaring van 10-60

ml/min en < 10 ml/min. Het nalaten hiervan (patiënt A en B) geeft een verhoogde kans op bijwerkingen.

BELOOP

Bij het tijdig stoppen van metoclopramide treedt geleidelijk verbetering op en is volledig herstel meestal mogelijk. Het is bijzonder dat parkinsonisme in tegenstelling tot ‘gewone’ bijwerkingen weken tot maanden aanhoudt na het stoppen van metoclopramide (patiënt A en B) en soms zelfs in het geheel persisteert. Een goede verklaring voor dit feit is niet in de literatuur te vinden. Het pathofysiologische mechanisme achter parkinsonisme is hoogstwaarschijnlijk complexer dan simpelweg de blokkade van de dopaminerge D₂-receptoren. Als het parkinsonisme geheel persisteert, is er waarschijnlijk sprake van een door metoclopramide geluxeerde idiopathische ziekte van Parkinson.^{1,6,7}

EFFECTIVITEIT VAN METOCLOPRAMIDE

Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van metoclopramide is beperkt tot een gering aantal indicaties, namelijk misselijkheid en braken na chemotherapie, gastroparese, gastro-enteritis en gastro-oesofageale refluxziekte.^{6,8,9} In de praktijk kan het lastig zijn de onderliggende pathologie te benoemen. Metoclopramide wordt vaak voorgeschreven zonder zeker te zijn van de indicatie. Het gebruik van metoclopramide bij patiënten met misselijkheid of braken zonder ernstig onderliggend lijden wordt ontraden door de Commissie Farmaceutische Hulp (bron: www.fk.cvz.nl). Deze commissie beoordeelt namens het College voor zorgverzekeringen de therapeutische waarde van geneesmiddelen.

HET VOORKOMEN VAN MEDICATIEFOUTEN

Het herhalen van medicatie zonder adequate (her)beoordeling van de noodzaak hiervoor heeft bij onze patiënten bijgedragen aan het ontstaan van het parkinsonisme. Het consequent meegeven van een stopdatum bij voorschrijven van niet-chronische medicatie of een systeem dat een melding geeft als dergelijke medicatie toch voor onbepaalde tijd wordt voorgeschreven, zou een oplossing kunnen bieden. Tevens zou het parkinsonisme bij een periodieke, multidisciplinaire evaluatie van het medicijngebruik van patiënten aan het licht kunnen komen. In 2008 is de richtlijn ‘Overdracht medicatiegegevens in de keten’ opgesteld.¹⁰ Hierin staat dat elke zorgverlener protocollair moet waarborgen dat bij het voorschrijven van medicijnen en bij de overdracht van medicatievoorschriften naar een volgende schakel in de zorgketen een actueel medicatieoverzicht beschikbaar is. In het geval van patiënt C lijkt hier een verbeterpunt in te zitten. Ten tijde van het ontslag beschikte het ziekenhuis nog niet over een elektronisch voorschrijfsysteem of een gestan-

LEERPUNTEN

- **Parkinsonisme is gedefinieerd als een combinatie van enerzijds bradykinesie en anderzijds rigiditeit, rusttremor of houdingsinstabiliteit.**
- **Risicofactoren voor metoclopramide-geïnduceerd parkinsonisme zijn vrouwelijk geslacht, gevorderde leeftijd, polyfarmacie en diabetes mellitus.**
- **Parkinsonisme als bijwerking van metoclopramide kan ernstige vormen aannemen en komt waarschijnlijk vaker voor dan gedacht.**
- **Domperidon is een alternatief voor metoclopramide bij de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken zonder ernstige onderliggende oorzaak.**
- **Indien u metoclopramide of andere niet-chronische medicatie voorschrijft, let dan op dat u het voorschrift voorziet van een stopdatum.**

daardiseerd digitaal ontslagrecept waarmee de overdracht van medicatiegegevens kan worden gefaciliteerd. Wellicht had de fout in de overdracht van de medicatiegegevens voorkomen kunnen worden.

In hoeverre medicatierollen hebben bijgedragen aan het ontstaan van het parkinsonisme is niet bekend. In principe staat medicatiedistributie los van het herbeoordelingssysteem. Enerzijds wordt door het gebruik van medicatierollen het continueren van medicatie zonder herbeoordeling mogelijk minder snel opgemerkt. Anderzijds dragen de rollen in positieve zin bij aan de therapietrouw.

ALTERNATIEVEN VOOR METOCLOPRAMIDE

Een alternatief voor metoclopramide bij de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken zonder ernstige onderliggende oorzaak is domperidon. Op het moment dat wij dit artikel schreven, werd domperidon door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)

opnieuw beoordeeld vanwege het risico op cardiale bijwerkingen. Hoewel domperidon ook een dopaminerge D₂-blokker is, treden bewegingsstoornissen veel minder vaak op doordat het medicijn de bloed-hersenbarrière slechts in zeer geringe mate passeert. Zelfs bij patiënten met de ziekte van Parkinson, waarbij een tekort aan dopamine in de basale ganglia een centrale rol speelt, kan domperidon zonder problemen worden voorgeschreven. Voor zover wij hebben kunnen nagaan zijn er geen studies verricht die direct de effectiviteit van metoclopramide vergelijken met die van domperidon. Net als bij metoclopramide is het belangrijk dat domperidon gecontroleerd wordt voorgeschreven. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging. Indien hier goed op gelet wordt, achten wij de kans op cardiale bijwerkingen klein. Maar of gesteld kan worden dat domperidon een veilig alternatief voor metoclopramide is, hangt af van het oordeel van het EMA.

Dames en Heren, parkinsonisme als bijwerking van metoclopramide kan ernstige vormen aannemen en komt mogelijk vaker voor dan gedacht. Ook andere bewegingsstoornissen als acute dystonie en tardieve dyskinesieën kunnen optreden bij gebruik van metoclopramide. Alternatieve medicatie dient overwogen te worden, waarbij domperidon mogelijk de voorkeur verdient. Indien metoclopramide toch wordt voorgeschreven, is actieve monitoring van de bijwerkingen en zorgvuldigheid bij het bepalen van de voorschrijfduur geïndiceerd.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 23 mei 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6037

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord.* 2008;23:401-4.
- 2 Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med.* 1993;153:1469-75.
- 3 Bloem BR, van Laar T, Keus SH, et al. Multidisciplinaire richtlijn 'Ziekte van Parkinson'. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- 4 Sharkey KA, Wallace JL. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; anti-emetics; agents used in biliary and pancreatic disease. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, redacteuren. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 12e dr. Hfdst 46. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 1323-50.
- 5 Van Harten PN. Acute dystonie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997;141:1471-4.
- 6 Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug insight: from disturbed motility to disordered movement – a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:138-48.
- 7 Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med.* 1989;149:2486-92.
- 8 Silva CC, Saconato H, Atallah AN. Metoclopramide for migration of naso-enteral tube. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003353.
- 9 Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD005506.
- 10 Richtlijn 'Overdracht van medicatiegegevens in de keten'; 2008.