

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337, telex 32362

Jaargang 11, nr 6

5 augustus 1977

## GENEESMIDDEL-DYSKINESIEËN

Van de vele geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken, zijn er een aantal, bij voorbeeld de fenothiazinen, die stoornissen van de spierbewegingen kunnen veroorzaken. Het is gebruikelijk deze bijwerkingen aan te duiden als extrapiramidale verschijnselen; ook wordt wel van parkinsonisme gesproken omdat de bijwerkingen vaak gelijken op de verschijnselen van de ziekte van Parkinson.

Het gaat evenwel om bewegingsstoornissen van uiteenlopende aard en ernst; zij kunnen van korte duur zijn, maar ook een slepend karakter hebben.

Deze bewegingsstoornissen zouden worden veroorzaakt doordat de farmaca ingrijpen in de 'transmitter'-functie van de catecholaminen in het centrale zenuwstelsel; dit zou leiden tot een verstoring van de balans tussen de invloed van acetylcholine en die van dopamine.

Een verstoring van het evenwicht voortkomende uit een verhoudingsgewijs te geringe invloed van dopamine, wordt verondersteld de voornaamste oorzaak te zijn van de symptomen bij de ziekte van Parkinson.

Tot de geneesmiddelen die dyskinesieën veroorzaken, behoren de neuroleptica; doordat deze voornamelijk worden toegepast bij ernstige psychische stoornissen zijn de dyskinetische bijwerkingen bij neuroloog en psychiater genoegzaam bekend.

Bij toepassing als anti-emeticum of als (pre-operatief) sedativum worden de verschijnselen niet altijd als een bijwerking onderkend.

### DE BEWEGINGSSTOORNISSEN

*Acute dystonie* is gekenmerkt door spastische contracties van een spiergroep of een aantal spiergroepen; pijn ontbreekt. Het verschijnsel kan reeds binnen enkele uren na het toedienen van een geneesmiddel optreden.

Spasmen van de spieren van kaak, hals en wervelkolom leiden tot trismus, torticollis en opisthotonus. Ook de oculogyrische crises behoren tot de acute dystonie; hierbij worden de ogen gefixeerd in één blikrichting, terwijl het hoofd ver naar achteren en opzij in de blikrichting wordt gebogen.

*Acathisie* is het onvermogen rustig te blijven zitten; de onbedwingbare activiteit kan gepaard gaan met sombere voorgevoelens. De gelijkenis met een geagiteerde angsttoestand kan de arts ertoe brengen de dosering van het neurolepticum te verhogen, hoewel juist verlagen de acathisie zou kunnen doen verdwijnen. Gewoonlijk treedt acathisie pas op als de patiënt het geneesmiddel enige dagen heeft ingenomen.

*Parkinsonisme* is een syndroom, gekenmerkt door verschijnselen zoals die bij de ziekte van Parkinson.

Voorop staan bewegingsarmoede en maskergelaat (hypokinesie), rigiditeit, en speekselvloed; tremoren blijven op de achtergrond.

De verschijnselen kunnen ten onrechte voor apathie worden gehouden, wanneer geen verband wordt gelegd met het toegepaste geneesmiddel. Eveneens moet aan geneesmiddel-dyskinesie worden gedacht als een wat oudere patiënt 'zo maar' struikelt. Parkinsonisme ont-

staat vaak pas nadat het geneesmiddel al wekenlang werd gebruikt.

*Persisterende dyskinesie* ('tardive' of 'late' dyskinesie) is een stoornis die als regel beperkt blijft tot stereotype bewegingen van tong, lippen en kaken; deze nemen toe bij emoties, maar verdwijnen tijdens de slaap. Persisterende dyskinesie ontwikkelt zich langzaam, gewoonlijk na langdurig gebruik van neuroleptica (langer dan twee jaar) in hoge dosering. De stoornis treedt meestal op nadat de dosering van het geneesmiddel is verlaagd. De dyskinesie blijft doorgaans - ook na het staken van de medicamenteuze behandeling - (twee jaar of langer) bestaan; soms blijkt de stoornis irreversibel.

Deze vorm van dyskinesie is echter ook voorgekomen na een relatief korte toepassing (ruim een half jaar) van gebruikelijke doses neuroleptica; na het staken van de toediening verdwenen de dyskinetische verschijnselen dan in de loop van drie maanden. Hierin wordt een aanwijzing gezien, dat vroegtijdig herkennen van de dyskinesie en staken van de toediening van het geneesmiddel, het herstel bevordert.

Ter verklaring van het optreden van persisterende dyskinesie is geopperd dat het langdurig gebruik van neuroleptica veranderingen teweeg brengt in dopaminegevoelige cellen in het centrale zenuwstelsel. Hierdoor zouden deze cellen verhoogd gevoelig zijn voor endogeen dopamine; de dyskinesie zou een uiting zijn van de toegenomen invloed van dopamine.

Dezelfde verklaring zou gelden voor de dyskinetische bijwerkingen die reeds in de eerste periode van de behandeling met levodopa bij m. Parkinson optreden. De kans op het optreden van persisterende dyskinesie zou groter zijn bij patiënten met hersenafwijkingen en bij patiënten die ernstig psychisch gestoord zijn (schizofrenie).

#### DE GENEESMIDDELEN

Bij de toepassing van neuroleptica, zoals fenothiazine- en thioxantheenverbindingen, butyrofenonen (en verwante verbindingen) en de Rauwolfia-alkaloiden, komen extrapiramidale bijwerkingen - dystonie, dyskinesieën - vaak voor. Voorts treden deze bijwerkingen op bij de toepassing van het

antiparkinsonpreparaat levodopa, het antihypertensivum methyldopa, bij antihistaminica en bij metoclopramide \*(dat o.m. als anti-emeticum wordt toegepast).

*Fenothiazinen.* Bij 20-40% van de patiënten die enkele weken waren behandeld met fenothiazinen in gebruikelijke dan wel hoge dosering, zijn extrapiramidale bijwerkingen opgetreden. Bij een langdurige behandeling kan - meestal na een toepassing van fenothiazinen gedurende twee jaar - een hardnekkige, soms irreversibele, dyskinesie ontstaan (persisterende dyskinesie); dit gebeurt nogal eens nadat de dosering van het neurolepticum werd verlaagd.

Acute reacties zijn minder frequent, maar zelfs na het eenmalig toedienen van een gebruikelijke dosis van een fenothiazine - b.v. als anti-emeticum na operaties - zijn acathisie en acute dystonie opgetreden.

Acute dystonie, hevige acathisie en het acuut optreden van parkinsonisme, zijn voorgekomen na het abrupt beëindigen van een langdurige behandeling waarbij naast fenothiazinen ook anticholinergica waren toegepast. De reacties worden in deze gevallen toegeschreven aan het wegnemen van de anticholinergica (onthoudingsverschijnselen).

Hoewel alle fenothiazinen en thioxanthenen extrapiramidale bijwerkingen kunnen veroorzaken, komen sommige van deze bijwerkingen bij het ene type fenothiazineverbinding vaker voor dan bij een ander.

Het meest frequent en in ernstige vorm treden extrapiramidale bijwerkingen op bij de toepassing van fenothiazinen die een trifluormethylgroep bevatten, zoals trifluoperazine (Terfluzine®) en flufenazine (Anatensol®, Moditen®). Fenothiazinen met een piperazinezijketen, zoals prochloorperazine (Stemetil®) en perfenazine (Trilafon®), zouden verhoudingsgewijs vaak acathisie en acute dystonie veroorzaken.

Persisterende ('tardive') dyskinesie zou vooral voorkomen bij fenothiazinen met een alifatische zijketen, zoals chloorpromazine.

Wat de fenothiazinen met een piperidinezijketen betreft, zouden extrapiramidale bijwerkingen bij sommige derivaten weinig voorkomen, bij enkele - zoals thioridazine (Melleril®) - sporadisch.

*Butyrofenonen* (en de verwante difenylbutylpiperidinen) worden, evenals de fenothiazinen, voornamelijk toegepast bij psychotische verschijnselen. Sommige butyrofenonen hebben (ook) andere toepassingen gevonden. Haloperidol (Haldol®) wordt als anti-emeticum/sedativum gebruikt. Droperidol te zamen met het morfinomimeticum fentanyl (Thalamonal®) ter premedicatie bij operatieve ingrepen en ter bestrijding van acute pijn. Droperidol in combinatie met bezitramide (Burgodin®) wordt bij chronische hevige pijn toegepast. Een langdurige behandeling met butyrofenonen zoals haloperidol (5-15 mg per dag) leidt bij 4 van de 10 patiënten tot het optreden van extrapiramidale bijwerkingen. Zulke bijwerkingen, vooral acute dystonie en acathisie kunnen ook optreden na het éénmalig toedienen van 5 mg.

Droperidol (Dehydrobenzperidol®), pipamperon (Dipiperon®), trifluoperidol (Triperidol®), benperidol (Frenactil®) en moperon (Luvatren®) veroorzaken vaak acathisie en acute dystonie en parkinsonisme; acathisie en dystonieën soms na een éénmalige toediening. Ook de langwerkende difenylbutylpiperidinen, zoals pimozide (Orap®), penfluridol (Semap®) en fluspirileen (Imap®) kunnen acathisie en parkinsonisme veroorzaken.

*Rauwolfia-alkaloiden* veroorzaken alleen in de hoge doseringen, die vroeger werden gebruikt bij de behandeling van psychische stoornissen, frequent extrapiramidale verschijnselen.

Bij de geringe doses reserpine die nog wel worden toegepast ter verlaging van de bloeddruk (Serpasil® en combinatiepreparaten zoals Adelphan®, Brinerdin®, Serpasil-Esidrex®), bleven deze bijwerkingen uit.

*Levodopa* (Dopastral®, Eldopal®, Lardopa®, Levopa®, Rigakin®) veroorzaakt, als de doses te hoog zijn of de dosering te snel wordt opgevoerd, choreïforme bewegingen, dyskinesieën van gelaat, hoofd, nek en schouders; soms komt acathisie of hevige motorische onrust voor. Het toevoegen van een decarboxylaseremmer aan levodopa (Sine-met®, Madopar®) voorkomt het optreden van deze bijwerkingen niet.

*Methyl-dopa* (Aldomet®, Hyperpax®, Mulfasin®, Sembrina®) heeft bij toepas-

sing in hoge dosering aanleiding gegeven tot parkinsonisme.

*Antihistaminica* zoals difenhydramine (Amosyt®, Benadryl®, Dramamine®), kunnen acute onwillekeurige, tonische spiercontracties veroorzaken; de verschijnselen zijn niet te onderscheiden van die van de acute dystonie die door neuroleptica is veroorzaakt. De stoornis verdwijnt spontaan indien van verdere toediening van antihistaminica wordt afgezien.

Bij chronisch gebruik van antihistaminica zoals chloorfenamine, zijn dyskinesieën van mond en gelaat waargenomen die niet of nauwelijks zijn te onderscheiden van de persisterende ('tardive') dyskinesie die bij een langdurige behandeling met neuroleptica kan ontstaan.

*Metoclopramide* (Primperan®) wordt toegepast als anti-emeticum en ter bevordering van de maag-darmperistaltiek. Het heeft, vooral bij kinderen, aanleiding gegeven tot extrapiramidale bijwerkingen zoals acute dystonie en acathisie. Het optreden van deze bijwerkingen zou samenhangen met het toepassen van doses die de gebruikelijke (10-20 mg oraal of intramusculair) te boven gaan. In een aantal gevallen was naast metoclopramide ook een fenothiazine toegepast.

#### DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Dyskinesieën en dystonie worden gemakkelijk aangezien voor begeleidende verschijnselen bij angst, geagiteerdheid en depressie, als niet bekend is dat de patiënt wordt behandeld of onlangs is behandeld met een geneesmiddel dat extrapiramidale bijwerkingen teweeg kan brengen.

De dyskinetische verschijnselen doen ook vaak denken aan encefalitis, ziekte van Parkinson, Sydenham-chorea of Huntington-chorea, dan wel - waar bewegingen van mond en tong op de voorgrond staan - aan de 'aura' van een epileptisch insult. Ook dan kan gemakkelijker de juiste oorzaak worden gevonden, indien wordt nagegaan of dyskinesieën veroorzakende farmaca worden of werden toegediend.

Acute dystonie (b.v. bij een behandeling met neuroleptica) kan door verschijnselen zoals trismus, opisthotonus en torticollis doen denken aan tetanus. Bepaalde kenmerken kunnen op het spoor van de juiste oorzaak - het

gebruik van geneesmiddelen - brengen; b.v. het afwisselen van hypertonie met vrijwel volledige verslapping, het toenemen van de spiertonus bij emoties en het verdwijnen tijdens de slaap en het totaal ontbreken van pijn.

#### HET BESTRIJDEN VAN GENEESMIDDEL-DYSKINESIEËN.

Zodra wordt vermoed dat dyskinetische symptomen samenhangen met de ingestelde farmacotherapie, dient in principe de toediening van het geneesmiddel te worden gestaakt; zo mogelijk moet het geneesmiddel worden vervangen door een ander waarbij de kans op bewegingsstoornissen gering is. Bij de toepassing van levodopa geldt dat zowel de dosering als het toedieningsschema moeten worden herzien.

*Acute dystonie* kan worden bestreden met intraveneuze toediening van 25 mg promethazine (Phenergan®), zo nodig daarna 25 mg oraal. Anticholinergische antiparkinsonfarmaca zijn eveneens werkzaam; b.v. 10 mg procyclidine (Kemadrin®) oraal, 1-4 mg benzatropine (Cogentin®) oraal of intraveneus, dan wel 5 mg biperideen (Akineton®) intraveneus. Ook diazepam (Stesolid®, Valium®) is werkzaam bij acute dystonie.

De 'laat' optredende dyskinesieën (*persisterende, 'tardive' dyskinesie*) verdwijnen na het staken van de therapie meestal zonder meer in de loop van enkele weken; hoe vroeger de dyskinesie is opgetreden en hoe eerder de bijwerking wordt herkend, hoe groter de kans op volledig herstel.

Het toedienen van anticholinergica (anticholinergische antiparkinsonpreparaten) doet de dyskinesie toenemen. Als de dyskinesie is opgetreden na een abrupt verlagen van de dosis van een neurolepticum dat reeds geruime tijd werd toegepast, kunnen de dyskinetische verschijnselen verdwijnen als de dosis weer wordt verhoogd. Dit kan ook worden

bereikt met het toedienen van sommige fenothiazinen (b.v. thiopropazaat (Dartal®) of van difenylbutylpiperazinen, zoals pimozide.

In aansluiting zal echter altijd een geleidelijk verlagen van de dosering van het neurolepticum en ten slotte het beëindigen van de toediening nodig zijn om een hernieuwd optreden van de dyskinesie te verhoeden.

Treedt in de loop van een behandeling met fenothiazinen of butyrofenonen *parkinsonisme* op, dan verdwijnt deze bijwerking meestal als de dosering wordt verlaagd; is dit niet het geval, of is - gezien de toestand van de patiënt - een dosisverlaging beslist niet mogelijk, dan kan het parkinsonisme worden tegengegaan door de toepassing van anticholinergica (antiparkinsonfarmaca) zoals trihexyfenidyl (Artane®), benzatropine (Cogentin®), biperideen (Akineton®), orfenadrine (Disipal®), procyclidine (Kemadrin®), dexetimide (Tremblex®), of van amantadine (Symmetrel®).

Het '*profylactisch*' toepassen van anticholinergica, reeds bij het begin van een behandeling met neuroleptica, is ongewenst; ten eerste omdat dan een geneesmiddel wordt toegediend hoewel de noodzaak daartoe nog niet is gebleken, ten tweede omdat het optreden van een soms irreversibele dyskinesie niet wordt voorkomen of mogelijkzels zelfs in de hand wordt gewerkt. De 'profylaxe' dient veeleer te worden gezocht in de wijze van toepassen van fenothiazinen en butyrofenonen: zo kort mogelijk, in krappe dosering en uitsluitend bij die ernstige psychische stoornissen waarbij het gebruik van neuroleptica is gerechtvaardigd. De kans op het verschijnen van extrapiramidale verschijnselen is te meer een reden terughoudend te zijn bij het gebruik van neuroleptica als 'tranquillizer' bij patiënten met b.v. aanhoudende klachten over angst en spanning.

#### Geneesmiddelenbulletin

##### Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam  
Mevr. Th.J. Bouwman, Rotterdam  
Dr. J. Bijlmer, Deventer  
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden  
R. Drion, Leidschendam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr. B.G. Gerritsen, Rotterdam  
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen  
J.F.A. Idema, de Wijk (Drenthe)  
Dr. W. de Jong, Utrecht  
I.Ph.L. Koperberg, Utrecht  
L. Kuenen, Leiden  
Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. Jan van der Meer, Rotterdam  
Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Dr. J.P. Nater, Groningen  
Prof. Dr. S.J. Nijdam, Nijmegen  
Dr. P. Siderius, Leidschendam  
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam  
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiestaf: Dr. M.N.G. Dukes, H.H. Kortland-Brinkman, H. Olthuis, Dr. N.J. Westerman-van der Horst

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschiijnt eenmaal per veertien dagen