

Niet-medicamenteuze oorzaken zoals de ziekte van Parkinson, essentiële tremor en hyperthyreoïdie moeten eerst worden uitgesloten.

Tremor kan optreden als ongewenst effect van:

- SSRI's en tricyclische antidepressiva,
- lithium,
- sommige anti-epileptica (vooral valproaat),
- bronchodilatoren,
- amiodaron,
- immunosuppressiva.

Zie ook het artikel “Tremor van medicamenteuze oorsprong” in Folia januari 2018.

De behandeling bestaat uit het verlagen van de dosis van de uitlokkende medicatie of het overschakelen naar andere medicatie. Indien het noodzakelijk is om de uitlokkende medicatie verder te geven, dienen de risico's en baten te worden besproken met de patiënt. Indien de medicatie verder wordt gegeven, kan medicatie die voor essentiële tremor wordt gegeven, een gunstig effect hebben (bv. propranolol).

Myoclonieën, spasticiteit en tremor bij het serotoninesyndroom

Zie ook Folia mei 2016, Repertorium Inl.6.2.4. en de Auditorium module “Goed gebruik van geneesmiddelen bij ouderen”.

Het serotoninesyndroom ontstaat door een *verhoogde serotonine-activiteit* in het centraal zenuwstelsel. Het kan ernstig zijn, maar mildere vormen komen ook voor. De verschijningsvorm kan erg divers zijn. Typische symptomen zijn psychische stoornissen (agitatie, verwardheid, hypomanie), autonome stoornissen (lage of hoge bloeddruk, snelle hartslag, rillingen, koorts, zweten, mydriasis), bewegingsstoornissen (hyperreflexie, myoclonus, tremor, spasticiteit, ataxie, acathisie) en maag-darmstoornissen (misselijkheid, diarree).

De gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en spasticiteit of rigiditeit overlappen met het maligne antipsychoticasyndroom: het serotoninesyndroom begint echter hyperacuut, veeleer binnen uren dan dagen, en de tekenen van centrale hyperexcitabiliteit zijn meer uitgesproken.

Het serotoninesyndroom wordt meestal veroorzaakt door het combineren van verschillende serotonerge geneesmiddelen (MAO-inhibitoren, SSRI's, TCA's, trazodon, sint-janskruid), lithiumzouten, antiparkinsonmiddelen (selegiline, rasagiline), narcotische pijnstillers (tramadol, pethidine, hydromorfon) en dextrometorfan.

Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan als men een ander serotonerg geneesmiddel te snel start na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel². Het is belangrijk om het geneesmiddelvrij interval dat geadviseerd wordt te respecteren. Zeker voor de geneesmiddelen met een langere halfwaardetijd (b.v. fluoxetine) moet de wash-out periode lang genoeg zijn. In zeldzame gevallen wordt het serotoninesyndroom veroorzaakt door overdosering van één serotonerg middel. Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet de verantwoordelijke medicatie onmiddellijk gestopt worden. Meestal verdwijnen de symptomen binnen de 24 à 48 uur. Bij ernstige symptomen is opname met intensieve ondersteunende zorg noodzakelijk.

Parkinsonisme-hyperpyrexie

Parkinsonisme-hyperpyrexie, ook gekend als akinetische crisis, is een *zeldzame maar potentieel fatale complicatie van de ziekte van Parkinson*: verergering van de verschijnselen van de ziekte van Parkinson, hyperpyrexie, autonome instabiliteit en een verhoogd creatinekinase. Dit wordt meestal gezien wanneer de antiparkinson-medicatie abrupt werd verminderd of gestopt. Het kan ook worden uitgelokt door een infectie of een metabole stoornis.

De verschijnselen van Parkinsonisme-hyperpyrexie overlappen met deze van het maligne antipsychoticasyndroom (zie verder). De behandeling bestaat erin om de antiparkinson-medicatie te herstarten, dikwijls via een duodenale sonde (Duodopa®) vanwege de mogelijk aanwezige dysfagie bij een ernstige crisis. Apomorfine in intermitterende injecties of als continu infuus kan nodig zijn bij matig-ernstige gevallen.

Acute dystonie

Dystonie kenmerkt zich door *onwillekeurige aanhoudende samentrekking van een spier of spiergroepen, waarbij draaiende, wringende bewegingen kunnen ontstaan of abnormale pijnlijke houdingen van één of meer lichaamsdelen.*

Acute dystonie ontstaat meestal bij jongere patiënten kort na de inname van een dopaminereceptorantagonist, bv. als antiemeticum (zoals metoclopramide) of een antipsychoticum.

Acute laryngeale dystonie geeft ademhalingsproblemen die levensbedreigend kunnen zijn en dringende medische zorg behoeven.

Het is belangrijk om de uitlokkende medicatie in de toekomst te vermijden wegens het risico op een nieuwe dystonische reactie.

De volgende acute dystonische verschijnselen kunnen zich voordoen³.

- **Buccolinguale crisis:** trismus, risus sardonius, dysarthrie, dysfagie, grimassen, protrusie van de tong.
- **Oculogyre crisis:** spasme van de extraoculaire spieren met meest frequent een opwaartse blik
- **Torticollis:** Abnormale asymmetrische hoofd- of nekhouding
- **Tortipelvische crisis:** abnormale contractie van de buikspieren, heup en pelvische spieren
- **Opisthotonie:** karakteristieke gebogen houding met krommen van de nek
- **Laryngeale dystonie:** dysfonie, stridor
- **Pseudomacroglossie:** patiënt beschrijft het gevoel van zwellen en protrusie van de tong

Als behandeling van acute dystonie wordt de uitlokkende medicatie gestopt en IV of IM een anticholinergicum toegediend. In België zijn op dit ogenblik (2020) geen inspuitsbare anticholinergica met centrale werking meer beschikbaar, zodat verwijzing naar een spoedopname vereist is (waar geïmporteerde injecteerbare anticholinergica beschikbaar zijn). Naast de geïnjekteerde medicatie, wordt kortdurend een oraal anticholinergicum toegevoegd.

Rigiditeit en hypertonie bij het maligne antipsychoticasyndroom

Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neuroleptisch syndroom genoemd) is een *potentieel levensbedreigende reactie op (de eventuele combinatie van) klassieke en atypische antipsychotica en andere dopaminereceptorantagonisten, zoals tetrabenazine en anti-emetica (bv. metoclopramide) en lithium.* Het syndroom wordt ook beschreven bij plots stoppen van levodopa, dopamine-agonisten en COMT-inhibitoren (zie Repertorium Inl. 6.2.5)

Diagnostische criteria omvatten:

- de inname van een dopamine antagonist of het stopzetten van een dopamine agonist in de laatste 72 uren
- hyperthermie (>38° op tenminste twee tijdstippen)
- rigiditeit, hypertonie
- gewijzigde mentale status
- verhoogde creatinekinase
- autonome instabiliteit
- geen argumenten voor alternatieve oorzaken.

Wanneer het maligne antipsychoticasyndroom wordt vermoed is acute hospitalisatie noodzakelijk.

Naast een verhoogd creatinekinase, vindt men gewoonlijk ook leukocytose, elektrolytafwijkingen, nierinsufficiëntie, gestoorde lever- en stollingstesten.

Andere diagnoses, waaronder het serotoninesyndroom, moeten uitgesloten worden. Het serotoninesyndroom treedt meer acuut op dan het maligne antipsychoticasyndroom. Er is enerzijds meer rigiditeit in het maligne antipsychoticasyndroom, terwijl anderzijds myoclonus, hyperreflexie met clonus en mydriasis frequenter zijn bij het serotoninesyndroom.

De behandeling bestaat uit het onmiddellijk stoppen van de uitlokkende medicatie en ondersteunende therapie (eventueel op intensieve zorgen); het geven van dopaminerge medicatie of subcutane toediening van apomorfine wordt ook gebruikt. Ook benzodiazepines worden toegediend om de rhabdomyolyse te beperken en de rigiditeit te verbeteren.

De meeste episodes lossen op binnen 2 weken. Vermelde mortaliteit varieert tussen 10 à 20 procent⁵.

2. Subacute bewegingsstoornissen

Subacute bewegingsstoornissen ontstaan dagen of weken na de inname van medicatie.

Acathisie en tremor bij inname van valproïnezuur/valproaat

Dit zijn meestal acute bewegingsstoornissen (zie hoger) maar ze kunnen soms subacuut zijn.

Tremor, rigiditeit en bradykinesie bij Parkinsonisme

Door medicatie veroorzaakt parkinsonisme wordt typisch *gekenmerkt door bradykinesie* (trage bewegingen), *rigiditeit en posturale instabiliteit*. Stoppen van de medicatie leidt gewoonlijk tot volledig herstel.

Verschillende geneesmiddelen kunnen parkinsonisme uitlokken:

- dopaminereceptorantagonisten (bv. antipsychotica),
- flunarizine, cinnarizine,
- anti-epileptica (bv. fenytoïne, valproaat, levetiracetam),
- antidepressiva (bv. SSRI's, MAO-inhibitoren),
- lithium,
- bepaalde cytostatica en immunosuppressiva.

In tegenstelling tot de ziekte van Parkinson vertoont medicatie-geïnduceerd parkinsonisme een symmetrisch akinetisch-rigide syndroom, dat zich ontwikkelt over het verloop van dagen, weken tot maanden na inname van de medicatie. Er is weinig effect van klassieke antiparkinsonmiddelen zoals levodopa, dopamine-agonisten, en anticholinerge medicatie. Ook toxische stoffen kunnen parkinsonisme veroorzaken, onder andere 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), organofosfaten (pesticiden), mangaan, methanol, cyanide, koolstofmonoxide en koolstofdioxide. In tegenstelling tot medicatie gaat het bij toxische stoffen dikwijls om een irreversibele aantasting van de basale ganglia.

Levodopa-geïnduceerde dyskinesie

Levodopa-geïnduceerde dyskinesie is een frequente oorzaak van dyskinesie (onwillekeurige bewegingen) bij personen met de ziekte van Parkinson. Risicofactoren om dyskinesie te ontwikkelen zijn het ontstaan van de ziekte van Parkinson op jonge leeftijd, hoge doses levodopa, een laag lichaamsgewicht en uitgesproken symptomen op de UPDRS-schaal (internationaal gebruikte lijst om de symptomen van de ziekte van Parkinson in te schalen).

Afhankelijk van de ernst van de dyskinesie, kan de dosis levodopa worden verlaagd met behoud van werkzaamheid. Er moet worden opgemerkt dat milde dyskinesie meestal niet stoort voor het individu en niet interfereert met het functioneren, en daarom is een verandering in de dosis levodopa niet altijd vereist. Amantadine kan ook worden gebruikt (niet meer beschikbaar in België).

3. Tardieve bewegingsstoornissen

Tardieve bewegingsstoornissen treden op na maanden tot jaren gebruik.

Het betreft hier **tardieve dyskinesieën** (typisch orobuccolinguaal), **stereotypieën**, **dystonie** (focaal, segmentaal of generaliseerd), **myoclonus**, **tremor** en **tics**. Ook tardief parkinsonisme kan voorkomen. **Dervingsdyskinesie** kan optreden bij het abrupt stoppen van langdurig gebruikte antipsychotica. In dit geval verdwijnen de dyskinesieën bij het terug innemen van de medicatie. De dosis kan dan geleidelijk worden opgebouwd.

Tardieve medicatie-geïnduceerde bewegingsstoornissen treden op hetzij tijdens de behandeling, hetzij binnen enkele weken na het stoppen van de medicatie. Ze ontstaan in de meeste gevallen pas na een blootstelling van minstens 3 maanden aan de verantwoordelijke medicatie, maar bij 60-plussers soms al na 1 maand.

De meest betrokken geneesmiddelen zijn:

- klassieke of atypische antipsychotica,

- anti-emetica (metoclopramide),
- cinnarizine en flunarizine.

Tremor bij valproaatname is meestal een acute bewegingsstoornis(zie hoger) maar kan ook tardief voorkomen.

De behandeling van tardieve bewegingsstoornissen bestaat gewoonlijk uit het stoppen van de verantwoordelijke medicatie. Clonazepam is effectief gebleken, vooral voor myoclonus. Vroeger werden anticholinergica voorgesteld om medicatie- geïnduceerde bewegingsstoornissen te voorkomen of de ernst ervan te verminderen, maar hiervoor bestaat geen wetenschappelijk bewijs. Het terug opstarten van de uitlokkende medicatie of overschakelen op een atypisch antipsychoticum is soms noodzakelijk.

Bronnen

- 1 Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. Australian Prescriber 2019;42:56-61. Bron: www.nps.org.au/australian-prescriber
- 2 Lewis K, O'Day C Dystonic reactions. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466/> (geraadpleegd op 14/09/2020)
- 3 Patel J, Marwaha R. Akathisia. [Updated 2020 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519543/> (geraadpleegd op 14/09/2020)
- 4 Wijdicks EFM Neuroleptic malignant syndrom. UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrom> (geraadpleegd op 12/08/2020)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.