Aktuelles aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und Tox Info Suisse

Extrapyramidale Symptome unter Metoclopramid

Silvia Lemmen*, Pharmazeutin; PD Dr. med. Stefan Weiler*

Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich
* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Folgen der UAW:	Vorübergehend schwer beeinträchtigt
Verlauf:	Ohne Schaden erholt
Kausalitätsbeurteilung:	Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Der 8-jährige Knabe erhielt wegen Abdominalschmerzen mit Nausea 15 Tropfen Metoclopramid (Paspertin®). Nach wenigen Stunden erschien der Patient wesensverändert und zeigte sich mit mehrheitlich hängendem oder teils hyperextendiertem Kopf. Die Hände waren maximal palmar flektiert, die Finger befanden sich in Fauststellung. Des Weiteren wies der Knabe wiederholt Schreiphasen auf. Ansonsten zeigte er sich klar orientiert und mit einem «Glasgow Coma Score» von 15 Punkten. Es erfolgte eine anticholinerge Therapie mit 2 mg Biperiden (Akineton®) peroral, woraufhin sich die Dyskinesien innerhalb kürzester Zeit normalisierten.

Es ist weiter bekannt, dass der Knabe unter ADHS leidet und als weitere Medikation Methylphenidat hydrochlorid (Medikinet®) als Dauertherapie erhielt. Am Tag des Auftretens der beschriebenen Symptome wurde Medikinet® nicht verabreicht. Allergien waren keine bekannt.

Silvia Lemmen

Stefan Weiler1

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Indikation und Dosierung

Paspertin® enthält den Wirkstoff Metoclopramid, der periphere cholinerge Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt sowie dopaminantagonistische Eigenschaften an der Chemorezeptoren-Triggerzone des Brechzentrums aufweist und somit als Antiemetikum fungiert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die orale Applikation von Metoclopramid bei Kindern und Jugendlichen.

Es wird bei Dosierung und Anwendung streng unterschieden nach der Darreichungsform (oral vs. parenteral) sowie der Wirkstoffmenge von Metoclopramid in verschiedenen Präparaten: In Tropfen-Form sind pro Milliliter Paspertin® 4 mg des Wirkstoffs enthalten, dies entspricht ca. 12 Tropfen. Folglich erhielt das Kind in diesem Fall ca. 5 mg Metoclopramid. Aufgrund der Dosisstärke sind Paspertin®-Filmtabletten und -Tropfen nicht für Kinder und Jugendliche geeignet [1]. Die Europäische Aufsichtsbehörde EMA hat im Jahr 2013, aufgrund einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich der schweren neurologischen, aber auch kardiovaskulären unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Metoclopramid unter anderem den Widerruf der Zulassung von Metoclopramid-Tropfen mit einer Konzentration von >1 mg/ml ausgesprochen [2]. Intravenöse Darreichungen hingegen sind gemäss der Arzneimittelinformation von Paspertin® bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr nur bei eingeschränkter Indikation mit einer Dosierung von 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) bis zu dreimal täglich empfohlen. Hierbei beträgt die maximale Dosis innerhalb von 24 Stunden 0,5 mg/kg KG [1]. Im Gegensatz zu Paspertin® sind, wegen der geringeren Dosisstärke von 1 mg/ml, orale Formen von Primperan® bei bestimmten Zweitlinienindikationen auch bei Kindern und Jugendlichen (1 bis 18 Jahre) zugelassen (Tab. 1) [3]. Bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Einzeldosis von Metoclopramid 3 × 10 mg pro Tag. Allgemein ist die Therapiedauer je nach Indikation und Alter auf 48 Stunden bis maximal fünf Tage zu beschränken. Ausserdem ist ein Einnahmeabstand von mindestens sechs Stunden einzuhalten [1,3].

Extrapyramidale Störungen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Extrapyramidale Effekte (EPS) wie akute Dystonie, Akut- und Spätdyskinesien, Parkinsonismus und Akathisie zählen gemäss der Schweizer Arzneimittelinformation zu den häufig (<1/10, ≥1/100) auftretenden UAW unter der Anwendung von Metoclopramid [1]. EPS können sich als Torticollis, Gesichtsspasmen, Opisthotonus, Bradikinesie, okulogyre Krise, Dysphagie, Harnretention oder «Tetanus»-ähnliche Reaktionen äussern [5]. Gelegentlich (<1/100, ≥1/1000) treten Halluzinationen, Angst und Ruhelosigkeit sowie selten (<1/1000, ≥1/10 000) Verwirrtheitszustände auf [1]. Sie werden durch eine Blockade der Dopaminrezeptoren im nigrostriatären Bereich hervorgerufen [6]. EPS können selbst nach nur einer einzigen Gabe vorkommen und treten

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 1: Übersicht oraler Metoclopramid-Formulierungen bei Kindern und Jugendlichen [1, 3, 4].

Präparate in der Schweiz	Paspertin®
	Primperan®
Wirkstoffmenge der Präparate	Primperan®-Trinklösung: 1 mg/ml
	Paspertin®-Tropfen: 4 mg/ml
	Tabletten (beide Präparate): 10 mg
Anwendungshinweise	Kontraindikation bei Neugeborenen und Kindern unter 1 Jahr aufgrund reduzierter Elimination [2]
	Paspertin®-Filmtabletten und -Tropfen sind aufgrund ihrer Dosierungsstärke nicht für Kinder und Jugendliche geeignet.
Indikationen	Paspertin®-Filmtabletten, -Tropfen: keine
	Primperan®: Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie
Empfohlene Einzeldosis von Primperan®	Maximal 3 × 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag
Tageshöchstdosis von Primperan®	Maximal 0,5 mg/kg KG pro Tag
Einnahmeabstand	Mindestens 6 Stunden Abstand
Therapiedauer	Maximal 5 Tage
Metabolismus	CYP2D6
Antidote	Kein spezifisches Antidot
	Symptomatisch Anticholinergika, Antihistaminika, Benzodiazepine
Antidot Biperiden bei dyskinetischem Syndrom	Akineton®/-retard (Injektionslösung, Tabletten)
	Initialdosis der Injektionsdosis bei medikamentös induzierten extrapyramidale Störungen: – Kinder bis zu 1 Jahr: 1 mg – Kinder bis zu 6 Jahren: 2 mg – Kinder bis zu 10 Jahren: 3 mg (Bei Bedarf Wiederholung der gleichen Dosierung nach 30 min)
	Intramuskulär oder langsam intravenös injiziert
	Tabletten: Kinder ab 3 Jahren 1–3 × 1–2 mg pro Tag

vorwiegend innerhalb der ersten 24 Stunden nach Appliaktion auf [1, 7]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Kinder häufiger als Erwachsene [8]. Da der Wirkstoff über das genetisch polymorphe Enzym CYP2D6 abgebaut wird, werden EPS häufiger bei Patienten beobachtet, die bezüglich des CYP2D6-Polymorphismus zu den langsamen Metabolisierern gehören. In der kaukasischen Bevölkerung betrifft dies 5–10% [7]. Zusätzlich nimmt das Risiko von EPS bei der Anwendung hoher Dosierungen und längerer Behandlungsdauer zu. Falls EPS auftreten, sollte Metoclopramid unverzüglich abgesetzt werden. Gegebenenfalls bedarf es einer symptomatischen Behandlung. Hierbei wird eine Therapie mit Benzodiazepinen und/oder anticholinergen Substanzen empfohlen [1, 3].

Auch unter der Arzneimittelinformation der Begleitmedikation Medikinet® (ein Psychopharmakon) wird die aufgetretene Symptomatik in der Arzneimittelinformation beschrieben. Unter diesem können häufig (<1/10, ≥1/100) Dyskinesien sowie abnormales Verhalten, Aggression, Erregung, Ängstlichkeit, Depression und Reizbarkeit auftreten. Auch wird ein «Gilles de la Tourette»-Syndrome beschrieben [9].

Interaktionen

In der Arzneimittelinformation von Paspertin® wird wegen des erhöhten Risikos von EPS davor gewarnt, gleichzeitig Neuroleptika oder andere Medikamente mit extrapyramidalen Effekten einzusetzen [1]. Viele Antidepressiva sowie Neuroleptika werden ebenfalls durch CYP2D6 metabolisiert, was bei gleichzeitiger Anwendung mit Metoclopramid pharmakokinetisch zu einer Konzentrationssteigerung führen könnte [1, 7]. Ebenfalls ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2D6-Inhibitoren wie Fluoxetin oder Bupropion aufgrund der erhöhten Metoclopramid-Exposition Vorsicht geboten [1]. In der Fachinformation von Medikinet® wird darauf hingewiesen, dass es als Dopamin-Wiederaufnahmehemmer bei gleichzeitiger Anwendung mit Dopaminantagonisten zu einer pharmakodynamisch antagonistischen Interaktion kommen kann [9]. Wegen der entgegengesetzten Wirkmechanismen wird die gleichzeitige Einnahme von Medikinet® mit Dopaminantagonisten daher nicht empfohlen. Eine Assoziation im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion von Methylphenidat und Metoclopramid auf Rezeptorebene lässt sich daher im vorliegenden Fall nicht ausschliessen.

Zusammenfassung

Im vorliegenden Fall des 8-jährigen Patienten liegt ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von Paspertin® und dem Auftreten der Symptomatik vor. Das Abklingen der Symptome nach medikamentöser Intervention mit dem Antidot Akineton® kann als positive Dechallenge bewertet werden.

In Anbetracht des engen zeitlichen und pharmakodynamisch plausiblen Zusammenhangs, der guten Dokumentation in der Arzneimittelinformation und Fachliteratur sowie fehlender Hinweise auf nichtmedikamentöse alternative Ursachen wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten der extrapyramidalen Symptome sowie der Wesensveränderung und der Gabe von Paspertin® gemäss den Kriterien der «World Health Organization» (WHO) und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» (CIOMS) formal als wahrscheinlich eingestuft.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
stefan.weiler[at]usz.ch

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html