

# Risico bij kinderen

## Domperidon en extrapiramidale stoornissen

De toepassing van domperidon kan leiden tot extrapiramidale stoornissen. Vooral kleine kinderen lopen een risico op deze bijwerking, omdat bij hen de bloed-hersenbarrière en leverfunctie nog niet volledig zijn ontwikkeld.

Tekst | Florence van Hunsel en Eugène van Puijenbroek



De bijwerkingen van domperidon traden in de meeste gevallen al enkele uren na de eerste gift op.

**D**omperidon is een anti-emeticum met een antidopaminerge werking, dat bij kinderen kan worden voorgeschreven ter verlichting van misselijkheid en braken [1]. Domperidon is niet receptplichtig. Het optreden van extrapiramidale stoornissen bij domperidon wordt zowel in de officiële productinformatie als in de literatuur beschreven [2, 3]. Deze bijwerking treedt volgens de officiële productinformatie op met een incidentie van minder dan 0,01 % [1]. Toch ontvangt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb nog met enige regelmaat meldingen van extrapiramidale stoornissen bij (jonge)

kinderen na gebruik van domperidon. We willen met dit artikel aan de hand van de meldingen bij Lareb enige achtergrondinformatie geven over deze bijwerking.

### Meldingen

Lareb ontving in totaal zestien meldingen van extrapiramidale verschijnselen bij kinderen die met domperidon waren behandeld. De gemelde verschijnselen variëren: dwangstand van het hoofd, oculogyre crisis, nekstijfheid, ophistonus, trekkingen in armen en benen of verhoogde spiertonus. Zes meldingen betroffen kinderen in de leeftijdsgroep 0 tot en met 1 jaar. Ook werd veelvuldig

gerapporteerd over kinderen in de leeftijdscategorie 2 tot en met 4 jaar. Domperidon dient op basis van gewicht gedoseerd te worden en bij de meldingen bij Lareb was dit ook zorgvuldig gebeurd. Lareb ontving daarnaast twee meldingen van extrapiramidale stoornissen bij adolescenten, waarvan één de combinatie van domperidon en metoclopramide betrof.

Domperidon werd in bijna alle gevallen rectaal toegediend. De bijwerkingen traden in de meeste gevallen al enkele uren na de eerste gift op. Deze vrij korte latentietijd komt overeen met het feit dat na rectale toediening van domperidon de plasmaconcentratie een plateau bereikt gedurende één tot vijf uur na toediening [1].

Van vrijwel alle kinderen is bekend dat ze herstelden na staken van domperidon, maar veertien kinderen werden vanwege de ernst van de bijwerkingen in het ziekenhuis opgenomen. In zes gevallen werden de patiëntjes behandeld met het anticholinergicum biperiden en in twee gevallen met diazepam. Als voorzorgsmaatregel werd bij één van de baby's een lumbaalpunctie verricht, waarbij een meningitis kon worden uitgesloten. Zes van de kinderen bleken gastro-enteritis te hebben.

### Farmacologie

Domperidon is een dopamineantagonist. De anti-emetische werking van domperidon berust waarschijnlijk op een combinatie van perifere (gastrokinetische) effecten en antagonisme van dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone [1, 4]. Perifeer stimuleert domperidon de peristaltiek van maag en duodenum, verhoogt het de druk van de gastro-oesofagale sfincter en ontspant het de pylorussfincter. Dit resulteert in een versnelde maaglediging, waardoor braken kan worden voorkomen [2, 5]. Centraal zorgt antagonisme van de dopaminereceptoren in de chemoreceptor-triggerzone ervoor dat het braakcentrum, dat gelegen is in de formatio reticularis van het

## Risico bij kinderen

- > verlengde merg, geen impulsen tot braken ontvangt.

Domperidon ondergaat een snel en uitgebreid levermetabolisme. Het enzym CYP<sub>3A4</sub> speelt een rol bij de N-dealkylering van domperidon, terwijl de enzymen CYP<sub>3A4</sub>, CYP<sub>1A2</sub> en CYP<sub>2E1</sub> een rol spelen bij de aromatische hydroxylering [1].

### Centraal zenuwstelsel

Geneesmiddelen die de dopaminerge transmissie in het centrale zenuwstelsel remmen, kunnen extrapiramidale verschijnselen veroorzaken [3]. Binding van dopamine aan de dopaminereceptoren onderdrukt normaliter de overmatige afgifte van acetylcholine in het striatum. Het striatum is een van de schakelstations van het extrapiramidale systeem. Door de blokkade van de dopaminereceptoren neemt de afgifte van acetylcholine dan ook toe. Dit zou samenhangen met het optreden van bewegingsstoornissen, waaronder extrapiramidale stoornissen [6]. Domperidon is niet het enige anti-emeticum met een antidopaminerge werking. Ook metoclopramide heeft een (sterke) D<sub>2</sub>-antagonistische activiteit [7].

Passage van een geneesmiddel door de bloed-hersensbarrière is van belang bij het ontstaan van extrapiramidale stoornissen en wordt beïnvloed door de lipofiliteit van een geneesmiddel. Domperidon passeert de bloed-hersensbarrière door zijn geringe lipofiliteit slecht, waardoor minder vaak extrapiramidale bijwerkingen optreden dan bij metoclopramide [7]. De passage van de bloed-hersensbarrière wordt mogelijk ongun-



Lareb ontving zestien meldingen van bijwerkingen van domperidon. Veertien kinderen werden vanwege de ernst van deze bijwerkingen in het ziekenhuis opgenomen.

stig beïnvloed door koorts en de toxines die vrijkomen bij virale infecties zoals een gastro-enteritis [3].

### Kinderen

Omdat de rijping van onder andere het CYP-systeem in de lever en de bloed-hersensbarrière tijdens de eerste levensmaanden nog onvolledig zijn, is het risico op neurologische bijwerkingen bij jonge kinderen relatief groot [1]. Extra voorzichtigheid is daarom geboden bij kinderen jonger dan 1 jaar [5]. Lareb ontving echter ook meldingen van extrapiramidale stoornissen bij kinderen in hogere leeftijdsgroepen en zelfs vijf meldingen betreffende volwassenen. In de literatuur is het optreden van extrapiramidale stoornissen ook bij oudere kinderen en (jong)volwassenen beschreven [8].

Bij het gebruik van domperidon bij kinderen moet men bedacht zijn op het optreden van extrapiramidale stoornissen, vooral omdat domperidon niet receptplichtig is en de ouders/verzorgers van een kind het op eigen initiatief kunnen kopen. Omgekeerd moet u bij het optreden van onbegrepen extrapiramidale stoornissen bij kinderen vragen naar mogelijk gebruik van domperidon.

De extrapiramidale bijwerkingen verdwijnen meestal spontaan en volledig na staken van de therapie. Anticholinerge parkinsonmiddelen zoals biperideen kunnen noodzakelijk zijn voor het behandelen van een extrapiramidale bijwerking [1]. Het tijdig herkennen van de extrapiramidale verschijnselen als een bijwerking kan onnodige diagnostiek voorkomen [9]. Extrapiramidale verschijnselen kunnen ook bij therapeutische doseringen optreden; daarom is het belangrijk het doseringsadvies uit de officiële productinformatie op te volgen. Maar ook bij de gebruikelijke dosering moet men bedacht zijn op extrapiramidale verschijnselen en zo nodig het gebruik van domperidon staken.

F.P.A.M. van Hunsel is apotheker, E.P. van Puijenbroek is huisarts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie kan gericht worden aan Florence van Hunsel, f.vanhunsel@lareb.nl.

### LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

# Lareb

Regelmatig schenkt het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb in het PW aandacht aan een bijwerking en geeft daarbij een advies voor de patiënt. Het Lareb is afhankelijk van meldingen en roept de apothekers op deze te blijven insturen: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## LITERATUUR

- 1 Deel IB 1 Motilium. Tilburg: McNeil; 7 juli 2005. [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/ho7678-ho7679-ho7681-ho7682-ho7683.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/ho7678-ho7679-ho7681-ho7682-ho7683.pdf). Geraadpleegd 8 juni 2007.
- 2 Poorter ME, Wolf BHM, Woltil HA. Een 'zetpilletje tegen het spugen'. Ned Tijdschr Geneeskd. 1997;141(14):665-6.
- 3 Meyboom RHB, Huijbers WAR. Acute extrapiramidale bewegingsstoornissen bij jonge kinderen en bij volwassenen tijdens het gebruik van domperidon. Ned Tijdschr Geneeskd. 1988;132(43):1981-3.
- 4 Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2007;102(9):2036-45.
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas 2007. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2007.
- 6 Stahl SM. Essential psychopharmacology. 2de ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- 7 Hugtenburg JG. Staken of vervangen is de beste oplossing. Bewegingsstoornissen door geneesmiddelen. Pharm Weekbl. 2001;136(6):202-7.
- 8 Kofoed PE, Kamper J. Extrapyramidal reactions caused by antiemetics during cancer chemotherapy. J Pediatr. 1984;105(5):852-3.
- 9 Elzinga-Huttenga J, Hekster Y, Bijl A, Rotteveel J. Movement disorders induced by gastrointestinal drugs: two paediatric cases. Neuropediatrics. 2006;37(2):102-6.