

- 26 Yong D, Lim SH, Zhao CX, Cui SL, Zhang L, Lee TL. Acupuncture treatment at Ang Mo Kio Community Hospital. A report on our initial experience. *Singapore Med J* 1999;40:260-4.
- 27 Norheim AJ, Fønnebø V. Adverse effects of acupuncture. *Lancet* 1995;345:1576-7.
- 28 Ernst E, White AR. Prospective studies of the safety of acupuncture: a systematic review. *Am J Med* 2001;110:481-5.

- 29 Halvorsen TB, Anda SS, Naess AB, Levang OW. Fatal cardiac tamponade after acupuncture through congenital sternal foramen. *Lancet* 1995;345:1175.
- 30 Schiff A. A fatality due to acupuncture. *Med Times* 1965;93:630-1.

Aanvaard op 23 augustus 2001

## Ernstig parkinsonisme ten gevolge van metoclopramide bij een patiënte met polyfarmacie

A.HOOGENDAM, J.HOFMEIJER, C.J.M.FRIJNS, M.HEERINGA, S.L.N.M.SCHOUTEN-TJIN A TSOI EN P.A.F.JANSEN

Bij oudere patiënten komt vaak polyfarmacie voor, die gepaard gaat met kans op interacties. Daar er tevens een verandering van farmacokinetiek optreedt bij het ouder worden, kan het voorschrijven van medicatie zonder rekening te houden met deze verandering leiden tot ernstige bijwerkingen. Wij beschrijven een patiënte met ernstig parkinsonisme ten gevolge van een medicamenteuze intoxicatie.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Bij patiënt A, een 73-jarige vrouw, werd tuberculose van de darm geconstateerd. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde een nefrectomie rechts wegens hydronefrose 22 jaar tevoren, diabetes mellitus type 2, hypertensie, een onderwandinfarct, een coronaire bypassoperatie, jicht, en een sigmoïdrectomie wegens diverticulitis 13 jaar eerder. Zij werd behandeld met rifampicine, ethambutol, pyrazinamide, isoniazide en pyridoxine. Sinds die tijd was patiënte toenemend misselijk. Hiertegen werd metoclopramide voorgeschreven.

Zij werd korte tijd later opgenomen wegens door braken ontstane elektrolytstoornissen (tabel 1). Gezien de misselijkheid werd de rifampicine gestaakt en werden de elektrolytstoornissen gecorrigeerd. In de weken voor opname waren reeds in toenemende mate depressieve klachten ontstaan. Ondanks het normaliseren van de elektrolytstoornissen werd zij in de week na opname toenemend apathisch. Patiënte had het gevoel dat alles langs haar heen ging, zij sliep slecht, piekerde, was somber en snel moe. Zij voelde zich traag en kouwelijk. Zij gebruikte op dat moment 12 geneesmiddelen (tabel 2).

Bij lichamenlijk onderzoek werden geen afwijkingen geconstateerd. Patiënte woog 65 kg. Haar bewustzijn was helder. Zij was apathisch en traag. De psychomotoriek was gering; zij had een zachte, monotone spraak met een vlak affect. Bij neurologisch onderzoek werd een geringe rigiditeit vastgesteld, zonder tandradfenomeen. Er waren geen focale neurologische uitvalsverschijnselen of pathologische reflexen. De laboratoriumuitlagen van dat moment staan vermeld in tabel 1.

Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

Afd. Klinische Geriatrie: A.Hoogendam, assistent-geneeskundige; dr.P.A.F.Jansen, klinisch geriater-klinisch farmacoloog.

Afd. Neurologie: J.Hofmeijer, assistent-geneeskundige; dr.C.J.M.Frijns, neuroloog.

Stichting LAREB, 's-Hertogenbosch.

Dr.M.Heeringa, medisch bioloog; drs.S.L.N.M.Schouten-Tjin a Tsoi, apotheker.

Correspondentieadres: A.Hoogendam, Havezatedrift 21, 3436 CC Nieuwegein (hoogendam-dekkers@zonnet.nl).

### SAMENVATTING

Een 73-jarige vrouw, met tuberculose van de darm, werd misselijk ten gevolge van de tuberculostatica. Deze misselijkheid werd behandeld met metoclopramide. Hierop ontstond een ernstig medicamenteus geïnduceerd hypokinetisch-rigide syndroom. Omdat de klinische verschijnselen aanvankelijk sterk wezen op een depressie, werd pas laat aan deze bijwerking gedacht. Gezien de door medicatie geïnduceerde lever- en nierfunctiestoornissen bleek patiënte een te hoge dosering metoclopramide te gebruiken. Behandeling met biperideen en staken van het metoclopramidegebruik leidden tot afname van de klachten in 3 maanden, waarna de tuberculostatica weer konden worden geïntroduceerd. Aanpassing van de metoclopramidedosering had deze ernstige bijwerking mogelijk kunnen voorkomen.

De werkdiagnose was: 'reactieve depressie bij recent geconstateerde darmtuberculose en leverfunctiestoornissen ten gevolge van tuberculostatica'. Er werd gestart met paroxetine 20 mg 1 dd, een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI). Gezien de nierfunctiestoornissen werd de dosering van ethambutol en pyrazinamide aangepast aan de creatinineklaring. Na verdere toename van de afwijkingen in de transaminaseactiviteit (zie tabel 1) werd de toediening van isoniazide, pyrazinamide en ethambutol gestaakt. Tevens werd het gebruik van paroxetine gestaakt. In de daaropvolgende dagen ontwikkelde zich een uitgesproken hypokinetisch-rigide syndroom, met een maskergelaat, ernstige hypokinesie en rigiditeit met tandradfenomeen zonder tremor. Patiënte zat vrijwel bewegingloos in een stoel en kon nauwelijks meer staan of lopen. MRI van de hersenen en liquoronderzoek toonden geen afwijkingen.

De waarschijnlijkheidsdiagnose 'toxisch medicamenteus parkinsonisme' werd gesteld, waarbij in de eerste plaats gedacht werd aan metoclopramide, in de tweede plaats aan de tuberculostatica en in de derde plaats aan paroxetine als toxische agentia. Als proefbehandeling werd biperideen 3 mg intraveneus gegeven, waarop een lichte verbetering gezien werd. Dit gaf steun aan de diagnose 'door metoclopramide geïnduceerd parkinsonisme'. De toediening van metoclopramide werd gestaakt en de behandeling met biperideen werd gecontinueerd in een onderhoudsdosis van 1 mg 2 dd. In de daaropvolgende weken namen de hypokinesie en de rigiditeit af. Kortdurend traden dyskinesieën van romp en schouders op de voorgrond.

Na 3 maanden kon de biperideen worden afgebouwd en waren er geen parkinsonisme of dyskinesieën meer. Patiënte was inmiddels weer volledig onafhankelijk wat betreft algemene

TABEL 1. Laboratoriumwaarden van patiënt A bij wie zich een extrapiramidiaal syndroom ontwikkelde tijdens tuberculostaticegebruik

bepaling	tijdstip			referentiewaarden
	1*	2†	3‡	
natrium	115	134	136	136-146 mmol/l
kalium	3,2	4,4	4,0	3,8-5,0 mmol/l
creatinine	84	145	143	58-103 µmol/l
alkalische fosfatase	69	89	118	40-130 U/l
γ-glutamyltransferase	117	181	272	15-45 U/l
aspartaataminotransferase	139	169	280	15-45 U/l
alanineaminotransferase	246	319	509	10-50 U/l
lactaatdehydrogenase	575	703	926	300-620 U/l
berekende creatinineklaring		14		75-115 ml/min

\*1: Bij opname wegens elektrolytstoornissen door braken, bij gebruik van tuberculostatice en metoclopramide.

†2: Bij toenemende apathie van patiënte, na staken van rifampicine en correctie van de elektrolytstoornissen.

‡3: Na starten van paroxetine en aanpassing van de doseringen tuberculostatice aan de nierfunctiestoornissen.

TABEL 2. De medicamenten die patiënt A gebruikte in de tijd dat zij apathisch werd\*

isoniazide 300 mg 1 dd
pyrazinamide 2 g 1 dd
ethambutol 1600 mg 1 dd
metoclopramide 10 mg 4 dd
losartan 50 mg 1 dd
pyridoxine 20 mg 1 dd
tolbutamide 250 mg 1 dd
triamtereen-epitizide 50 mg-4 mg 1 dd
pantoprazol 40 mg 1 dd
magnesiumoxide 500 mg 3 dd
carbasalaatcalcium 100 mg 1 dd
tramadol 100 mg suppositorium zo nodig

\*Bij isoniazide, ethambutol, metoclopramide en tramadol zijn als bijwerking veranderingen in psychisch functioneren beschreven. Bij een magnesiumintoxicatie zijn sedatie en spierzwakte mogelijk.

dagelijkse levensverrichtingen. De isoniazide, de rifampicine en de ethambutol konden opnieuw worden geïntroduceerd, in een geleidelijk opgebouwde dosering, zonder schadelijke effecten. De laboratoriumafwijkingen waren inmiddels geheel genormaliseerd.

#### BESCHOUWING

Door medicatie veroorzaakt parkinsonisme is met name bekend als bijwerking van antipsychotica ten gevolge van blokkade van postsynaptische dopaminereceptoren.<sup>1</sup> Klinisch is medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme soms moeilijk te onderscheiden van de ziekte van Parkinson. Hypokinesie en rigiditeit kunnen bij beide aandoeningen op dezelfde wijze op de voorgrond treden. Bij medicamenteus parkinsonisme bestaan minder vaak asymmetrie en tremoren. Meestal zijn de symptomen reversibel na staken van de medicatie. Soms leidt door geneesmiddelen veroorzaakt parkinsonisme tot het manifest worden van de ziekte van Parkinson.<sup>2</sup>

Metoclopramide is een fenothiazinederivaat met een antidopaminerge werking door blokkade van postsynaptische dopaminereceptoren. Blokkade van dopamine-

receptoren van de maag heeft een maagontledigingsversnellend en daardoor een anti-emetisch effect.<sup>3</sup> Passage van metoclopramide door de bloed-hersenbarrière en blokkade van postsynaptische dopaminereceptoren in de hersenen veroorzaken de extrapiramidale stoornissen.<sup>4-7</sup> De symptomen die in de literatuur genoemd worden, zijn rigiditeit, bradykinesie, tandradfenomeen, dyskinesieën (zowel orolinguale, extremitets- als rompdyskinesieën), acathisie, (acute) dystonie, myoclonus en tardieve dyskinesie.<sup>8-10</sup> LAREB, het landelijke instituut voor registratie van bijwerkingen van geneesmiddelen, ontving tot op heden 90 meldingen van bijwerkingen ten gevolge van metoclopramide; 35 (39%) hiervan betroffen extrapiramidale stoornissen. De meldingen betroffen tweemaal zoveel vrouwen als mannen. De diagnostiek wordt soms bemoeilijkt doordat de symptomen kunnen lijken op psychiatrische ziektebeelden.<sup>11</sup> Factoren die het risico vergroten, zijn: hoge leeftijd of kinderleeftijd, nierfunctiestoornissen, diabetes mellitus en leverfunctiestoornissen.<sup>12</sup> De verschijnselen zijn in principe reversibel na staken van het gebruik van het medicijn, maar restsymptomen kunnen nog maanden tot jaren persisteren. Toediening van levodopa of dopamineagonisten als symptomatische therapie is niet zinvol en kan zelfs schadelijk zijn.<sup>13</sup> Aangezien het gaat om postsynaptische receptorblokkade, leidt inname van deze medicatie niet tot een verbetering van symptomen, maar veroorzaakt wel extra bijwerkingen. De effectiefste symptomatische therapie bestaat uit toedienen van anticholinergica, om het cholinerge overwicht bij het tekort aan dopaminerge invloed te antagoneren.<sup>5-7</sup>

In de literatuur is de combinatie van extrapiramidale stoornissen en het gebruik van SSRI's regelmatig beschreven.<sup>14-15</sup> Dit betreft veelal casuïstische mededelingen en een enkele retrospectieve studie waaruit geen incidentie valt af te leiden.<sup>16</sup> Waarschijnlijk gaat het om een zeldzame bijwerking die wordt veroorzaakt door een antidopaminerg effect van serotonine in het striatum.<sup>17</sup> Ook zijn er gevallen beschreven van extrapiramidale bijwerkingen ten gevolge van de combinatie van metoclopramide en SSRI's.<sup>18</sup> Daar de extrapiramidale bijwerkingen bij patiënt A nog geruime tijd na het staken van de paroxetine toenamen, is het minder waarschijnlijk dat dit medicijn het enige toxische agens was. De paroxetine heeft mogelijk wel bijgedragen aan de ernst van het hypokinetisch-rigide syndroom.

Bij het voorschrijven van medicatie aan een geriatrische patiënt dient men rekening te houden met veranderingen in de farmacokinetiek en -dynamiek.<sup>19</sup> Een belangrijke verandering die bij ouderen optreedt, is vermindering van het 'first-pass'-effect (metabolisering door de lever na resorptie uit de darm). Vooral bij middelen met een groot first-passeffect, zoals metoclopramide, leidt dit tot een hogere biologische beschikbaarheid. Eveneens van belang voor de beschikbaarheid van de medicamenten voor de doelorganen is het verdelingsvolume. Er is bij ouderen een toename van het verdelingsvolume van lipofiele geneesmiddelen en een afname van het verdelingsvolume voor hydrofiele geneesmiddelen. Dit leidt tot een toename van de uitschei-

dingshalfwaardetijd van lipofiele en een hogere plasmaconcentratie van hydrofiele geneesmiddelen.

Van belang voor de klaring van een medicament zijn de metabolisering in de lever en de renale klaring. Metabolisering in de lever wordt bij ouderen vertraagd door verminderde leverdoorbloeding en capaciteit van het cytochroom-P-450-systeem. Door de verminderde nierfunctie is er een afgenomen renale klaring van medicamenten.

Metoclopramide wordt geklaard door metabolisering in de lever (sulfaatconjugatie) en wordt tevens in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden. De intoxicatie met metoclopramide bij patiënt A werd veroorzaakt door de lever- en nierfunctiestoornissen en de te hoge dosering in relatie tot haar gewicht (65 kg). Alhoewel er een grote individuele variatie bestaat, neemt bij gezonde mensen de creatinineklaring gemiddeld met 0,86 ml/min/jaar af bij een gelijkblijvende serumconcentratie creatinine.<sup>20</sup> Een normale serumcreatinineconcentratie sluit daarom een slechte nierfunctie bij oudere patiënten niet uit. Tijdens de opname steeg de serumcreatinineconcentratie van 84 naar 145 µmol/l, de berekende klaring bedroeg bij de laatste serumwaarde echter slechts 14 ml/min (zie tabel 1). Alhoewel retrospectief niet meer te achterhalen, hebben de tuberculostatica hierin waarschijnlijk een belangrijke rol gespeeld. Aangezien de eliminatie van metoclopramide, deels in onveranderde vorm, voornamelijk via de nier verloopt, dient de dosering bij nierfunctiestoornissen te worden aangepast. Bij een gewicht van 65 kg en een verminderde nierfunctie is het geadviseerde maximum 25 mg metoclopramide per dag. De verminderde functie van de lever heeft, door zowel een afname van het first-passeffect als een vertraagde metabolisering, verder bijgedragen aan de intoxicatie.

Paroxetine wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. De halfwaardetijd van paroxetine bedraagt 24 h en was bij patiënte waarschijnlijk aanzienlijk langer door de verminderde leverfunctie. Van de overige medicamenten die patiënte gebruikte, zijn ons geen interacties met metoclopramide bekend.

#### CONCLUSIE

Het hypokinetisch-rigide syndroom kan een moeilijk herkenbare en ernstig invaliderende bijwerking zijn van diverse medicamenten. Het saneren van de medicatie bij het optreden van nieuwe klachten verdient de voorkeur boven het voorschrijven van nieuwe medicatie. Bij het voorschrijven van medicatie aan oudere patiënten moet men rekening houden met de veranderingen van lever- en nierfunctie. Onvoldoende aanpassing van de dosering metoclopramide kan leiden tot ernstig parkinsonisme.

#### ABSTRACT

*Severe parkinsonism as a consequence of metoclopramide use in a patient with polypharmacy.* – A 73-year-old woman, with tuberculosis of the large intestine, developed nausea as a side

effect of the antituberculosis drugs. The nausea was treated with metoclopramide. Subsequently she developed severe medication-induced parkinsonism. As her symptoms initially mimicked a depressive disorder, drug-induced parkinsonism was only considered at a later stage. Due to drug-induced impaired function of the liver and kidney the patient had received a toxic dose of metoclopramide. Treatment with biperiden and withdrawal of the metoclopramide resulted in a reduction of the complaints within 3 months, after which the anti-tuberculosis medication could be reintroduced. Adjusting the dose of metoclopramide could possibly have prevented this severe side effect.

#### LITERATUUR

- 1 Bristow MF, Hirsch SR. Pitfalls and problems of the long term use of neuroleptic drugs in schizophrenia. *Drug Saf* 1993;8:136-48.
- 2 Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. Syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse: expérience d'un centre régional de pharmacovigilance sur dix ans. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:757-62.
- 3 Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen (CVZ). *Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001*. Amstelveen: CVZ; 2000.
- 4 Indo T, Ando K. Metoclopramide-induced Parkinsonism. Clinical characteristics of ten cases. *Arch Neurol* 1982;39:494-6.
- 5 Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989;149:2486-92.
- 6 Bateman DN, Darling WM, Boys R, Rawlins MD. Extrapyramidal reactions to metoclopramide and prochlorperazine. *Q J Med* 1989; 71:307-11.
- 7 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.
- 8 Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984;2(8411):1082-3.
- 9 Sirota RA, Kimmel PL, Trichtinger MD, Diamond BF, Stein HD, Yudis M. Metoclopramide-induced parkinsonism in hemodialysis patients. Report of two cases. *Arch Intern Med* 1986;146:2070-1.
- 10 Grimes JD, Hassan MN, Preston DN. Adverse neurologic effects of metoclopramide. *Can Med Assoc J* 1982;126:23-5.
- 11 Rodgers C. Extrapyramidal side effects of antiemetics presenting as psychiatric illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:192-5.
- 12 Tam YK, Axelson JE, McErlane B, Kapil RP, Riggs KW, Ongley R, et al. The pharmacokinetics of metoclopramide in rats with experimental renal and hepatic dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219:141-6.
- 13 Meerwaldt JD, Staal A. Onjuiste behandeling van patiënten met parkinsonisme door geneesmiddelengebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:1257-9.
- 14 Kölling P, Jansen Steur ENH, Burlet HM de. Extrapyramidale stoornissen na sertralinegebruik; ervaringen met een nieuw selectief antidepressivum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1467-8.
- 15 Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997;31:1481-9.
- 16 Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192-214.
- 17 Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:466-76.
- 18 Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995;152:122-5.
- 19 Jansen PAF. Valkuilen bij medicatiegebruik door ouderen. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:53-9.
- 20 Lindeman RD. Changes in renal function with aging. Implications for treatment. *Drugs Aging* 1992;2:423-31.

Aanvaard op 23 augustus 2001