

## Ziekte van Parkinson: dopamine-antagonisten

### Afkortingen:

OH: orthostatische hypotensie

Datum literatuursearch: 31-05-2023

### CONCLUSIE

Metoclopramide, droperidol, levomepromazine en chloorpromazine bewaken.  
Domperidon niet bewaken.

Op basis van het mechanisme, de literatuur en de praktijkervaringen is de ziekte van Parkinson gecontra-indiceerd voor het gebruik van dopamine-antagonisten, want dit kan leiden tot verergering van de symptomen van de ziekte. Domperidon is hierop uitgezonderd. Domperidon is een veilige optie, omdat dit middel slechts in zeer geringe mate wordt opgenomen in het centrale zenuwstelsel.

Levomepromazine mag in de palliatieve fase, bij onvoldoende effect van andere behandelingen, wel gebruikt worden bij misselijkheid en braken

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Anti-emetica remmen de D2-receptoren. Remming van D2-receptoren in het centrale zenuwstelsel kan leiden tot extrapiramidale symptomen, zoals acute dystonie, acathisie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie. Onder normale omstandigheden zijn deze verschijnselen reversibel door het stoppen of het verlagen van de dosis. Bij de ziekte van Parkinson is de reactie op centraal werkende dopamine-antagonisten meestal ongunstig, omdat de effecten van levodopa of direct werkende dopamine-agonisten grotendeels teniet worden gedaan.

Uit de literatuur blijkt dat metoclopramide geassocieerd is met parkinsonisme, tardieve dyskinesie en acathisie (1-4). Domperidon is een alternatief voor metoclopramide. Het is een perifere dopamine-antagonist, die zeer beperkt de bloedhersenbarrière passeert [6] en daarmee nauwelijks centrale bijwerkingen geeft [5]. Domperidon gaat daarmee ongewenste perifere effecten van de dopaminerge-therapie tegen. Bovendien kan er bij patiënten met de ziekte van Parkinson sprake zijn van toegenomen permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière [7]. Een verslechtering van de parkinsonsymptomen is niet beschreven in de beschikbare literatuur.

Domperidon is de gouden standaard voor de behandeling van gastro-intestinale klachten en is als zodanig opgenomen in de multidisciplinaire richtlijn [8].

Levomepromazine en chloorpromazine zijn fenothiazinederivaten die de bloedhersenbarrière passeren. Chloorpromazine is een D1-, D2-, D3-, D4-, 5-HT<sub>1</sub>-, 5HT<sub>2</sub>-,  $\alpha$ 1- en H1-antagonist [9]. Levomepromazine is een D2-antagonist [10]. Fenothiazinederivaten kunnen neuropsychiatrische bijwerkingen geven. Om deze reden wordt levomepromazine grotendeels vermeden bij patiënten met de ziekte van Parkinson [11], [12]. Levomepromazine mag in de palliatieve fase, bij onvoldoende effect van andere behandelingen, wel gebruikt worden bij misselijkheid en braken.

Droperidol is gecontra-indiceerd bij de ziekte van Parkinson. Dit is beschreven in zowel de Summary of Product Characteristics als de multidisciplinaire richtlijn. Droperidol kan neuropsychiatrische bijwerkingen geven [13]. Daarnaast is droperidol structureel verwant aan haloperidol en werkt het waarschijnlijk door D2-antagonisme.

- [1] J. Avorn, J. H. Gurwitz, R. L. Bohn, H. Mogun, M. Monane, and A. Walker, "Increased Incidence of Levodopa Therapy Following Metoclopramide Use," JAMA, vol. 274, no. 22, pp. 1780–1782, Dec. 1995
- [2] L. Ganzini, D. E. Casey, W. F. Hoffman, and A. L. McCall, "The Prevalence of Metoclopramide-Induced Tardive Dyskinesia and Acute Extrapyrimalidal Movement Disorders," Arch Intern Med, vol. 153, no. 12, pp. 1469–1475, Jun. 1993,
- [3] J. D. Grimes, M. N. Hassan, and D. N. Preston, "Adverse neurologic effects of metoclopramide," Can Med Assoc J, vol. 126, pp. 23–25, Jan. 1982.
- [4] K. D. Sethi, B. Patel, and K. J. Meador, "Metoclopramide-induced parkinsonism," South Med J, vol. 82, no. 12, pp. 1581–1582, 1989,
- [5] J. A. Barone, "Domperidone: A peripherally acting dopamine2-receptor antagonist," Annals of Pharmacotherapy, vol. 33, no. 4, pp. 429–440, 1999
- [6] J. Ferrier, "Domperidone as an unintended antipsychotic," Canadian Pharmacists Journal : CPJ, vol. 147, no. 2, p. 76, 2014
- [7] M. T. Gray and J. M. Woulfe, "Striatal blood–brain barrier permeability in Parkinson's disease," Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, vol. 35, no. 5, p. 747, May 2015
- [8] "Startpagina - Ziekte van Parkinson - Richtlijn - Richtlijndatabase." richtlijndatabase.nl/richtlijn/ziekte\_van\_parkinson (accessed May 30, 2023).
- [9] "Chlorpromazine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online." <https://go.drugbank.com/drugs/DB00477> (accessed Jun. 07, 2023).
- [10] "Methotrimeprazine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online." <https://go.drugbank.com/drugs/DB01403> (accessed Jun. 07, 2023).
- [11] S. J. Ferrando and S. J. Eisendrath, "Adverse Neuropsychiatric Effects of Dopamine Antagonist Medications Misdiagnosis in the Medical Setting," 1991.
- [12] J. Hindmarsh, S. Hindmarsh, M. Lee, and R. Telford, "The combination of levomepromazine (methotrimeprazine) and rotigotine enables the safe and effective management of refractory nausea and vomiting in a patient with idiopathic Parkinson's disease," Palliat Med, vol. 33, no. 1, pp. 109–113, Jan. 2019
- [13] "Droperidol: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online." <https://go.drugbank.com/drugs/DB00450> (accessed Jun. 07, 2023).

## OPMERKINGEN EXPERTPANEL

Binnen de organisatie Punt voor Parkinson is ruime ervaring met domperidon. Domperidon wordt ingezet tegen de misselijkheid bij apomorfine. Daarnaast schrijven neurologen domperidon soms voor bij misselijkheid of gastroparese.

## PICO

|                        |                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P(atient)              | Ziekte van Parkinson                                                                             |
| I(ntervention)         | Dopamine-antagonisten (chloorpromazine, domperidon, droperidol, levomepromazine, metoclopramide) |
| C(omparison / Control) | Placebo                                                                                          |
| O(utcome)              | Verergering van ziekte van Parkinson                                                             |

## Zoektermen:

### PUBMED:

((("parkinson disease"[MeSH Terms] OR "parkinsonian disorders"[MeSH Terms]) AND ("metoclopramid"[Title/Abstract] OR "domperidon"[Title/Abstract] OR "chlorpromazin"[Title/Abstract] OR "droperidol"[Title/Abstract] OR "levomepromazin"[Title/Abstract])) AND ((humans[Filter]) AND (dutch[Filter] OR english[Filter])))

**Filters:** Human, English, Dutch

### EMBASE:

('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'parkinsonism'/exp OR parkinsonism) AND ('domperidone' or 'metoclopramide' OR 'chlorpromazine' OR 'levomepromazine' OR 'droperidole')

Er zijn veel case reports, waarbij parkinsonisme ten gevolge van metoclopramidegebruik, beschreven worden. Deze zijn niet verder opgenomen in deze risicoanalyse.

## OVERIG- Voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldoen aan PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van dopamine-antagonisten op het ontstaan van de ziekte van Parkinson of bij patiënten die de ziekte van Parkinson hebben, beschreven. Er is onderscheid gemaakt tussen domperidon en de andere dopamine-antagonisten.

## Domperidon

| Bron | Resultaten/opmerkingen |
|------|------------------------|
|------|------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>U. Lertxundi, J. Peral, O. Mora, S. Domingo-Echaburu, M. J. Martínez-Bengoechea, and J. C. García-Moncó, "Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease," <i>Am J Health Syst Pharm</i>, vol. 65, no. 5, pp. 414–419, Mar. 2008,</p> <p><b>Systematische review</b></p> | <p><b>Materiaal en methode</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluatie van de literatuur van antidopaminerge therapieën, bij patiënten met de ziekte van Parkinson, die psychose, misselijkheid, braken en de hik hebben ontwikkeld.</li> </ul> <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Domperidon is effectief in kortdurende verlichting van de emetische bijwerkingen van antiparkinsonmedicatie. In 2 studies ervaarde geen van de patiënten misselijkheid en braken, in vergelijking met 56% en 70% van de patiënten in de placebogroep.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Domperidon is de gouden standaard voor de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten met de ziekte van Parkinson.</li> <li>Metoclopramide verergert de parkinsonsymptomen.</li> <li>Domperidon heeft als voordeel dat het de bloedhersenbarrière niet passeert.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Parkes JD. Domperidone and Parkinson's disease. <i>Clin Neuropharmacol</i> 1986;9:517-32.</p> <p><b>Review</b></p>                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dystonie komt veel vaker voor ten gevolge van metoclopramide dan ten gevolge van domperidon.</li> <li>Haase et al, die 31 mannen een hoge dosis domperidon (120 mg/dag) gaven gedurende 15 dagen, zagen geen veranderingen in de fijne motoriek (schrijven). In tegenstelling tot metoclopramide induceert domperidon dus geen parkinsonisme.</li> <li>In 12 studies, waarbij domperidon (10-120 mg/dag) gebruikt werd bij patiënten met de ziekte van Parkinson, was het effect in 10 studies (totaal 221 patiënten) positief: domperidon voorkwam of stopte de inductie van misselijkheid door dopaminerge parkinsonmiddelen, zonder dat er een toename van de parkinsonsymptomen werd waargenomen.</li> <li>In een studie met 20 parkinsonpatiënten werd een langzame toename van de parkinsonsymptomen gevonden bij 8 patiënten, waarbij de decarboxylaseremmers werden vervangen door domperidon. Echter, de berekende dosisequivalenten van levodopa waren in dit geval mogelijk incorrect.</li> <li>In een studie met 8 parkinsonpatiënten vertoonde: 1 patiënt een toename van de parkinsonsymptomen, 1 patiënt acathisie en 1 patiënt een 'persoonlijkheidsverandering'.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Domperidon heeft een unieke positie in de behandeling van de ziekte van Parkinson, als het enige beschikbare-, dopamineblokkerende-, anti-emetische geneesmiddel, dat de gewenste centrale effecten van antiparkinsonmiddelen die de dopaminereceptor stimuleren, niet tegengaat.</li> <li>Domperidon wordt gebruikt om de emetische effecten van dopaminerge antiparkinsonmiddelen te voorkomen of te behandelen.</li> <li>Domperidon bereikt slechts in lage concentraties de hersenen, waarschijnlijk omdat het de bloed-hersenbarrière niet passeert.</li> <li>Centrale bijwerkingen worden zelden gemeld bij therapeutische doseringen van domperidon, maar heel zelden kunnen extrapiramidale reacties, zoals acute dystonie, optreden.</li> </ul> |
| <p>Schoffer KL et al. Nonpharmacologic al treatment,</p>                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Resultaten</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. <i>Mov Disord</i> 2007;22:1543-9.</p> <p><b>Dubbelblinde crossoverstudie</b></p>                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>13 patiënten met de ziekte van Parkinson kregen in een dubbelblinde cross-overstudie gedurende 3 weken ofwel domperidon 10 mg 3 x per dag, ofwel fludrocortison 0,1 mg/dag voor de behandeling van orthostatische hypotensie.</li> <li>In geen van de patiënten trad verergering van parkinsonsymptomen op als een bijwerking van domperidon.</li> <li>De auteurs concluderen dat deze behandeling veilig is in parkinsonpatiënten.</li> </ul>                                      |
| <p>Morgante L et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. <i>Arch Gerontol Geriatr Suppl</i> 2004;9:291-6</p> <p><b>Open-label trial</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12 patiënten met de ziekte van Parkinson, die overstappen van een andere antiparkinsontherapie naar continue subcutane apomorfine infusie, werd 3 dagen voor een acute test met een apomorfine bolus domperidon 60 mg/dag als anti-emeticum gestart.</li> <li>Bij een patiënt die toch misselijkheid ontwikkelt, werd de domperidondosis verhoogt.</li> <li>De auteurs vermelden geen negatieve effecten van domperidon in deze patiëntengroep.</li> </ul> |

### Overige dopamine-antagonisten

| Bron                                                                                                                                                                                              | Resultaten/opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>J. D. Grimes, M. N. Hassan, and D. N. Preston, "Adverse neurologic effects of metoclopramide," <i>Can Med Assoc J</i>, vol. 126, pp. 23–25, Jan. 1982.</p> <p><b>Retrospectieve studie</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Een beschrijving van de ervaringen met het gebruik van metoclopramide bij 18 patiënten met de ziekte van Parkinson en andere bewegingsaandoeningen.</li> <li>Er werden 3 typen extrapiramidale aandoeningen waargenomen: acute dystonische reacties, parkinsonisme en tardieve dyskinesie.</li> <li>Acute dystonische reacties kwamen voor bij 4 patiënten die 20 tot 40 mg metoclopramide per dag gebruiken voor 1 tot 10 dagen.</li> <li>Dystonische verschijnselen verdwenen spontaan 12 tot 24 uur na stoppen van metoclopramide.</li> <li>Parkinsonisme kwam voor bij 12 van de 18 patiënten die 15 tot 40 mg metoclopramide per dag gebruikten voor 2 weken tot 4 jaar (gemiddeld 8,7 jaar). 10 van de 12 patiënten waren verkeerd gediagnostiseerd met klassieke ziekte van Parkinson en kregen levodopatherapie.</li> <li>Tardieve dyskinesie kwam voor bij 7 patiënten (van wie 5 ook parkinsonisme hadden) die 20 tot 40 mg metoclopramide per dag gebruikten voor een periode van 14 maanden tot 4 jaar. Bij 4 patiënten verdwenen de dyskinesieën binnen 3 weken na staken metoclopramide. Bij 3 patiënten hielden de dyskinesieën in het gezicht en tong aan 15 maanden na staken.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen van de auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme is het meest voorkomende neurologische probleem geassocieerd met metoclopramide gebruik.</li> <li>De auteurs ervoeren een misdiagnose van de klassieke ziekte van Parkinson als een bekend probleem. 10 van de 12 patiënten met parkinsonisme waren gediagnostiseerd met de ziekte van Parkinson</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                           | <p>en werden behandeld met levodopa, met minimaal therapeutisch effect. De auteurs bevelen aan om dopamine-blokkerende middelen te stoppen en de patiënt te monitoren voordat antiparkinsontherapie wordt gestart.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>J. Avorn, J. H. Gurwitz, R. L. Bohn, H. Mogun, M. Monane, and A. Walker, "Increased Incidence of Levodopa Therapy Following Metoclopramide Use," JAMA, vol. 274, no. 22, pp. 1780–1782, Dec. 1995</p> <p><b>Case-control study</b></p> | <p><b>Materiaal en methode</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Onderzoek naar de relatie tussen metoclopramidegebruik en het starten met antiparkinsonmiddelen. Patiënten (n = 3630) waren 65 jaar of ouder, 1253 patiënten waren gestart met levodopa-bevattende medicatie en 2377 patiënten waren gestart met anticholinerge-, antiparkinsonmedicatie.</li> </ul> <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patiënten die metoclopramide gebruikten hadden een 3 keer hoger risico op het starten met levodopa dan patiënten die geen metoclopramide gebruiken (OR = 3,09; CI = 2,25 – 4,26).</li> <li>Patiënten die een hoge dosis metoclopramide gebruikten liepen meer risico om levodopa te gebruiken dan bij een lagere dosis metoclopramide (<math>\leq 10</math> mg per dag: OR = 1,19; CI = 0,50 – 2,81; <math>&gt; 10</math> – 20 mg per dag: OR = 3,33; CI = 1,98 – 5,58; <math>\geq 20</math> mg per dag: OR = 5,25; CI = 1,16 – 8,50).</li> <li>De start van anticholinergica voor de behandeling van geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme kwam vaker voor bij de anticholinergica groep (OR = 1,59; CI = 1,15 – 2,18).</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs concluderen dat bij metoclopramidegebruikers vaker werd gestart met antiparkinsonmiddelen, doordat men ten onrechte de geneesmiddel-geïnduceerde parkinsonsymptomen als idiopathische ziekte van Parkinson interpreteerde.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doseringen komen overeen met gebruikelijke doseringen.</li> <li>Er is een relatie in het gebruik van metoclopramide en het gebruik van antiparkinsonmedicatie.</li> </ul> |
| <p>K. D. Sethi, B. Patel, and K. J. Meador, "Metoclopramide-induced parkinsonism," South Med J, vol. 82, no. 12, pp. 1581–1582, 1989</p> <p><b>Case-reports</b></p>                                                                       | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In dit artikel worden 6 gevallen van parkinsonisme beschreven ten gevolge van chronisch gebruik van metoclopramide. De parkinsonsymptomen begonnen na 2 tot 9 maanden metoclopramidegebruik en verdwenen geheel bij een patiënt met een normale nierfunctie en gedeeltelijk bij de andere 5 patiënten met chronisch nierfunctiestoornis</li> <li>Een 69-jarige vrouw met nierfunctiestoornis, die 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg na 2 maanden moeite met lopen en in de 3e maand werd ze bedlegerig, haar spraak werd monotoon en laag van volume, ze had een maskerachtig gelaat en een tremor in rust in beide armen die verdween bij 3 ref. 8, vervolg bewegen. Rigiditeit was aanwezig in alle extremiteiten. De glabellareflexetest was positief. De patiënt had een voorover gebogen houding met instabiliteit en was niet in staat om te lopen. Er werd gestopt met de metoclopramide en 9 dagen later was de tremor in rust en de houdingsinstabiliteit niet meer aanwezig. De vrouw kon een paar stappen zonder hulp lopen. 2 maanden na stoppen waren het lopen, de gelaatsuitdrukking en het spreken duidelijk verbeterd. Er was nog minimale rigiditeit aanwezig, hoofdzakelijk in de linkerarm.</li> <li>Een 63-jarige man met nierfunctiestoornis, die gedurende 3 maanden 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg last van tremor in rust, kwijlen en rigiditeit. 2 maanden na stoppen met</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>metoclopramide was er duidelijke verbetering, wel had de patiënt een korte periode last van dyskinesie van mond en gezicht. Een 65-jarige vrouw met een nierfunctiestoornis, die gedurende 4 maanden 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg last van tremor in rust, een wezenloos gelaat en rigiditeit. 2 dagen na stoppen met metoclopramide was de tremor duidelijk verbeterd, maar is de patiënte overleden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een 24-jarige vrouw met een nierfunctiestoornis, die gedurende 9 maanden 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg last van traagheid, tremor in rust en moeilijkheden met lopen. Na stoppen met metoclopramide was er duidelijke verbetering na 3 maanden.</li> <li>• Een 45-jarige vrouw met een normale nierfunctie, die gedurende 7 maanden 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg last van tremor in rust, rigiditeit en bradykinesie. Na stoppen met metoclopramide was zij na 3 maanden geheel hersteld.</li> <li>• Een 67-jarige vrouw met een nierfunctiestoornis, die gedurende 6 maanden 40 mg metoclopramide per dag gebruikte, kreeg last van tremor in rust en moeilijkheden met lopen. Na stoppen met metoclopramide was er verbetering, maar de dyskinesie van mond en gezicht was na 1 maand nog aanwezig</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De auteurs adviseren bij chronisch nierfunctiestoornis de dosering van metoclopramide met 50% tot 60% te verlagen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Nederland is het gebruikelijk om de dosering van metoclopramide aan te passen aan de hand van de nierfunctie.</li> <li>• Bij een verminderde nierfunctie bij volwassenen met een creatinineklaring 10-50 ml/min: 50% van de standaarddosering en met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: 25% van de standaarddosering.</li> </ul> |
| <p>L. Ganzini, D. E. Casey, W. F. Hoffman, and A. L. McCall, "The Prevalence of Metoclopramide-Induced Tardive Dyskinesia and Acute Extrapyrimalidal Movement Disorders," Arch Intern Med, vol. 153, no. 12, pp. 1469–1475, Jun. 1993</p> <p><b>Abstract</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 51 patiënten die metoclopramide gebruikten werden vergeleken met een controle groep van 51 mensen die geen metoclopramide gebruikten.</li> <li>• Patiënten gebruikten meer dan 20 mg per dag metoclopramide voor meer dan 3 maanden. De gemiddelde dosering metoclopramide was 31 mg per dag. De gemiddelde duur van de metoclopramidetherapie was 2,6 jaar.</li> </ul> <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tardieve dyskinesie kwam vaker voor bij metoclopramidegebruikers dan bij niet-metoclopramidegebruikers (29% versus 17,6%; RR = 1,67; CI = 0,93 – 2,97).</li> <li>• Geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme kwam vaker voor bij metoclopramidegebruikers dan bij niet-metoclopramidegebruikers (31% versus 7,8%; RR = 4,0; CI = 1,5 – 10,5)</li> <li>• Acathisielachten waren significant verhoogd in de metoclopramidegroep in vergelijking met de controlegroep, hoewel de prevalentie van acathisie laag was. Er was geen statistisch significant verschil.</li> <li>• Bij de patiënten die metoclopramide gebruikten: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Traden ernstige vormen van tardieve dyskinesie op.</li> <li>-Kwam er meer en ernstiger geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme voor.</li> <li>-Kwamen bedlegerigheid en subjectieve acathisie vaker voor.</li> <li>-Was het gebruik van benzodiazepinen hoger.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs concluderen dat het gebruik van metoclopramide samenhangt met toegenomen prevalentie van ernst van geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme en toegenomen ernst van verschillende extrapiramidale bewegingsstoornissen.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b><br/>Patiënten met de ziekte van Parkinson waren uitgesloten van deelname.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>R. P. Munhoz, D. Bertucci Filho, and H. A. G. Teive, "Not all drug-induced parkinsonism are the same: the effect of drug class on motor phenotype," <i>Neurol Sci</i>, vol. 38, no. 2, pp. 319–324, Feb. 2017</p> <p><b>Prospectieve studie</b></p>                                                                                                | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Een prospectieve studie in een groot tertiaire kliniek, gespecialiseerd in patiënten met parkinsonisme naar reversibele geneesmiddel-geïnduceerd parkinsonisme (DIP) gerelateerd aan geneesmiddelen uit een bepaalde klasse.</li> <li>De eerste symptomen moesten ontstaan tijdens de therapie en mochten niet aanwezig zijn bij een therapie met bovengenoemde middelen. Ook moesten, 6 maanden na staken van het middel, de verschijnselen verdwenen zijn.</li> <li>Van de 2677 patiënten met parkinsonisme kregen 264 patiënten de diagnose DIP, hiervan werden 157 cases opgenomen in het onderzoek.</li> <li>Haloperidol, levomepromazine en chloorpromazine waren de meest voorkomende geneesmiddelen in de groep klassieke neuroleptica.</li> <li>Klassieke neuroleptica waren geassocieerd met ernstigere bradykinesie, rigiditeit, ataxie, totale motorische scores en ziektestadium met een hogere frequentie van rigid-akinetisch parkinsonisme.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>De auteurs concludeerden dat het DIP-profiel per geneesmiddel significant verschilt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>J. Hindmarsh, S. Hindmarsh, M. Lee, and R. Telford, "The combination of levomepromazine (methotrimeprazine) and rotigotine enables the safe and effective management of refractory nausea and vomiting in a patient with idiopathic Parkinson's disease," <i>Palliat Med</i>, vol. 33, no. 1, pp. 109–113, Jan. 2019</p> <p><b>Case report</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Een 65-jarige vrouw met de ziekte van Parkinson presenteerde zich met een lokaal gevorderde bekkenmaligniteit. De vrouw werd gediagnostiseerd met hooggradig sereus carcinoom met darm obstructie.</li> <li>De patiënten werden omgezet van levodopa 125 mg naar transdermaal rotigotine 4 mg/24 uur.</li> <li>Behandeling van misselijkheid en braken waren onvoldoende met hyoscine hydrobromide, cyclizine en ondansetron. Ook subcutaan octreotide en dexamethason waren geprobeerd, waarbij de frequentie en het volume van het braken afnam, maar de misselijkheid bleef. Vervolgens werd levomepromazine gegeven in een dosering van 6.25 mg subcutaan zo nodig, maximaal 4 x per dag, dit was effectief.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs geven aan dat levomepromazine nuttig kan zijn in de palliatieve setting, omdat dit naast haloperidol beschikbaar is in een parenterale toedieningsvorm.</li> <li>De auteurs stellen dat de combinatie van rotigotine en levomepromazine veilig en effectief kan zijn bij refractaire misselijkheid en braken in de palliatieve fase bij patiënten met de ziekte van Parkinson.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In Nederland kan levomepromazine bij palliatieve sedatie gebruikt worden.</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

## RICHTLIJNEN

| Bron                                                             | Resultaten/opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Multidisciplinaire richtlijn<br>Ziekte van Parkinson 2020<br>[8] | <p><b>Uitgangspunt voor goed (medisch of paramedisch) handelen bij constipatie:</b><br/>Start domperidon ter bevordering gastro-intestinale motiliteit.</p> <p><b>Behandeling van klinisch relevante OH:</b><br/>Voorschrijven van perifere dopamineantagonist, zoals domperidon, 30-60 mg/dag.</p> <p><b>Medische symptoombehandeling in de stervensfase bij de ziekte van Parkinson</b></p> <p><b>Overwegingen</b><br/><i>Misselijkheid en braken</i><br/>Bij misselijkheid door dopaminerge medicatie kan inname met voeding de misselijkheid laten afnemen (absorptie dopaminerge medicatie kan hierdoor wel verminderen). Vele anti-emetica, zoals metoclopramide en cinnarizine, hebben een antagonistische werking op de dopamine receptoren. Hierdoor is de kans groot dat de symptomen/klachten, bij de ziekte van Parkinson, verergeren. Domperidon heeft deze antagonistische werking minder en heeft een positief effect op de maagontlediging. Bij voorschrijven van domperidon dient rekening te worden gehouden met QTc verlenging.</p> <p>Misselijkheid: vermijd anti-emetica als metoclopramide, haldol en droperidol. Kies voor domperidon (3 x per dag 10 mg) of ondansetron.</p> |

## SPC

| Bron                                                                                                                               | Resultaten/opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Domperidon Accord<br>10 mg, tabletten[21]<br>31-05-2023                                                                        | <p><b>Sectie 4.8 Bijwerkingen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verergering van "Restless leg" syndroom bij patiënten met de ziekte van Parkinson: niet bekend.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| SPC dehydrobenzperidol<br>IM oplossing voor<br>intramusculaire injectie 2,5<br>mg/ml, oplossing voor<br>injectie[22]<br>31-05-2023 | <p><b>Sectie 4.3 Contra-indicaties</b><br/>Droperidol is gecontra-indiceerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson.</p> <p><b>Sectie 4.8 Bijwerkingen</b><br/>Zenuwstelselaandoeningen, niet bekend: ziekte van Parkinson.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| SPC Nozinan<br>(LevomEPROMAZINE),<br>tabletten 25 mg[23]<br>31-05-2023                                                             | <p><b>Sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/><u>Zenuwstelselaandoeningen</u><br/>Bij patiënten met parkinsonisme kunnen de symptomen verergeren.</p> <p><b>Sectie 4.8 Bijwerkingen</b><br/><u>Zenuwstelselaandoeningen</u><br/>Soms: parkinsonachtige verschijnselen (bij hoge doseringen)</p> <p><i>Bewegingsstoornissen</i><br/>In het begin van de behandeling en/of bij het verhogen van de dosis kunnen extrapiramidale stoornissen, zoals parkinsonachtige verschijnselen (hypokinetisch of hypokinetisch-rigide syndroom) en acathisie optreden.</p> |
| SPC Metoclopramide HCl<br>Aurobindo 10 mg,<br>tabletten[24]<br>31-05-2023                                                          | <p><b>Sectie 4.3 Contra-indicaties</b><br/>Ziekte van Parkinson</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>Sectie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/>Symptomen van de ziekte van Parkinson kunnen door metoclopramide ook worden versterkt.</p> <p><b>Sectie 4.8 Bijwerkingen</b><br/><i>Zenuwstelselaandoeningen</i>, vaak: parkinsonachtige verschijnselen.</p> <p>De volgende reacties, soms geassocieerd, treden frequenter op wanneer hoge doses worden gebruikt: parkinsonsyndroom</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                            | <b>Contra-indicatie</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| Beslissing metoclopramide, levomepromazine, droperidol en chloorpromazine. | Ja                      | Ja           | 27-10-2023   |
| Beslissing domperidon                                                      | Nee                     | Nee          | 27-10-2023   |