

Bewegingsstoornissen

Inleiding

Bij het ontstaan van bewegingsstoornissen door geneesmiddelen spelen dopamine en acetylcholine een belangrijke rol. Normaliter wordt, door binding van dopamine aan de dopaminereceptoren, de overmatige afgifte onderdrukt van acetylcholine in het striatum, een van de schakelstations van het extrapyramidale systeem. Door de blokkade van de dopamine-2-receptoren neemt de afgifte van acetylcholine dan ook toe. Dit zou geassocieerd zijn met het optreden van bewegingsstoornissen[1]. De naam extrapyramidale stoornis omvat niet alle motorische stoornissen die door geneesmiddelen kunnen worden veroorzaakt. Om die reden wordt hier gesproken over bewegingsstoornissen.

Geneesmiddelen

Vrijwel alle antipsychotica kunnen motorische stoornissen als bijwerking geven. Atypische antipsychotica hebben antagonistische effecten op zowel de D2-receptoren als op de serotoninereceptoren. Via een aantal stappen zorgt de blokkade van de serotoninereceptoren voor een toename van dopamine, waardoor de afgifte van acetylcholine wordt geremd. Deze groep antipsychotica geeft daardoor minder bewegingsstoornissen dan de klassieke antipsychotica[1]. Ook andere middelen met sterk anticholinerge effecten geven deze bijwerkingen minder vaak[2]. Clozapine geeft vrijwel geen bewegingsstoornissen en kan zelfs worden gebruikt bij patiënten met de ziekte van Parkinson[3].

Een andere dopamine-2-antagonist is het anti-emeticum metoclopramide. Hoewel deze tamelijk hydrofiele stof de bloedhersensbarrière nauwelijks kan passeren, zijn toch meerdere gevallen van bewegingsstoornissen beschreven[3].

Cinnarizine en flunarizine zijn, na de antipsychotica, de meest frequente veroorzakers van motorische stoornissen. Deze stoffen zouden de activiteit van de dopaminerge neuronen in het striatum verminderen[3,4].

Antidepressiva, in het bijzonder de SSRI's, kunnen ook extrapyramidale bijwerkingen geven. De tricyclische middelen geven minder kans hierop, waarschijnlijk door hun anticholinerge activiteit[3].

Van de anti-epileptica zijn carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur bekende veroorzakers van bewegingsstoornissen[3,5].

Andere geneesmiddelen waarvan beschreven is dat ze motorische bijwerkingen kunnen geven, zijn: NSAID's en andere analgetica, cardiovasculaire medicijnen (onder andere amiodaron, diltiazem, nifedipine en methyldopa), antivirale middelen (bijvoorbeeld acyclovir)[5], ranitidine en cisapride.

Beschrijving bijwerkingen

De beschreven bijwerkingen kunnen apart, na elkaar of tegelijkertijd voorkomen[2].

1. Acute dystonieën

Dystonieën zijn langzame contracties van spiergroepen, die uitmonden in spierkrampen, in een aanhoudende, abnormale dwangstand. Als de spier ontspant, treden onverwachte, grove bewegingen op[2,3].

Deze spierkrampenvaak zijn vaak asymmetrisch, vooral in hoofd en nek, resulterend in scheefstand van het hoofd (torticollis, retrocollis), dysartrie,

slikmoeilijkheden, kaakklem (trismus) en dwangstand van de ogen (oculogyre crisis). Minder vaak zijn spieren van de romp of extremiteiten aangedaan (scoliosis, lordosis, opisthotonus)[2]. Dystonieën zien er vaak dramatisch uit en kunnen foutief geïnterpreteerd worden als hysterisch gedrag of als een tetanie[6]. Korte spiercontracties kunnen leiden tot myoclonische bewegingen (myclonische dystonie)[7].

Dystonieën zijn beschreven als bijwerking van antipsychotica, zoals de fenothiazines (onder andere chloorpromazine) en de butyrofenonen (onder andere haloperidol), maar ook bij metoclopramide, tricyclische antidepressiva, fenytoïne, carbamazepine en hoge doses propranolol[6].

Incidentie: de incidentie varieert sterk, afhankelijk van het soort geneesmiddel dat wordt voorgeschreven[2,5,6]. In principe is het zo, dat als de dosis van het geneesmiddel maar snel genoeg wordt opgehoogd, elke patiënt last krijgt van acute dystonieën. Het treedt relatief vaak op en komt vooral voor bij kinderen en jong volwassenen[6]. Boven de 40 jaar komen acute dystonieën zelden voor. Risicofactoren zijn elektrolytstoornissen bij dehydratie en hypoparathyreoïdie.

Latentietijd: acute dystonieën treden meestal binnen enkele dagen na de start van de behandeling of na een dosisverhoging op[2,5]. De dosisverhoging en niet zozeer de absolute dosis werken acute dystonieën in de hand.

Differentiële diagnostiek: dystonieën bij tetanus, meningitis, epilepsie, CVA en katatonie[2].

2. Acute dyskinesie

Dyskinesieën bestaan uit intermitterende spiertrekkingen en kortdurende abnormale standen van de spieren van de ogen, het gelaat, de nek en de hals. De bewegingen zijn onvrijwillig, repetitief en doelloos. De dyskinesieën verergeren bij stress, verminderen door sedatie en zijn afwezig tijdens de slaap. Patiënten kunnen de bewegingen actief onderdrukken, maar meestal slechts gedurende korte tijd[2,3,5].

Deze bewegingsstoornis wordt het meest gezien tijdens de behandeling met klassieke antipsychotica of hoge doseringen anti-emetica[7]. Net als bij de acute dystonieën kan een snelle dosisverhoging deze bewegingsstoornis in de hand werken.

Incidentie: de incidentiecijfers lopen erg uiteen. Acute dyskinesieën komen aanzienlijk vaker voor bij kinderen en jongvolwassenen. Jongere patiënten hebben vaker last van ernstige dyskinesieën van de romp en de extremiteiten[7].

Latentietijd: Acute dyskinesieën kunnen binnen uren tot enkele dagen na start van een behandeling met klassieke antipsychotica of hoge doseringen anti-emetica optreden[7].

Differentiële diagnostiek: dyskinesieën van andere oorsprong (stereotypieën, seniele dyskinesieën, chorea van Huntington) en een aantal organische syndromen (M.Wilson, intoxicaties met zware metalen, L-DOPA of amfetaminen)[2].

3. Tardieve dyskinesie

Tardieve dyskinesie is een iatrogene bewegingsstoornis ten gevolge van langdurige therapie met dopaminereceptor antagonist. Tardief betekent "laat optredend", waarmee het onderscheid tussen acute en tardieve dyskinesieën is gemaakt. Dyskinesieën bestaan uit intermitterende of aanhoudende spierspasmen

en abnormale standen van ogen, gezicht, nek en hals[7]. De bewegingen zijn onvrijwillig, repetitief en doelloos.

De orofaciale dyskinesieën zijn het meest bekend en treden vaak als eerste symptomen van een tardieve dyskinesie op: voortdurend draaiende bewegingen van de tong, het uitsteken van de tong, het uitstulpen van de tong in de wang (bonbonwang), smakbewegingen en kauwbewegingen van de kaken. Later breidt het beeld zich meestal uit met chorea's (onregelmatige, trekkende, ongecontroleerde bewegingen van de extremiteiten), tics en dystonieën. De dyskinesieën verergeren bij stress, verminderen door sedatie en zijn afwezig tijdens de slaap. Patiënten kunnen de bewegingen actief onderdrukken, maar meestal slechts gedurende korte tijd[2,3,5].

Het beeld wordt gezien als een gevolg van de upregulatie van de dopaminereceptoren en treedt vooral op na langdurige behandeling met dopamine-antagonisten[6].

Incidentie: De cumulatieve incidentie ligt op 18,5% na vier jaar en 40% na acht jaar behandeling met klassieke antipsychotica[7]. Risicofactoren die uit diverse onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn onder andere: behandelingsduur bij ouderen, alcoholgebruik, hogere leeftijd, organische cerebrale aandoeningen, stemmingsstoornissen en diabetes mellitus[2,5,7].

Latentietijd: Hoewel er een relatie bestaat tussen het gebruik van D2-antagonisten en het optreden van tardieve dyskinesie, blijft het onduidelijk in welke mate de duur van de behandeling, de dosis en het gebruikte medicijn een rol spelen[5]. Bij chronische behandeling treden de eerste symptomen meestal pas na jaren op[2]. Hoge doseringen van bijna alle klassieke antipsychotica kunnen echter ook al na 3-6 maanden een tardieve dyskinesie induceren[7].

Differentiële diagnostiek: Deze is uitgebreid en omvat onder andere een groot aantal choreoathetotische syndromen van andere oorsprong (stereotypieën, seniele dyskinesieën, chorea van Huntington) en een aantal organische syndromen (M.Wilson, intoxicaties met zware metalen, L-DOPA of amfetaminen)[2].

4. Drug-induced parkinsonisme

Drug-induced parkinsonisme is waarschijnlijk de meest voorkomende bewegingsstoornis ten gevolge van medicatie. Het beeld kenmerkt zich door de trias hypokinesie, rigiditeit en rusttremor. Drug-induced parkinsonisme en de ziekte van Parkinson zijn niet altijd eenvoudig te onderscheiden op basis van de symptomen. Bij drug-induced parkinsonisme staat de hypokinesie op de voorgrond. Hypertonie en tremor treden minder vaak tot nauwelijks op[3], maar kunnen in die mate aanwezig zijn, dat onderscheid met M.Parkinson op klinische gronden niet te maken is.

Het beeld kan zich verder ontwikkelen tot mutisme en katatonie. Hoewel het niet vaak optreedt, is speekselvloed een onaangename bijwerking[2].

Als oorzaken zijn de D2-receptor antagonisten het meest bekend, naast de fenothiazines, methyldopa, lithium, flunarizine en cinnarizine, metoclopramide, de tricyclische antidepressiva en mogelijk ook amlodipine, diltiazem, galantamine en rivastigmine[6,8].

Incidentie: deze ligt tussen 15 en 50%[2]. De dosis en mogelijk ook de behandelduur spelen hierbij een rol[8].

Latentietijd: Drug-induced parkinsonisme ontstaat meestal binnen een maand na start van de behandeling[3,5]. Omdat parkinsonisme sterk dosisafhankelijk is, kan bij hoge doses het beeld zich binnen een dag volledig ontwikkelen[2]. Vrouwen en patiënten boven 40 jaar hebben een grotere kans om parkinsonisme te ontwikkelen[3]. Het kan voorkomen dat bij oudere patiënten de klachten na staken niet meer verdwijnen. In een dergelijk geval kan er sprake zijn van een tot dan toe subklinisch aanwezige M.Parkinson, die symptomatisch is geworden[2,8].

Differentiële diagnostiek: M.Parkinson, postencefalitisch parkinsonisme, multi-systeematrofie, progressive supranuclear palsy. Ook apathie en familiale of seniele tremor kunnen op parkinsonisme lijken[2].

5. Tremor

Tremor is een ritmische, onvrijwillige, trillende beweging van een lichaamsdeel. Rusttremor is een tremor die optreedt in de onwillekeurig bestuurde spieren en bijvoorbeeld voorkomt bij M.Parkinson. Actietremor treedt daarentegen op in de willekeurige spieren, tijdens de contractie van de spier[9]. Een essentiële tremor is een voorbeeld van een actietremor.

Een rusttremor an sich is zelden een bijwerking. Een actietremor komt als bijwerking vooral voor bij lithiumintoxicatie of bij intoxicatie door valproaat en fenytoïne[6]. Tremor kan als enige bijwerking optreden of als onderdeel van een andere bewegingsstoornis.

Tremor als bijwerking is beschreven bij lithium, valproaat, fenothiazines en butyrofenonen, tricyclische antidepressiva, corticosteroïden, thyroxine, bronchodilatantia, amiodaron, cimetidine en bij β -sympaticomimetica als cafeïne en theofylline[6,9].

Incidentie: de incidentie varieert, afhankelijk van het soort geneesmiddel dat wordt voorgeschreven. Bij lithium kan de incidentie oplopen tot 50% van de behandelde patiënten, bij valproaat krijgt ongeveer 10% van de patiënten een tremor als bijwerking[9].

Differentiële diagnostiek: symptomatische tremor bij hyperthyreoïdie, feochromocytoom, hypoglykemie of alcoholonttrekking, of tremor bij M.Parkinson of erfelijke perifere neuropathie.

6. Akathisie

Akathisie kan gedefinieerd worden als een onvrijwillige, continue motorische onrust[6]. Bij akathisie is sprake van een subjectieve bewegingsdrang, die leidt tot onvermogen om stil te staan, te zitten of te liggen. Vaak is er sprake van innerlijke onrust en agitatie. Patiënten wiebelen en wippen voortdurend met bijvoorbeeld voeten, onderbenen, handen of het bovenlichaam. De bewegingen zijn bewust kortdurend te onderdrukken. In ernstige gevallen kan deze bewegingsonrust leiden tot slaapstoornissen[2,3,6].

Vooraf bij levodopa-gebruik, maar ook bij gebruik van fenothiazines (zoals chloorpromazine) en butyrofenonen (zoals haloperidol) en tijdens de onttrekking van benzodiazepinen kan akathisie voorkomen[6]. Verder kan akathisie voorkomen bij gebruik van andere antipsychotica, bij de SSRI's, bij metoclopramide en bij cisapride.

Incidentie: de cumulatieve incidentie ligt tussen 20 en 50%[2].

Latentietijd: akathisie treedt in de meeste gevallen op na de eerste dosis van het geneesmiddel of na een flinke dosisverhoging. Een snelle verhoging van de dosis

en een hoge dosis geven meer kans op deze bijwerking, evenals een snelle onttrekking[2,3].

Differentiële diagnostiek: psychotische agitatie, restless legs-syndroom, pijnlijke neuropathieën en (nachtelijke) myoclonieën[2].

7. Chorea

Chorea, letterlijk 'dans', uit zich doorgaans als onregelmatige, trekkende, ongecontroleerde bewegingen van de extremiteiten. Vaak gaan ze samen met dansende en dystonische bewegingen[6]. Chorea kan als op zichzelf staande bijwerking optreden, of als onderdeel van bijvoorbeeld een dyskinesie.

Deze bewegingsstoornis is als bijwerking beschreven bij het gebruik van dopaminerg werkende en antidopaminerge middelen, de anti-epileptica fenytoïne en carbamazepine, anticonceptiva, anabole steroïden, opiaten en verder bij onder andere antihistaminica, cimetidine, flunarizine, lithium en tricyclische antidepressiva[6].

Literatuur

1. Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Tweede ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
2. Moleman P. Praktische psychofarmacologie. Derde herziene druk. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998.
3. Hugtenburg J. Staken of vervangen is de beste oplossing; bewegingsstoornissen door geneesmiddelen. PW 2005;6:202-7.
4. Bénichou C. Adverse Drug Reactions; A Practical Guide to Diagnosis and Management. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2003.
5. Bazire S. Psychotropic Drug Directory; The professionals' pocket handbook & aide memoire. Editie 2003/2004. Salisbury: Fivepin Publishing Ltd; 2003.
6. Davies DM; Ferner RE; Glanville HD. Davies's textbook of adverse drug reactions. Vijfde ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
7. Muller F, Dichgans J, Jankovic J, Brandt Th, Caplan LR, Dichgans, Diener HC, Kennard C, editors. Neurological disorders; course and treatment. London: Academic Press; 1996; 66, Dyskinesias. p. 779-95.
8. Oertel WH, Quinn NP. Brandt Th, Caplan LR, Dichgans, Diener HC, Kennard C, editors. Neurological disorders; course and treatment. London: Academic Press; 1996; 64, Parkinsonism. p. 715-72.
9. Findley LJ, Buttner U. Brandt Th, Caplan LR, Dichgans, Diener HC, Kennard C, editors. Neurological disorders; course and treatment. London: Academic Press; 1996; 73, Tremor. p. 853-60.